

**PIANO NAZIONALE MALATTIE RARE
2013-2016**

INDICE

PREMESSA	4
1. Contesto Europeo	5
1.1 Normativa di riferimento	5
1.2 I Centri di “expertise” (Raccomandazioni EUCERD, www.eucerd.eu)	6
1.2.1. Definizione e missione dei Centri di expertise	7
1.2.2. Criteri di designazione e valutazione dei centri di “expertise”	7
1. 3. Indicazioni sull’istituzione <i>European Reference Network</i> (ERN)	7
1. 4. Assistenza transfrontaliera	8
2. Contesto nazionale.....	9
2.1. Premessa.....	9
2.2. Livelli Essenziali di Assistenza.....	10
2.3. Organizzazione	10
2.3.1 Rete Nazionale delle Malattie Rare.....	10
2.3.2 Sistema nazionale di monitoraggio: il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), i Registri regionali e il flusso informativo	12
2.3.3 Tavolo Interregionale.....	13
2.3.4. Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR).....	14
2.3.5 Codifica	14
2.3.6. Registri di patologia e biobanche	15
2.4 Percorso diagnostico e assistenziale	16
2.5 Strumenti per l’innovazione terapeutica: farmaci (orfani) e legge n. 648/1996.....	17
2.6 Le Associazioni	18
2.7. Ricerca.....	20
2.7.1. Contesto europeo.....	21
2.7.2. Contesto nazionale.....	22
2.8 Formazione	22
2.9. Informazione	23
Premessa.....	23
2.9.1. Fonti di informazioni europee	23
2.9.2 Fonti di informazioni italiane	24
2.10. Prevenzione	25
2.10.1. Prevenzione primaria	25

2.10. 2. Prevenzione secondaria e diagnosi precoce	26
3. Obiettivi del Piano e monitoraggio (modalità e strumenti)	27
3.1 Rete	28
3.2 Sistema nazionale di monitoraggio: Registro Nazionale Malattie Rare, Registri regionali e flusso informativo	29
3.3 Nomenclatura e codifica	29
3.4 Percorso diagnostico assistenziale	29
3.5 Associazioni/ Empowerment	30
3.6. Ricerca	30
3.7. Formazione	31
3.7.1 Professionisti	31
3.7.2 Pazienti	31
3.7.3 <i>Caregiver</i> , familiari, volontari	31
3.8 Informazione	31
3.9 Prevenzione	32
3.9.1 Prevenzione primaria	32
3.9.2 Prevenzione secondaria	32
ALLEGATI	33
A.1. Elenco dei Presidi della rete	33
A.5. Elenco delle Associazioni	33
A.2 Rapporto ISTISAN su Registro	33

PREMESSA

Le malattie rare (MR), secondo una definizione adottata in ambito comunitario, hanno una prevalenza nella popolazione inferiore a 5 casi ogni 10.000 abitanti. Si tratta di patologie eterogenee, accomunate da problematiche assistenziali simili, che necessitano di essere affrontate globalmente e che richiedono una particolare e specifica tutela, per le difficoltà diagnostiche, la gravità clinica, il decorso cronico, gli esiti invalidanti e l'onerosità del trattamento.

Le MR costituiscono un problema di sanità pubblica per l'impatto numerico sulla popolazione. Secondo una stima dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) rappresentano il 10% delle patologie umane note. Si stima che il 6-8% della popolazione europea, complessivamente 27- 36 milioni di cittadini, sia affetto da una MR. L'OMS ha calcolato l'esistenza di circa 6.000 entità nosologiche, ma si tratta probabilmente di una stima riduttiva e, di fatto, l'Unione Europea (UE) calcola il loro numero in circa 8.000. Nel 2012 sono circa 6000 le entità nosologiche codificate da Orphanet, di cui la metà correlabili all'elenco delle MR già previsto dal DM 270/2001. Se si escludono i tumori rari, che non sono stati inseriti nell'elenco, la maggior parte delle restanti forme sono a bassissima frequenza. Stime attendibili di prevalenza del complesso dei malati rari riferibili all'elenco di malattie indicato del DM 279/2001 portano a ritenere che ci siano 5 malati rari ogni 1000 residenti, di cui 1 su 10 di nuova comparsa (incidenti). Si può quindi stimare che la prevalenza dei malati rari complessivamente considerati sia dal 50 al 100% superiore a quella stimata per il solo elenco del DM 279/2001, cioè da 7,5 a 10 per 1000 residenti. In base a queste stime in Italia ci sarebbero dai 450.000 ai 600.000 malati rari, di cui solo 300.000 presentati forme comprese nell'attuale elenco allegato al DM 279/2001.

Queste discrepanze tra le stime sono giustificate dal fatto che l'effettiva numerosità delle MR varia in funzione dell'affinamento degli strumenti diagnostici e dell'evoluzione delle classificazioni in uso. In particolare, le analisi genetiche hanno dimostrato l'eterogeneità di molte malattie, per cui condizioni di per sé non rare, se considerate solo a livello del loro meccanismo molecolare, potrebbero rientrare nel novero della rarità (ad es. la forma più comune di sordità genetica interessa circa una persona ogni 10.000). I test genetici stanno perciò producendo una parcellizzazione di molte malattie, ricollocando molte di esse, clinicamente non rare, nella categoria delle MR. Per queste ragioni, il problema delle MR deve essere valutato facendo anche riferimento anche ai loro aspetti clinici e funzionali.

Molte MR sono complesse, gravi, degenerative, cronicamente invalidanti; circa un terzo di esse riduce le attese di vita a meno di 5 anni, mentre molte altre non incidono significativamente sulla durata della vita, se vengono diagnosticate in tempo e trattate appropriatamente; altre condizioni, infine, permettono di svolgere una vita qualitativamente normale, anche in assenza di trattamento.

Le MR possono colpire le abilità fisiche e/o mentali, le capacità sensoriali e comportamentali. Le disabilità ad esse correlate limitano le opportunità educative, professionali e sociali e, indirettamente, possono essere causa di discriminazione.

Il ritardo nella diagnosi delle MR dipende da vari fattori, tra cui la mancanza di conoscenze adeguate da parte dei medici spesso collegata alla estrema rarità della malattia, la presenza di segni clinici individualmente non diagnostici, l'assenza o la limitata disponibilità di test diagnostici, la frammentazione degli interventi, l'inadeguatezza dei sistemi sanitari. Ne consegue che molti malati rari non riescono ad ottenere un inquadramento della loro patologia nel corso di tutta la loro vita. Inoltre, l'eziologia di almeno la metà delle MR purtroppo resta ancora sconosciuta.

Questi problemi si riflettono sul ritardo nella presa in carico e spesso le persone affette ricorrono a trattamenti non appropriati.

La frequente mancanza di terapie eziologiche efficaci non implica l'impossibilità di trattare le persone affette da MR. Infatti sono numerosi i trattamenti sintomatici, di supporto, riabilitativi, educativi, sostitutivi o supplementativi di funzioni, palliativi, ecc. comprese alcune prestazioni attualmente non erogate dal Servizio sanitario nazionale (SSN), che possono cambiare notevolmente il decorso clinico e l'attesa di vita, il grado di autonomia e la qualità della vita delle persone affette e dei loro familiari. L'accesso a questi trattamenti già disponibili e i loro aspetti innovativi costituiscono elementi chiave nelle politiche per l'assistenza ai malati rari.

1. Contesto Europeo

Il Consiglio dell'Unione Europea ha raccomandato agli Stati Membri di elaborare e attuare piani o strategie appropriate per le MR o esplorare misure nell'ambito di altre strategie di sanità pubblica, al fine di garantire alle persone affette l'accesso ad un'assistenza qualitativamente elevata, dal punto di vista diagnostico e terapeutico, e in particolare:

- a) elaborare e adottare un piano o una strategia il più presto possibile, preferibilmente entro la fine del 2013, al fine di orientare e strutturare gli interventi pertinenti nel settore delle MR nel quadro del sistema sanitario e sociale;
- b) intervenire per integrare le iniziative presenti e future a livello locale, regionale e nazionale, nei piani o nelle strategie, al fine di ottenere un approccio globale;
- c) definire un numero limitato di interventi prioritari nei piani o nelle strategie, sviluppando obiettivi e meccanismi di controllo;
- d) prendere atto dell'elaborazione di orientamenti e raccomandazioni per la progettazione di interventi nazionali sulle MR da parte delle autorità competenti a livello nazionale, nell'ambito del progetto europeo per lo sviluppo dei piani nazionali per le MR (EUROPLAN www.europlanproject.eu), finanziato nel 2008-2011 e nel 2012-2015 all'interno del primo programma d'azione comunitario nel campo della sanità pubblica.

1.1 Normativa di riferimento

Le MR, per le loro peculiarità, sono state identificate dalla Comunità Europea (CE) come uno dei settori della sanità pubblica per i quali è fondamentale la collaborazione tra gli Stati Membri; per questa ragione, le MR sono state oggetto di decisioni, regolamenti e raccomandazioni comunitarie volte a incentivare sia le iniziative regionali e nazionali, sia le collaborazioni transnazionali.

Le principali tappe degli interventi comunitari in questa area sono riassunte nei seguenti interventi:

- a) 1999 - Decisione N. 1295/1999/CE del 29 aprile 1999 del Parlamento europeo e del Consiglio, che ha adottato un programma di azione comunitaria 1999-2003 sulle MR con gli obiettivi di migliorare le conoscenze scientifiche sulle MR e creare una rete europea d'informazione per i pazienti e le loro famiglie; formare ed aggiornare gli operatori sanitari, per migliorare la diagnosi precoce; rafforzare la collaborazione internazionale tra le organizzazioni di volontariato e quelle professionali impegnate nell'assistenza; sostenere il monitoraggio delle MR negli Stati Membri.
- b) 2000 - Gazzetta ufficiale della Comunità europea: Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio concernente i medicinali orfani (CE N. 141/2000). Il regolamento ha istituito una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano, offrendo incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani così qualificati. L'art. 4 del regolamento ha istituito, in seno alla *European Medicines Agency* (EMA www.ema.europa.eu), il Comitato per i Medicinali Orfani - *Committee on Orphan Medicinal Products* (COMP).
- c) 2003-2008 - Primo Programma Comunitario 2003-2008: ha richiamato il valore aggiunto delle organizzazioni dei pazienti con MR, nel creare e nel condividere le conoscenze nei diversi ambiti delle MR.
- d) 2004 - Decisione della Commissione 2004/192/EC del 25 febbraio 2004 su *Community action in the field of public health 2003-2008*: ha istituito la *Rare Diseases Task Force* (RDTF) presso la Direzione Generale Salute e Consumatori dell'Unione Europea (*EU - DG Health and Consumer*). La RDTF, formata da esperti dei diversi Stati Membri, dai rappresentanti dell'Agenzia europea dei prodotti medicinali e delle Associazioni dei pazienti, dai responsabili dei progetti di ricerca e sanità pubblica sulle MR finanziati dalla CE, aveva il compito di assistere la Commissione europea (CE) nella promozione delle migliori strategie per la prevenzione, la diagnosi ed il trattamento delle MR, riconoscendo il valore aggiunto proveniente dal coordinamento delle azioni su scala europea. Gli obiettivi specifici comprendevano il miglioramento dell'informazione sulla diagnosi, lo screening, il trattamento e la cura delle MR; la promozione di reti di centri esperti per la diagnosi e cura delle MR; la promozione della sorveglianza e della disponibilità di dati epidemiologici di elevata qualità e confrontabili a livello europeo; la promozione dello sviluppo di

sistemi di classificazione e codifica internazionale delle MR, anche in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e la promozione della diffusione di buone pratiche cliniche per migliorare la qualità della vita delle persone con MR.

- e) 2008-2013 - Secondo programma di azione comunitaria sulle MR 2008-2013: ha individuato, tra le principali linee di azione, lo scambio di informazioni mediante le reti esistenti sulle MR e lo sviluppo di strategie per migliorare la cooperazione transnazionale ed il coordinamento delle attività a livello europeo.
- f) 2008 - Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle Regioni "Le malattie rare: una sfida per l'Europa", 11 novembre 2008: ha delineato la strategia comunitaria di supporto agli Stati Membri nella diagnosi, nel trattamento e nella cura dei cittadini europei affetti dalle MR, sviluppandola su tre aree principali: miglioramento del riconoscimento e della visibilità delle MR; sostegno ai piani o alle strategie nazionali per le MR nei Paesi membri; rafforzamento della cooperazione e del coordinamento per le MR a livello europeo.
- g) 2009 - Raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea, 8 giugno 2009: ha invitato gli Stati Membri ad elaborare e adottare, nel quadro dei propri sistemi sanitari e sociali, piani e strategie nazionali per le MR, preferibilmente entro il 2013, sulla base degli orientamenti e delle raccomandazioni elaborati dal progetto EUROPLAN (www.europlanproject.eu), coordinato dall'Istituto superiore di sanità (ISS); assicurare che le MR siano adeguatamente codificate e rintracciabili in tutti i sistemi informativi sanitari, nel rispetto delle procedure nazionali, incoraggiando un loro adeguato riconoscimento nei sistemi di assistenza e rimborso nazionali basati sull'ICD; incentivare la ricerca sulle MR e promuovere la partecipazione dei ricercatori ai progetti di ricerca sulle MR finanziati a vario livello, compreso quello comunitario; individuare centri esperti nel proprio territorio nazionale entro la fine del 2013 e valutare la possibilità di promuoverne la creazione; promuovere la partecipazione di tali centri alle reti europee; sostenere la condivisione, a livello europeo, delle migliori pratiche di diagnosi e assistenza medica, la formazione degli operatori, lo sviluppo di orientamenti europei sui test diagnostici e di screening; consultare i pazienti sulle politiche nel settore delle MR, facilitare l'accesso dei pazienti alle informazioni aggiornate; promuovere le attività svolte dalle organizzazioni dei pazienti, compresa la sensibilizzazione, la formazione, lo scambio di informazioni e le migliori pratiche, la costruzione di reti e il coinvolgimento dei pazienti maggiormente isolati; garantire, in collaborazione con la Commissione, avvalendosi di adeguati meccanismi di finanziamento e cooperazione, la sostenibilità a lungo termine delle infrastrutture create nel campo dell'informazione, della ricerca e dell'assistenza per le MR.
- h) 2010 - Decisione della CE n. 2009/872/EC, 30 novembre 2009: Istituzione del Comitato europeo di esperti sulle malattie rare, *European Union Committee of Experts on Rare Diseases* (EUCERD- <http://www.eucerd.eu>), in sostituzione della *Rare Diseases Task Force* (RDTF). Il Comitato ha l'obiettivo di coadiuvare la CE nell'elaborazione e nell'attuazione delle azioni comunitarie nel settore delle MR, in collaborazione con gli Stati Membri, le autorità europee competenti in materia di ricerca e sanità pubblica e gli altri soggetti che operano nel settore.

1.2 I Centri di "expertise" (Raccomandazioni EUCERD, www.eucerd.eu)

A causa del limitato numero dei pazienti e delle limitate esperienze disponibili, per garantire la diagnosi e la cura di queste malattie, la CE considera indispensabile l'istituzione di una rete di riferimento europea per le MR, nell'ambito della quale privilegiare, quando appropriato, il trasferimento e lo scambio delle esperienze, lo scambio di informazioni e di dati, di campioni biologici, di immagini radiologiche e altri elementi diagnostici, anziché movimentare i pazienti. Tra gli strumenti che la CE intende maggiormente condividere sono elencati i registri e i database, le linee-guida e le informazioni, le immagini trasmesse per via telematica, le attività di formazione.

1.2.1. Definizione e missione dei Centri di expertise

Secondo le Raccomandazioni elaborate dell'EUCERD, i Centri di "expertise" per le MR sono individuati dagli Stati Membri quali strutture "esperte" per la diagnosi e cura di pazienti con MR in una definita area geografica, preferibilmente nazionale e, laddove necessario, internazionale. Essi includono o coordinano competenze multidisciplinari, contribuiscono ad elaborare protocolli diagnostico-terapeutici e linee guida, sono collegati con i laboratori specializzati e con le altre strutture (es. riabilitative), partecipano ad attività di ricerca scientifica, contribuiscono alla formazione dei medici, dei paramedici e dei professionisti non medici, forniscono informazioni e collaborano con le associazioni dei pazienti. Sono collegati con altri Centri di expertise nazionali ed europei.

1.2.2. Criteri di designazione e valutazione dei centri di "expertise"

Per l'individuazione dei Centri esperti, l'EUCERD suggerisce alcuni criteri prioritari, definiti anche in base alle raccomandazioni formulate dalle Associazioni dei pazienti nell'ambito del progetto EUROPLAN, tra cui:

- a) adeguata capacità di diagnosi, follow-up e presa in carico dei pazienti;
- b) volume di attività significativo, rispetto alla prevalenza della malattia;
- c) capacità di fornire pareri qualificati e di utilizzare linee-guida di buona pratica clinica e di effettuare controlli di qualità;
- d) documentato approccio multidisciplinare;
- e) elevata competenza ed esperienza, documentata con pubblicazioni scientifiche;
- f) riconoscimenti, attività didattica e di formazione;
- g) significativo contributo alla ricerca;
- h) stretta interazione con altri centri esperti, capacità di operare in rete a livello nazionale ed internazionale;
- i) stretta collaborazione con le Associazioni dei pazienti;
- j) verifica periodica del mantenimento dei requisiti.

1. 3. Indicazioni sull'istituzione *European Reference Network* (ERN)

La costituzione della Rete europea di riferimento (*European Reference Network* (ERN) seguirà la designazione dei centri esperti a livello nazionale, individuati dagli Stati Membri secondo i criteri proposti dall'EUCERD con il documento del 20 ottobre 2011 adattato alle specifiche situazioni dei diversi Paesi/Regioni. Il documento fornisce anche indicazioni sulle modalità di funzionamento della rete.

Le ERN, costituite preferibilmente da servizi e strutture, anziché da gruppi di esperti, saranno coordinate da un esperto nel lavoro in rete, la cui posizione verrà finanziata a livello europeo (EUCERD Meeting, 26-27/01/12, Preparatory Document – ERNs for RD 9). **In attesa della stesura definitiva del documento**

Secondo l'orientamento dell'EUCERD, spetta agli Stati Membri il compito di individuare nel territorio di competenza le esperienze da rendere disponibili, definire gli indicatori di qualità da condividere con gli altri Stati Membri e fornire adeguate informazioni ai professionisti e agli operatori sanitari, ai cittadini e alle organizzazioni dei malati, relativamente alle condizioni di accesso alle strutture della ERN.

A livello europeo saranno definite le tipologie dei servizi e le strutture necessarie e le risorse da condividere e saranno individuate formalmente le modalità di condivisione delle competenze e delle informazioni, comprese le indicazioni sulle migliori pratiche da diffondere per favorire la diagnosi ed il corretto trattamento.

Le singole reti di riferimento dovranno adottare procedure per il controllo della qualità e l'intero sistema dovrà essere sottoposto a una valutazione in grado di stimare i punti di forza e di debolezza, indirizzando le procedure da adottare per il loro miglioramento. Tale sistema potrà essere collegato a strumenti di sostenibilità finanziaria.

1. 4. Assistenza transfrontaliera

Il 9 marzo 2011 è stata formalmente adottata dal Parlamento europeo e dal Consiglio d'Europa una direttiva in materia di assistenza sanitaria transfrontaliera, che fa chiarezza sui diritti dei cittadini e sulla possibilità delle cure presso altri Stati Membri. Dall'applicazione di tale direttiva, tuttavia, non dovrebbe derivare un incoraggiamento ai pazienti a ricevere le cure al di fuori dal loro Stato di affiliazione oltre il necessario.

Gli Stati Membri sono tenuti ad adottare le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie per conformarsi alla direttiva, entro il 25 ottobre 2013.

La direttiva, che nasce dall'esigenza della CE di armonizzare i dettami della Corte Europea di Giustizia sui diritti dei cittadini a farsi curare in un altro Stato membro dell'UE, nel pieno rispetto delle autonomie organizzative dei singoli Stati e delle competenze nazionali in tema di prestazioni sanitarie, chiarisce le responsabilità in materia di qualità e di sicurezza dell'assistenza nel caso in cui più Paesi siano coinvolti e mira a rafforzare la collaborazione tra gli Stati Membri in diversi settori, tra cui la definizione dei centri di riferimento per le cure e i trattamenti specializzati.

Gli Stati Membri sono tenuti ad istituire punti di contatto nazionale, che cooperino strettamente tra loro e con la CE, facilitino lo scambio di informazioni e forniscano ai pazienti tutte le informazioni utili a compiere una scelta informata.

E' esplicitamente enunciato che le decisioni sull'offerta dell'assistenza sanitaria alla quale i cittadini hanno diritto ed i meccanismi attraverso i quali essa viene finanziata ed erogata devono restare nel contesto nazionale dei sistemi sanitari.

Quando l'assistenza sanitaria in questione è compresa tra le prestazioni alle quali il cittadino ha diritto nello Stato membro di affiliazione, i costi delle cure sanitarie che il paziente può ricevere presso un altro paese della UE sono sostenute dal Paese di affiliazione, sia sotto forma di rimborso al cittadino fino al costo che il Paese di affiliazione avrebbe sostenuto, sia mediante pagamento diretto all'erogatore; gli Stati Membri possono introdurre procedure di autorizzazione preventiva dei ricoveri ospedalieri o delle prestazioni che richiedano l'utilizzo di infrastrutture sanitarie o di apparecchiature altamente specializzate e costose, quando sussistano esigenze di pianificazione riguardanti l'obiettivo di assicurare, nel territorio dello Stato membro interessato, la possibilità di un accesso sufficiente e permanente ad una gamma equilibrata di cure di elevata qualità, o alla volontà di garantire il controllo dei costi e di evitare, per quanto possibile, ogni spreco di risorse finanziarie, tecniche e umane. L'autorizzazione preventiva può essere richiesta, inoltre, per l'assistenza che comporti un rischio particolare per il paziente o per la popolazione, oppure sia fornita da un prestatore di assistenza sanitaria che susciti gravi e specifiche preoccupazioni rispetto alla qualità o alla sicurezza dell'assistenza.

Lo Stato membro di affiliazione può decidere di rimborsare altri costi afferenti, come le spese di alloggio e di viaggio, o i costi supplementari eventualmente sostenuti a causa di una o più disabilità da un paziente che riceve assistenza sanitaria in un altro Stato membro, conformemente alla legislazione nazionale e a condizione che tali costi siano documentati.

L'autorizzazione può essere negata quando vi sia il rischio di scarsa sicurezza per il paziente, quando vi siano ragionevoli dubbi in merito al rispetto degli standard di qualità e sicurezza e all'aderenza a linee-guida validate.

La Direttiva esplicita che la Commissione sostiene attivamente la cooperazione tra gli Stati per quanto riguarda la diagnosi e la cura delle MR, specificando che, quando una persona è affetta o sospetta di essere affetta da una MR chiede l'autorizzazione preventiva, può essere effettuata una valutazione clinica da esperti del settore. Se gli esperti non possono essere individuati nello Stato membro di affiliazione, o se il parere degli esperti non è conclusivo, lo Stato membro di affiliazione può richiedere a uno Stato membro un parere scientifico.

La CE sostiene gli Stati Membri nello sviluppo delle reti di riferimento europee tra i prestatori di assistenza sanitaria e i centri di eccellenza presenti negli Stati Membri, soprattutto nel settore delle MR. Le reti si basano sulla partecipazione volontaria dei loro membri, che contribuiscono alle attività delle reti conformemente alla legislazione dello Stato membro in cui sono situati. Le reti sono costantemente aperte a nuovi prestatori di assistenza sanitaria che intendano aderirvi, a condizione che essi soddisfino i criteri e le condizioni adottati dalla CE.

Nel campo delle MR, la CE sostiene gli Stati Membri, per informare i professionisti sanitari sugli strumenti disponibili nell'UE, in particolare sul database Orphanet, sulle reti di riferimento europee e sulle possibilità offerte dal regolamento (CE) n. 883/2004 per il trasferimento dei pazienti affetti da MR in altri Stati Membri, per diagnosi e le cure che non sono disponibili nello Stato membro di affiliazione.

La direttiva non si applica ai servizi di assistenza a lungo termine prestati dai servizi di assistenza domiciliare o dagli istituti di residenza assistita e dalle residenze per anziani.

La Direttiva prevede il rafforzamento della cooperazione tra gli Stati Membri attraverso l'utilizzo degli strumenti della *e-health* e lo sviluppo di una rete europea che riunisca, su base volontaria, le autorità nazionali responsabili; inoltre, sostiene e facilita la cooperazione e lo scambio di informazioni scientifiche tra gli Stati Membri, nell'ambito di una rete volontaria che collega le autorità o gli organismi nazionali responsabili della valutazione delle tecnologie sanitarie designati dagli Stati Membri. I membri della rete di valutazione delle tecnologie sanitarie partecipano e contribuiscono alle attività della rete conformemente alla legislazione dello Stato membro in cui operano.

2. Contesto nazionale

2.1. Premessa

L'attenzione nei confronti delle MR si è focalizzato in Italia a partire dagli anni '90 ed è accresciuta negli ultimi anni, insieme alla consapevolezza che, in un'ottica di sanità pubblica, queste malattie condividono una serie di problemi e richiedono politiche specificamente indirizzate.

Le politiche di sviluppo dell'assistenza per le MR, le strategie, gli obiettivi e le azioni illustrati dal presente Piano, sono in gran parte oggetto di precedenti interventi normativi, che hanno individuato nelle MR un'area di priorità nella sanità pubblica e hanno confermato l'interesse per questo settore, secondo linee di attività condivise e concertate con le Regioni.

Il Piano, tuttavia, si propone di costruire un quadro d'insieme e fornire indicazioni utili ad affrontare il problema delle MR in maniera organica, nell'ambito di una *governance* da attuarsi ai diversi livelli istituzionali e nelle diverse aree assistenziali, come le cure primarie, palliative, di riabilitazione e l'assistenza domiciliare.

L'assistenza alle persone affette da MR è finanziata attraverso le risorse ordinariamente destinate al Ssn e ripartite annualmente tra le Regioni, con un livello di spesa difficilmente definibile ma sicuramente variabile tra le Regioni.

Inoltre, a partire dal 2007, sono state destinate specifiche risorse alle attività di programmazione e di organizzazione dell'assistenza per questo settore. Infatti, la legge finanziaria n. 296/2006 ha inserito le MR tra le materie oggetto del cofinanziamento dei progetti regionali attuativi del PSN, riservando loro una quota di 30 milioni di euro da assegnare alle Regioni con decreto del Ministro della salute, previa intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano.

Il decreto ministeriale 28 febbraio 2009 ha definito la ripartizione alle Regioni del fondo per l'anno 2007; per tale annualità, le Regioni hanno condiviso un unico progetto e la ripartizione è stata effettuata su base capitaria. Per l'anno 2008 e per l'anno 2009, rispettivamente, le somme di 4.482.008 e di 4.984.727 di euro sono state assegnate alle Regioni che hanno presentato progetti sulle MR.

Inoltre, per gli anni 2010-2012, sono state vincolate quote pari a 20 milioni di euro/anno del Fondo sanitario nazionale (FSN) da destinare alle Regioni per la realizzazione di obiettivi di PSN finalizzati all'area delle malattie rare e da ripartire secondo Accordo in Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano.

Ancora, per l'anno 2010, si è confermato il vincolo di 15 milioni di euro per interventi in materia di Biobanche di materiale umano.

Si auspica che tale livello di finanziamento venga mantenuto, in attesa che si rendano disponibili ulteriori risorse da destinare specificamente all'attuazione degli obiettivi del presente Piano.

2.2. Livelli Essenziali di Assistenza

Le attività, i servizi e le prestazioni destinate alle persone affette dalle MR sono parte integrante dei "Livelli Essenziali di Assistenza" (LEA) che il SSN è tenuto a garantire ai propri assistiti, in relazione alle condizioni cliniche individuali e per tutte le patologie. I LEA sono forniti a tutti i cittadini attraverso i sistemi regionali, nel rispetto dei criteri di efficacia, qualità ed appropriatezza delle cure, nonché dei principi etici di equità, universalità di accesso e solidarietà. Per questo, il SSN deve assicurare, in tutti i settori dell'assistenza, compreso quello delle MR, *standard* quantitativi e, soprattutto, qualitativi dei servizi e delle prestazioni, adeguate modalità di erogazione, in termini di personale, tecnologie, tempi di esecuzione, applicazione degli strumenti del governo clinico, accessibilità e tempi di attesa, caratteristiche misurabili, che necessitano di essere monitorate. Queste azioni devono essere perseguite nel rispetto del principio della sostenibilità. La scelta tra le diverse modalità di organizzazione dell'offerta e tra le diverse tipologie di attività deve privilegiare gli interventi che, a parità di risultato, garantiscono un uso ottimale delle risorse.

Il provvedimento che definisce i LEA è il dPCM 29 novembre 2001, che richiama e conferma il decreto ministeriale 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione 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". Al decreto ministeriale (DM) n. 279/2001 è allegato l'elenco delle MR per le quali è prevista l'esenzione, individuate in base ai criteri indicati dalla normativa: limite di prevalenza <5/10.000 abitanti, stabilito a livello europeo come criterio di rarità, gravità clinica, grado di invalidità e onerosità della quota di partecipazione derivante dal costo del relativo trattamento.

A causa della varietà e della complessità dei sintomi clinici delle MR, la norma non definisce puntualmente le prestazioni erogabili in esenzione, ma prevede, per quelle presenti nell'elenco allegato al DM, il diritto all'esenzione per tutte le prestazioni incluse nei LEA, necessarie a confermare la diagnosi, appropriate per il monitoraggio della malattia e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti. L'ambito di applicazione del DM n. 279/2001 non riguarda l'assistenza farmaceutica, né l'assistenza protesica e integrativa, che sono regolamentate da altre norme specifiche, anche per gli esenti. Tuttavia, molte delle Regioni la cui condizione economico-finanziaria consenta l'introduzione di Livelli di assistenza ulteriori hanno autonomamente disposto l'erogazione gratuita dei farmaci di fascia C e di altri prodotti non classificati come farmaci, ai cittadini affetti dalle MR residenti nel proprio territorio.

La riconduzione della disciplina delle MR ai LEA implica che lo strumento giuridico e la procedura per l'aggiornamento siano quelli definiti dalla legge per la modifica dei livelli essenziali, ovvero un decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri, di concerto con il Ministro dell'economia e finanze, d'intesa con la Conferenza Stato-Regioni.

Al momento, lo schema di decreto, che prevede l'aggiornamento dell'elenco delle MR con l'inclusione di nuove malattie, è al concerto tecnico del Ministro dell'economia e finanze per le valutazioni di compatibilità economico finanziaria.

2.3. Organizzazione

2.3.1 Rete Nazionale delle Malattie Rare

Il disegno generale della rete nazionale assistenziale dedicata alle MR (279/2001) resta un punto di forza del sistema, che tuttavia deve essere sostenuto ed implementato attraverso una strategia comune di cooperazione e di condivisione delle conoscenze.

La rete delle MR è costituita da tutte le strutture ed i servizi dei sistemi regionali, che concorrono, in maniera integrata e ciascuna in relazione alle specifiche competenze e funzioni, a sviluppare azioni di prevenzione, implementare le azioni di sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e alla terapia e promuovere l'informazione e la formazione.

Il modello desiderato, coerente con lo spirito e con i principi fondativi del Servizio sanitario nazionale, di cui la rete nazionale delle MR è parte integrante, è volto a garantire l'espletamento di funzioni altamente specialistiche e derivanti da competenze specifiche e, allo stesso modo, di funzioni

assistenziali generali diffuse nel territorio. L'organizzazione auspicata si fonda sulla gestione, coordinata ad un livello regionale e interregionale, delle risposte alle specifiche necessità dei pazienti da parte delle singole strutture.

Nodi principali della Rete nazionale delle MR sono i Presidi accreditati, preferibilmente ospedalieri, appositamente individuati dalle Regioni tra quelli in possesso di documentata esperienza nella diagnosi e nella cura di specifiche MR o di gruppi di MR, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ad esempio per la gestione delle emergenze e per la diagnosi biochimica, genetica e molecolare (art. 2, comma 2, dm n. 279/2001). La dotazione di supporto può essere garantita anche mediante il collegamento funzionale tra le strutture e/o i servizi, come è il caso dei centri di Genetica Medica, parte integrante della rete delle MR. I Presidi compresi nella rete operano secondo protocolli clinici concordati e collaborano con i servizi territoriali e i medici di famiglia per la presa in carico e la gestione del trattamento. Tali Presidi dovrebbero svolgere i compiti previsti per i Centri di expertise europei e la loro individuazione dovrà essere ispirata alle raccomandazioni che saranno definite dall'EUCERD.

I Presidi sono stati individuati dalle singole Regioni che hanno costituito le reti regionali di assistenza e, in base all'Accordo Stato-Regioni del 2007, la Rete Nazionale è definita dalle singole reti regionali. Le Regioni hanno successivamente rivisto o stanno rivedendo i criteri di accreditamento dei Presidi. In relazione a quanto sta avvenendo a livello europeo e all'esperienza già maturata in Italia, la revisione delle reti regionali dovrà tendere ad individuare centri di competenza con le caratteristiche di unità funzionali, costituite da una o più unità organizzative/operative, all'interno delle quali sia gestito il percorso diagnostico, per individuare il più precocemente possibile la malattia e definire il percorso socio-sanitario globale della persona affetta dalla MR. Per svolgere efficacemente quest'ultimo compito, i centri di competenza dovranno risultare pienamente incardinati nella rete assistenziale regionale.

Per il coordinamento delle strutture nell'ambito di ciascuna regione, l'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 ha previsto, laddove compatibile con l'assetto organizzativo regionale, il riconoscimento di Centri di coordinamento regionali e/o interregionali che favoriscano il lavoro in rete. I Centri di coordinamento dovranno assicurare lo scambio di informazioni e della documentazione relativa alle MR con gli altri Centri regionali e interregionali e con gli altri organismi internazionali competenti; il coordinamento dei Presidi della rete; la consulenza e il supporto ai medici del SSN; la collaborazione alle attività formative degli operatori sanitari e del volontariato ad alle iniziative preventive; l'informazione ai cittadini e alle associazioni dei malati e dei loro familiari. Inoltre, i Centri di coordinamento devono garantire il collegamento funzionale con i singoli Presidi della rete per le MR, raccogliendo le richieste dei medici e/o dei pazienti e indirizzando i pazienti ai Presidi della rete. Per assolvere a tali compiti, i Centri di coordinamento devono assicurare la presenza di una struttura autonoma, in grado di supportare l'attività di raccolta e di smistamento delle richieste, attraverso personale e linee telefoniche dedicate; l'inserimento e la ricerca in rete di informazioni; la disponibilità di reti di comunicazione e operative, attraverso adeguati collegamenti funzionali tra i servizi sociosanitari delle ASL ed i Presidi della rete per la presa in carico dei pazienti e delle famiglie, e per garantire la continuità delle cure e l'educazione sanitaria. Infine, i Centri di coordinamento devono costituire un punto di riferimento privilegiato per le Associazioni dei pazienti e dei loro familiari.

Il coordinamento interregionale può essere realizzato, per tutte le malattie, per singole malattie e/o per gruppi di malattie che richiedono le stesse competenze cliniche e diagnostiche, attraverso specifici accordi tra le Regioni, volti a regolamentare lo scambio e la condivisione di percorsi di diagnosi e cura tra le strutture competenti o esperte specificamente individuate dalle stesse Regioni (Presidi).

Tali ulteriori accordi regionali dovranno esplicitare le modalità di interrelazione tra le singole strutture per la gestione delle MR, in particolare per quelle poco frequenti (ultrarare), secondo un'articolazione condivisa di competenze e responsabilità, comprese le modalità di coinvolgimento e di collaborazione delle Associazioni dei malati e dei loro familiari. In pratica, si dovranno realizzare "alleanze/coalizioni" tra le Regioni, quanto meno per le malattie più rare e complesse dal punto di vista diagnostico e terapeutico. Per specifiche patologie con caratteristiche peculiari, ultrarare o di particolare complessità, oppure per la gestione di specifiche fasi dell'assistenza, le strutture individuate dalle Regioni potranno avvalersi delle competenze di Centri ad elevata specializzazione all'estero, anche mediante l'uso della telemedicina e del teleconsulto, in conformità con quanto definito dalla Direttiva europea del 9 marzo 2011 in materia di assistenza sanitaria transfrontaliera.

Per le medesime patologie a bassa prevalenza ($<1/10^6$), l'Accordo già citato ha previsto l'individuazione di Presidi nazionali dedicati alla diagnosi e alla cura definendo i criteri per la loro individuazione:

- A. documentata esperienza diagnostica, clinica e assistenziale;
- B. dotazione strutturale e funzionale certificata al momento dell'individuazione del presidio sovra regionale;
- C. inserimento nelle reti formali regionali e/o sovra regionali di assistenza per le MR;
- D. dotazione di protocolli o algoritmi diagnostico-terapeutici che definiscano i percorsi assistenziali e documentino l'adozione di procedure organizzative funzionali alla gestione dell'assistenza del paziente con MR (approccio multidisciplinare al paziente, integrazione con i servizi territoriali ed il medico di medicina generale/pediatra di libera scelta per tutte le prestazioni che possono essere eseguite nel luogo più vicino all'abitazione del paziente o in ambito domiciliare, attività di *follow up* a distanza).

Appare indispensabile rafforzare ulteriormente gli strumenti di coordinamento e di integrazione delle azioni già previste dagli Accordi tra lo Stato e le Regioni, in un'ottica sopra-regionale, per minimizzare le differenze nell'offerta dei servizi e nella loro accessibilità tra le diverse Regioni e, soprattutto, per consentire ai pazienti di essere correttamente indirizzati verso le strutture competenti. Occorre, quindi, incentivare il lavoro in rete tra le strutture che condividano logiche, prospettive e conoscenze.

2.3.2 Sistema nazionale di monitoraggio: il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), i Registri regionali e il flusso informativo

Al fine di contribuire alla programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela delle persone con MR e attuarne la sorveglianza, a partire dal 2001 è stato istituito in Italia un sistema di monitoraggio delle MR, di tipo *area based*, mediante registri di popolazione locali e regionali afferenti ad un unico registro, che attraverso un flusso nazionale costante permetterà sia di ottenere stime di occorrenza specifiche per le singole MR, sia di valutazione del fenomeno nel suo complesso.

Il sistema, unico nel suo genere nel panorama internazionale, è funzionale all'obiettivo di ottenere stime affidabili e utili a definire l'impatto complessivo che le MR hanno nella popolazione italiana, garantendo al contempo la possibilità di avere un maggiore dettaglio di informazioni sul peso dei problemi assistenziali associati alle singole malattie.

Il Registro nazionale malattie rare (RNMR) è stato istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (articolo 3 del D.M. n. 279/2001) e ha avuto successive implementazioni mediante gli Accordi Stato-Regioni del 2002 e 2007.

Con l'Accordo del 10 maggio 2007 tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano le Regioni si sono impegnate ad istituire i Registri regionali o interregionali, a dotarli delle risorse necessarie e ad alimentare il RNMR mediante un flusso di dati, secondo un numero di variabili (*dataset*) definito dallo stesso Accordo, contenente informazioni sia relative alla parte anagrafica di arruolamento del paziente, sia alla parte relativa alla malattia.

Fanno parte integrante del sistema di monitoraggio nazionale i Presidi, individuati formalmente dalle regioni e abilitati alla registrazione dei casi diagnosticati e alla presa in carico dei pazienti, che inviano i dati raccolti al RNMR; i Registri regionali/interregionali che, dopo un processo di validazione, inviano il flusso epidemiologico contenuto nel *dataset* al RNMR.

All'ISS (Centro Nazionale Malattie Rare - CNMR) un gruppo di lavoro multidisciplinare acquisisce i dati, effettua appropriati controlli di qualità ed esegue le analisi. Con cadenza almeno semestrale sono organizzate riunioni di lavoro all'ISS tra gli operatori del RNMR, i responsabili dei Registri regionali/interregionali, rappresentanti del Ministero della Salute e altri esperti del settore per discutere sia temi di interesse generale che argomenti specifici connessi all'intero sistema di sorveglianza.

I Registri regionali/interregionali, istituiti dal 2001 nelle varie Regioni in tempi e con modalità diverse, si differenziano per la tipologia dell'organizzazione, delle informazioni raccolte e per le finalità loro attribuite dalle amministrazioni regionali/provinciali. In particolare, alcuni di essi hanno finalità principalmente epidemiologiche e di supporto alla programmazione regionale, oltre che di adempimento al debito informativo che le Regioni hanno verso il RNMR; altri sono strutturati per svolgere compiti di supporto alle attività assistenziali e per coordinare la presa in carico delle persone con MR, raccogliendo e rendendo disponibili le informazioni ai servizi e agli operatori di volta in volta coinvolti nella

realizzazione degli interventi diagnostico-terapeutici compresi nei percorsi individuali di assistenza. Nei casi in cui il sistema di rilevazione lo permetta, il riconoscimento del diritto all'esenzione per le persone con MR, a fronte di una diagnosi formulata da un presidio della rete, consente l'immediato popolamento del registro e l'inserimento nel sistema di monitoraggio di tutti i pazienti presenti e noti in una determinata area territoriale.

Dalle informazioni cliniche e assistenziali vengono ricavati dati epidemiologici a supporto delle attività di programmazione, controllo e monitoraggio regionali, nonché gli elementi del dataset per alimentare il flusso informativo nazionale verso il RNMR.

Uno dei compiti attribuiti al Gruppo tecnico interregionale permanente per le MR, nell'ambito della Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, è quello di indicare gli strumenti e le procedure per garantire, in collaborazione con l'ISS, il monitoraggio epidemiologico nazionale delle MR e quello delle attività assistenziali.

Fin dalla sua istituzione, il Gruppo tecnico, sia nella sua composizione mista, sia in quella esclusivamente interregionale, si è impegnato ad implementare nel Paese gli interventi previsti dal d.m. n. 279/2001. Le azioni del Gruppo sono state orientate ad armonizzare le scelte attuate nelle diverse aree del Paese, ferma restando l'autonomia programmatica e organizzativa di ciascuna amministrazione.

Nel 2007 l'attività di monitoraggio delle MR è stata oggetto di un progetto condiviso tra le Regioni, finalizzato all'accesso al finanziamento messo a disposizione dal Ministero della salute nell'ambito dei progetti attuativi di Piano sanitario nazionale (PSN). Il supporto economico ai progetti regionali da parte del Ministero della salute si è ripetuto anche negli anni successivi fino al 2010. Grazie a questa attività, si è ottenuto che tutte le Regioni emanassero delibere finalizzate a garantire il flusso dei dati verso il RNMR, in base a quanto previsto dall'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007.

La condivisione di processi e progetti ha portato alla creazione di convenzioni e accordi interregionali che hanno creato nel Paese due aree territoriali, "interregionali" formalmente riconosciute, la prima composta da Piemonte e Valle d'Aosta, la seconda da Veneto, Province Autonome di Trento e Bolzano, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna, Liguria, Puglia e Campania. In quest'ultima area interregionale, le Amministrazioni coinvolte condividono la stessa politica per l'accreditamento dei Presidi ed il loro funzionamento, i protocolli terapeutici e i percorsi assistenziali. Nel 2011, l'ISS ha pubblicato il primo Report "Registro nazionale e registri regionali e interregionali delle malattie rare" (Rapporti ISTISAN 11/20) che illustra le attività del RNMR e dei Registri regionali/interregionali (Allegare Report ISTISAN).

Sono stati raccolti dati relativi a 485 differenti MR distribuite sul territorio nazionale.

Dall'analisi dei dati sono emerse alcune importanti criticità (soprattutto relative a completezza e aggiornamento del *dataset*), connesse anche alla complessità della materia trattata; queste criticità dovranno essere affrontate e corrette nel corso del prossimo triennio.

2.3.3 Tavolo Interregionale

All'esigenza di un coordinamento delle attività regionali, apparso immediatamente necessario dopo l'entrata in vigore della legge costituzionale n. 3/2001, si è fatto fronte con i diversi Accordi sottoscritti in sede di Conferenza Stato-Regioni.

In seguito all'Accordo Stato Regioni e PPAA del 2002, già citato in precedenza, è stato istituito un tavolo congiunto Regioni e PPAA, Ministero e ISS per coordinare le azioni poste in essere nel Paese a favore dei malati rari. Nel 2006 è stato istituito dalla Commissione Salute, coordinamento degli assessori regionali e delle PPAA, un tavolo tecnico permanente costituito dai soli rappresentanti delle regioni e PPAA. Il tavolo ha avuto e ha attualmente il compito di scambiare esperienze e prassi, condividere soluzioni organizzative e programmatiche e definire l'istruttoria di documenti tecnici al vaglio e all'approvazione della Commissione salute, che presentino il punto di vista delle Regioni su temi riguardanti l'assistenza ed il monitoraggio delle MR. Durante gli anni della sua attività il Tavolo ha realizzato o contribuito a realizzare in collaborazione con il Ministero e l'ISS, molti prodotti, quali la proposta di aggiornamento dell'elenco di malattie rare del D.M. 279/2001, il documento di *governance* regionale ed interregionale della rete di assistenza per malati rari, l'Accordo Stato Regioni e PPAA del 2007, il documento di posizione delle Regioni sulle proposte di legge in tema di MR attualmente in

discussione nei due rami del Parlamento, l'elenco dei farmaci e parafarmaci utilizzabili per malati rari come *off label* o di importazione dall'estero parzialmente rimborsabili dall'AIFA, ecc.

Il lavoro più rilevante compiuto e attualmente in corso, però, è consistito in un continuo confronto tra le diverse realtà territoriali sulle diverse soluzioni attivate per definire, all'interno dei servizi sanitari regionali, soluzioni specifiche per i malati rari. Questo confronto ha permesso una progressiva omogeneizzazione delle soluzioni, sia in relazione alla selezione dei Presidi accreditati, sia rispetto ai protocolli utilizzati, sia infine rispetto ai sistemi di monitoraggio, ivi compresi i sistemi informativi che alimentano i così detti registri locali. Prodotto non trascurabile di tale lavoro sono gli accordi interregionali, che hanno permesso il progressivo nascere e svilupparsi di ampie aree interregionali utilizzando sistemi informativi, protocolli, e reti accreditate comuni.

Tuttavia, poiché l'azione del Tavolo non esaurisce il bisogno di un coordinamento tra le istituzioni che a diverso titolo intervengono nel governo del sistema, si rende necessario un organismo interistituzionale istituito e disciplinato per legge.

2.3.4. Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR)

Sin dalla fine degli anni '90 l'Istituto Superiore di Sanità ha contribuito a realizzare gli obiettivi di ricerca e sanità pubblica in tema di MR, impegnando le risorse umane e strutturali distribuite all'interno di varie strutture dell'ente. Al fine di migliorare l'efficienza delle attività, il Decreto del Presidente 26 giugno 2008 (G.U. 7 luglio 2008), ha istituito il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) con la missione di "ricerca, consulenza e documentazione sulle malattie rare e farmaci orfani finalizzata a prevenzione, trattamento e sorveglianza".

Il CNMR è sede del RNMR e, in base alle proprie funzioni, promuove, coordina e realizza progetti di ricerca e collabora con le istituzioni nazionali ed internazionali impegnate nelle attività inerenti alle MR e ai farmaci orfani e con le Associazioni dei pazienti (www.iss.it/cnmr).

2.3.5 Codifica

Molte MR sono difficilmente rilevabili e tracciabili nei sistemi sanitari a causa delle difficoltà di classificazione e codifica, sia per l'inadeguatezza dei sistemi attualmente in uso, sia per fattori che appartengono alla natura delle MR (eterogeneità delle patologie, scarsa accuratezza diagnostica, presenza di numerosi sinonimi, acronimi e gruppi di patologie).

In generale, i processi di traduzione della diagnosi di una malattia in codici rappresentano un'operazione difficile nella misura in cui la terminologia medica utilizzata è diversa da quella contenuta nella classificazione in uso. Per le MR, l'impatto dei problemi riguardanti la codifica è ancora maggiore. Le diagnosi non appropriate o non corrette comportano codifiche e classificazioni inappropriate; codici inappropriati possono influenzare in maniera significativa le statistiche, che si basano, per definizione, su pochi casi. Il miglioramento della codifica e della classificazione delle MR è un obiettivo prioritario a livello nazionale e internazionale perché una corretta codifica e classificazione è fondamentale per assicurare la rintracciabilità dei casi nei sistemi informativi sanitari, per esempio, nelle schede di dimissione ospedaliera (SDO), per realizzare i registri epidemiologici o per effettuare analisi statistiche sia ai fini della programmazione sanitaria, sia per finalità di ricerca. L'accuratezza dei flussi rappresenta infatti una fonte informativa importante sui bisogni assistenziali, costituisce una fonte significativa per la produzione delle statistiche dei dati di morbosità, di efficacia e qualità dei sistemi sanitari e pertanto rappresenta uno strumento indispensabile per adottare appropriate ed efficaci misure di sanità pubblica.

Con tale consapevolezza, nel 2004 la CE ha istituito un Gruppo di Lavoro (GdL) sulla Codifica e classificazione delle MR. Questo Gruppo, coordinato dalla presidenza dell'EUCERD, collabora con l'OMS per il processo di revisione dell'*International Classification of Diseases* (ICD), l'attuale riferimento internazionale per la classificazione delle malattie, la cui stesura è coordinata dall'OMS. L'obiettivo principale di questo GdL, al quale collaborano alcune istituzioni italiane tra cui l'Istituto superiore di sanità e alcune Regioni, è quello di contribuire attivamente al processo di revisione dell'ICD10 e alla realizzazione dell'ICD11.

Nessuna delle diverse versioni dell'ICD utilizzate nei diversi paesi appare oggi soddisfacente per le MR: a poche malattie è attribuito un codice univoco e specifico, alcune MR sono codificate all'interno di

gruppi di patologie che comprendono malattie comuni e rare, molte altre sfuggono al sistema perché non hanno nessuna codifica. E' esemplificativo il codice di classificazione ICD-10 assegnato alla malattia di Marfan, condiviso con più di venti altre patologie.

Attualmente, in Italia la codifica ICD9-CM è utilizzata per le SDO, mentre l'ICD10 è utilizzata dall'ISTAT per la codifica dei decessi.

2.3.6. Registri di patologia e biobanche

I registri dei pazienti e le banche-dati sono strumenti chiave per la ricerca clinica sulle MR, per migliorare la presa in carico dei pazienti, pianificare la loro salute e valutare gli esiti sociali, economici e la qualità della vita. Essi consentono di accorpate i dati fino al raggiungimento di campioni di dimensioni sufficienti ad effettuare studi clinici ed epidemiologici, a valutare la possibilità di pianificare e realizzare sperimentazioni cliniche, a favorire l'arruolamento dei pazienti e a misurare le ricadute dei nuovi interventi.

I registri di patologia sono uno strumento importante, in quanto consentono di raccogliere evidenze sull'efficacia delle terapie e sugli eventuali effetti collaterali. In Italia Orphanet ha censito 51 registri, 35 dei quali nazionali, 9 regionali, 2 europei e 5 globali. Il progressivo sviluppo dei registri di popolazione, che arricchiscono le informazioni fornite dalla casistica clinica ed evitano la distorsione delle informazioni ricavate dai dati raccolti su bacini ridotti di popolazione, porterà probabilmente in futuro, come già si verificato per altri gruppi di malattie non rare, ad una riconsiderazione del ruolo e delle funzioni dei registri di patologia.

I registri dei pazienti trattati con farmaci orfani sono particolarmente utili, in quanto consentono di valutare l'appropriatezza e l'efficacia della terapia e gli eventuali effetti collaterali, tenuto presente che le autorizzazioni alla commercializzazione di solito vengono rilasciate quando le evidenze sono ancora limitate, ancorché già convincenti.

In Europa sono stati censiti da Orphanet oltre 500 registri, il 70% dei quali è nazionale. La maggior parte di essi è ospitato presso istituti universitari e riguarda singole malattie o gruppi di malattie, per le quali sono disponibili terapie innovative in fase di sviluppo o già commercializzate.

Le biobanche sono servizi dedicati alla raccolta ed alla conservazione del materiale biologico umano, finalizzate alla diagnosi, agli studi sulla biodiversità e alla ricerca. La CE considera le biobanche come organizzazioni *no-profit*, che dovrebbero essere riconosciute dalle autorità sanitarie competenti degli Stati membri, per garantire il trattamento, la conservazione e la distribuzione del materiale biologico ottenuto dagli interventi diagnostici o terapeutici, donato per un progetto di ricerca e conservato per un successivo uso, donato per un trapianto e poi non utilizzato, proveniente da persone decedute e sottoposte ad autopsia.

Le biobanche si caratterizzano per la tipologia del materiale raccolto (sangue, tessuto sano e patologico, linee cellulari, DNA, gameti, ecc.) e per lo scopo delle loro attività: biobanche finalizzate alla diagnosi e alla cura; biobanche finalizzate alla ricerca scientifica.

Le biobanche genetiche raccolgono e conservano campioni di tessuti e linee cellulari, da utilizzare per le ricerche sulle malattie genetiche o per definire la componente ereditaria delle malattie comuni, collegabili a dati anagrafici, genealogici e clinici delle persone da cui deriva il materiale depositato. Queste biobanche hanno le finalità di favorire le ricerche dedicate all'identificazione delle cause delle malattie ereditarie; favorire la raccolta di materiale biologico proveniente da soggetti che presentano caratteristiche genomiche utili a comprendere le basi biologiche delle malattie comuni e i fattori ereditari che ne condizionano la suscettibilità; rendere disponibili campioni utili allo studio delle variazioni genomiche che condizionano la risposta ai farmaci; centralizzare la raccolta dei campioni di materiale genetico proveniente da soggetti affetti dalle malattie genetiche, per studi *in vitro*; offrire un servizio per favorire lo sviluppo della ricerca e la comunicazione e gli scambi tra i ricercatori.

In Italia è attiva dal 2007 una rete di biobanche, coordinata dal 2009 dalla Regione Liguria, creata con lo scopo di sviluppare un sistema informatico centralizzato, per facilitare la consultazione e l'accesso ai campioni; raggiungere adeguati standard etici, legali e qualitativi; migliorare la collaborazione all'interno della comunità biomedica, per stimolare l'implementazione di progetti di ricerca; offrire ai ricercatori un servizio utile allo sviluppo dei loro progetti. Si ritiene importante la diffusione delle informazioni sulla rete delle biobanche e la partecipazione delle Associazioni dei pazienti alle attività correlate.

Non è disponibile al momento un censimento delle altre raccolte di materiale biologico presenti in Italia, la maggior parte delle quali sono state allestite in una data antecedente all'elaborazione delle linee-guida nazionali e internazionali, che ne hanno regolamentato l'attività. Molte di queste raccolte di materiale biologico sono state organizzate presso centri di ricerca e riguardano campioni provenienti dalle persone con MR.

2.4 Percorso diagnostico e assistenziale

Il percorso assistenziale delle persone affette da MR inizia da un sospetto diagnostico formulato o da un medico ospedaliero o da un professionista che opera nell'ambito dell'assistenza territoriale. Di solito sono il medico di medicina generale o il pediatra di libera scelta che inviano il paziente allo specialista del SSN incaricato di avviare il percorso nell'ambito dello stesso SSN. A volte, è lo stesso paziente, o sono i suoi familiari che riportano i segni e i sintomi alle strutture sanitarie, innescando iter diagnostici particolari. La prima formulazione del sospetto diagnostico è un elemento critico del percorso, in quanto influenza la possibilità di un trattamento tempestivo e, di conseguenza, il decorso della malattia. Per ridurre il tempo che intercorre tra la comparsa dei primi sintomi e la diagnosi di MR sono molto rilevanti tutte le azioni rivolte alla formazione e l'aggiornamento dei professionisti che operano in questo articolato sistema di servizi, che per brevità può essere definito sistema di riferimento, compreso il loro inserimento nei programmi di formazione obbligatoria predisposti dalle Regioni. Devono anche essere incentivati gli strumenti e le infrastrutture capaci di guidare ed orientare tutti i medici verso il sospetto di MR. Quando sussiste un sospetto diagnostico, il medico deve immediatamente inviare il paziente ad un Presidio della rete formalmente individuato dalle Regioni per la specifica malattia o per il gruppo delle MR al quale si ritiene appartenga la patologia sospettata. Compete infatti ai Presidi accreditati garantire l'iter diagnostico della MR senza costi per il paziente, per le procedure eseguite in regime ambulatoriale. Qualora l'iter diagnostico richieda prestazioni che possono essere effettuate solo in unità operative non comprese tra quelle del presidio della Rete, lo stesso Presidio deve farsi carico di assicurarne l'esecuzione presso altre strutture del SSN. In particolare, nei casi in cui l'accertamento può essere effettuato direttamente su un campione biologico, il presidio deve farsi carico di eseguire il prelievo del campione, provvedere alla spedizione e garantire l'esecuzione dell'indagine. Quando la conferma diagnostica richieda l'esecuzione di test genetici sui familiari del probando, anche queste indagini devono essere eseguite in regime di gratuità. In ogni caso, l'iter diagnostico deve essere organizzato in modo da garantire la migliore qualità e completezza con il minore disagio per il paziente e la sua famiglia. Per questo, devono essere promossi ed incentivati gli accordi tra Regioni e tra presidi della Rete, per permettere forme di consulenza a distanza anche attraverso strumenti informatici di condivisione della documentazione medica. A tale scopo, le Regioni potranno attuare accordi per consentire che le prestazioni di consulenza siano oggetto di specifica tariffazione.

Tutti gli accertamenti diagnostici devono essere eseguiti secondo i criteri, supportati dalle evidenze scientifiche, di appropriatezza ed efficacia, essenzialità e sicurezza. Gli accertamenti il cui valore diagnostico è ancora oggetto di ricerca scientifica non sono compresi tra quelli erogati dal SSN. In ogni caso essi possono essere proposti solo nel contesto di un progetto di ricerca approvato da un Comitato Etico, previa sottoscrizione del consenso informato da parte del paziente o dei suoi tutori.

Qualora alla fine dell'iter diagnostico si confermi la presenza di una MR compresa nell'elenco del DM 279/2001 è compito dello specialista del Presidio redigere il certificato di MR e rilasciarlo al paziente nel più breve tempo possibile. Le ASL di residenza del paziente in possesso della certificazione rilasciata da un presidio della Rete specificamente individuato per la patologia in questione, rilasciano l'attestato di esenzione corrispondente alla malattia certificata.

Una volta formulata la diagnosi di malattia, è ancora compito del presidio della Rete definire il profilo del danno attuale ed evolutivo presentato dal paziente ed il suo potenziale funzionale. Questa seconda parte dell'inquadramento diagnostico è essenziale per consentire successivamente la redazione del piano di trattamento, che deve tenere conto degli specifici bisogni assistenziali identificati in base alle individuali caratteristiche della persona e perciò non definiti unicamente in base al paradigma standard della malattia. Anche per questa fase di approfondimento diagnostico valgono tutte le precedenti indicazioni. In base alla diagnosi di malattia ed al profilo dei bisogni assistenziali, il Presidio formulerà infine il Piano assistenziale individuale che può comprendere tutte le prestazioni incluse nei LEA nazionali o nei livelli ulteriori eventualmente garantiti in ambito regionale (farmaci, dietetici, presidi, ausili,

protesi, trattamenti riabilitativi, interventi chirurgici programmati, ecc.) ritenuti dagli specialisti del presidio necessari per la presa in carico del paziente, secondo principi, basati sull'evidenza scientifica, di appropriatezza, indispensabilità, non sostituibilità ed economicità. Il piano dovrà essere formulato secondo le modalità previste dalla Regione nella quale insiste il presidio.

Qualora le prestazioni indicate nel piano siano comprese nei LEA, nazionali o regionali, esse dovranno essere garantite dalla ASL di residenza del paziente ed erogate o direttamente dai suoi servizi o dalla rete regionale o interregionale di assistenza a totale carico del SSR. A tal fine, le Regioni devono indicare le modalità organizzative messe in atto per garantire questo diritto del paziente. Al fine di rendere più omogenei nel territorio nazionale i trattamenti garantiti ai malati rari, si terrà particolarmente conto di questa categoria di pazienti nel definire i nuovi LEA. Inoltre, è auspicabile ogni iniziativa di respiro interregionale volta a definire, anche attraverso delibere formali, i protocolli e i percorsi assistenziali organizzati e garantiti per ogni tipologia di bisogno assistenziale e di MR, compresi gli aspetti del trattamento dei sintomi, della riabilitazione intensiva ed estensiva, dell'inserimento sociale (scuola e lavoro), delle cure palliative e dell'assistenza domiciliare integrata.

Il piano assistenziale deve essere periodicamente aggiornato dal Presidio della Rete, anche in base all'evoluzione clinica della malattia e alla risposta ai trattamenti in corso. Le azioni previste dal piano assistenziale devono essere attuate preferibilmente dagli ospedali e dai servizi territoriali prossimi al luogo di vita della persona con MR. Per tale motivo è essenziale il collegamento tra il presidio di riferimento e i servizi sanitari ospedalieri e territoriali della ASL di residenza, che deve comprendere il passaggio e la condivisione della documentazione clinica essenziale per mettere in atto correttamente gli interventi predisposti e per monitorarne il risultato, anche attraverso la supervisione e la consulenza a distanza, e, per casi eccezionali, anche eventuali forme di consulenza in loco. Potranno essere di volta in volta previsti, all'interno della stessa regione o per accordi interregionali, soggiorni presso i presidi della Rete di specialisti e professionisti della ASL di residenza, al fine di affinare le competenze necessarie a seguire adeguatamente presso gli ospedali periferici dell'ASL o al domicilio, pazienti particolarmente complessi. Anche in questo caso valgono le osservazioni esplicitate in relazione all'iter diagnostico. Qualora il Presidio di riferimento si trovi in ambito diverso dalla regione di residenza del paziente, le regioni dovranno mettere in atto procedure per assicurare le prestazioni necessarie nel territorio di residenza.

Nel caso delle MR ad esordio durante l'età pediatrica che consentono di sopravvivere nell'età adulta, deve essere gestita con la massima attenzione la fase di transizione, in modo da assicurare la continuità assistenziale tra una fase all'altra della vita del paziente. Questo passaggio dovrà essere specificamente previsto nei sopracitati percorsi assistenziali e potrà giovare di diverse innovazioni organizzative e gestionali, tendenti a facilitare il lavoro congiunto degli specialisti afferenti alle diverse unità operative e a presidi diversi. Per le fasi terminali del decorso clinico si dovrà prevedere uno specifico collegamento con le reti delle cure palliative. Qualora il malato bisognoso di un'assistenza continuativa di grande impatto sia trattato per lunghi periodi in famiglia, si dovranno prevedere brevi ricoveri di sollievo presso strutture di degenza non ospedaliere, appositamente competenti per questo tipo di assistenza. Analogamente, nei casi che richiedono assistenza continuativa che non può essere garantita al domicilio del paziente per problemi inerenti le caratteristiche familiari oppure per decisione del paziente o del suo tutore, l'assistenza deve essere garantita in luoghi residenziali competenti per la specifica assistenza richiesta.

2.5 Strumenti per l'innovazione terapeutica: farmaci (orfani) e legge n. 648/1996

a) Contesto normativo europeo

La politica europea in materia di farmaci orfani è stata avviata nel 2000 con l'adozione del Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio concernente i medicinali orfani (CE n. 141/2000), che si poneva come obiettivo di potenziare la ricerca e lo sviluppo dei farmaci orfani prevedendo un sistema di coordinamento degli Stati membri. Tale Regolamento ha istituito una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinali orfani e ha disciplinato l'offerta di incentivi per la ricerca e lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani così qualificati. L'articolo 4 del regolamento ha istituito, in seno alla *European Medicines Agency* (EMA www.ema.europa.eu), il *Committee on*

Orphan Medicinal Products (COMP) con il compito di attribuire la designazione di farmaco orfano a livello centralizzato.

Nel 2008, il *Pharmaceutical forum* tra 27 Stati membri ha posto l'attenzione sulla necessità di agevolare lo scambio di informazioni e conoscenze tra gli Stati membri e le autorità europee per contribuire a migliorare le valutazioni e le decisioni al fine di garantire un accesso equo e tempestivo ai farmaci orfani per tutte le MR.

Nel 2010 la CE ha condotto lo studio sul *Clinical Added Value of Orphan Medicinal Products* (CAVOMP) finalizzato a verificare la fattibilità del meccanismo dello scambio delle conoscenze dei diversi portatori di interesse coinvolti nel processo di valutazione dei farmaci orfani. Lo studio, pubblicato nel 2011, ha evidenziato l'importanza del confronto iniziale tra le parti e dello scambio preventivo delle informazioni scientifiche tra l'*European Medicines Agency (EMA)/European Network for Health Technology Assessment (EunetHTA)* e gli sponsor nel processo di valutazione del beneficio significativo di un farmaco in fase di designazione orfana. Il *Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal Products (MoCA)* è un progetto che, nell'ambito della Piattaforma di accesso ai farmaci orfani della Direzione generale Imprese e Industria della UE, si propone di individuare percorsi comuni e alternativi tra gli Stati membri per facilitare l'accesso ai farmaci orfani in maniera sostenibile.

L'AIFA, insieme alle agenzie di altri 9 Stati membri è stata incaricata di coordinare un meccanismo di investimenti armonizzati per migliorare la condivisione delle conoscenze e delle responsabilità.

b) norme per l'erogazione dei farmaci orfani e innovativi nell'ambito del SSN in Italia

Ad oggi, in Italia 42 dei 68 farmaci orfani, approvati dall'EMA alla data del 30 ottobre 2012, sono disponibili e rimborsati dal SSN per l'indicazione terapeutica appropriata. Inoltre, nel nostro Paese esiste un sistema di sorveglianza *post-marketing* di alcuni farmaci orfani, attraverso il Registro Nazionale dei Farmaci Orfani gestito dall'ISS in collaborazione con l'AIFA. L'AIFA, in particolare, raccoglie le informazioni riguardanti la fase *post-marketing* per alcuni farmaci recenti.

La legge n. 648/1996 consente di erogare a carico del SSN, quando non sia disponibile un'alternativa terapeutica valida, medicinali innovativi in commercio in altri Stati, ma non sul territorio nazionale; medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica; medicinali utilizzati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata (uso *off-label*). Questa possibilità è limitata ai principi attivi e agli usi indicati in un elenco allegato ed aggiornato dal Comitato tecnico scientifico (CTS) dell'AIFA. L'aggiornamento avviene tenendo conto delle richieste che enti, istituzioni, clinici e Associazioni dei pazienti rivolgono all'AIFA.

La legge n. 326/2003 stabilisce che il 50% del fondo AIFA, alimentato dal 5% delle spese annuali per la promozione delle Aziende farmaceutiche, sia destinato all'acquisto di farmaci orfani per le malattie rare e di farmaci non ancora autorizzati, che rappresentano una speranza di cura per patologie gravi. Nel 2011, l'accesso dei pazienti a tali farmaci ha determinato una spesa di 950.000 euro.

La legge n. 94/1998 ed il dm n. 8 maggio 2003 (per l'uso cosiddetto "compassionevole") disciplinano l'erogazione di farmaci su base nominale per singolo paziente "qualora il medico ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale". Successivamente, la legge n. 296/2006, art. 1, c. 796, lettera z), ha limitato tale uso "compassionevole", consentendolo solo nell'ambito delle sperimentazioni e vietandolo quando la prescrizione di tali farmaci "assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio, quale alternativa terapeutica rivolta ai pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento". La norma prevede un procedimento per danno all'erario nei confronti dei prescrittori che non si attengono a queste limitazioni.

2.6 Le Associazioni

Il ruolo delle Associazioni dei pazienti è stato fondamentale, anche nel nostro Paese, nell'incoraggiare politiche mirate, ricerche ed interventi di assistenza sanitaria. Molti progressi nel campo delle MR, ai diversi livelli istituzionali, sono ascrivibili proprio alle attività di queste organizzazioni, che hanno

permesso alla società civile di acquisire consapevolezza della peculiarità di queste malattie e dei problemi che esse comportano. Il lavoro delle Associazioni ha anche contribuito a modificare i rapporti tra le istituzioni (centrali, regionali e locali) e la comunità dei malati, rimuovendo molte delle barriere esistenti.

Orientare le scelte sulla propria malattia o condizione, sulle modalità di trattarla e sul percorso da seguire, è un diritto per il paziente ed incide positivamente sul successo della terapia. Inoltre, è dimostrato che dal rafforzamento dei gruppi di sostegno scaturisce maggiore appropriatezza nell'uso dei servizi ed il miglioramento dell'efficienza di chi presta le cure. L'*empowerment*, punto di forza delle malattie croniche globalmente considerate, è indispensabile per le MR, che oltre alla cronicità condividono una pluralità di bisogni collegati alla difficoltà del loro trattamento e al fatto che la rarità impone sforzi coordinati per migliorarne la conoscenza e l'assistenza.

All'esigenza di condividere difficoltà e problemi e alla volontà di vedere riconosciuti i propri diritti e di ricevere tutela, si aggiunge il valore peculiare del lavoro svolto dalle Associazioni delle MR che, partendo dalla condivisione di esperienze, possono costruire un bagaglio di conoscenza diverso da quello del medico, ma non di meno utile nell'affrontare correttamente la malattia. Anche in Italia, a partire dal 1998, la discussione attorno ai temi fondamentali che riguardano le MR si è fortemente evoluta, aprendosi alle organizzazioni dei malati anche sui contenuti di natura tecnica e scientifica; di fatto, proprio nel settore delle MR, i pazienti e le loro organizzazioni hanno raggiunto un livello di *empowerment* tra i più avanzati, che rappresenta un modello per altri gruppi di patologie.

E' perciò necessario che gli operatori sanitari ed i professionisti medici si facciano promotori di un rapporto costruttivo e collaborativo con i pazienti, incoraggiando la loro informazione e sostenendo atteggiamenti solidali e comunitari. Per contro, la partecipazione ai processi decisionali da parte delle organizzazioni dei pazienti richiede un esaltato senso civico e capacità di agire nell'interesse della collettività e a questo non giova la frammentazione delle loro rappresentanze.

Oggi, sia a livello nazionale che internazionale, esistono organizzazioni di pazienti ben strutturate che, avendo come interesse primario singole malattie o gruppi di malattie correlate, operano, di fatto, nell'interesse di tutte le persone affette da MR.

Il database Orphanet ha censito 1673 singole associazioni federate nell'*European Organisation for Rare Diseases* (EURORDIS), fondata nel 1997, che svolge attività e iniziative nell'interesse comune di tutte le MR. La federazione UNIAMO (www.uniamo.org), che accorpa un centinaio di Associazioni, rappresenta l'Italia all'interno di EURORDIS.

Oltre a svolgere un ruolo articolato, dalla raccolta di fondi da destinare alla ricerca al disegno di proposte di sanità pubblica, dall'elaborazione di progetti di studio al loro supporto finanziario fino all'arruolamento dei pazienti negli studi clinici, le Associazioni si fanno anche carico della produzione di materiale informativo sulle malattie, sui trattamenti disponibili e sulle reti cliniche e delle strutture competenti, in virtù della loro collaborazione con i clinici, gli operatori sanitari e le istituzioni. Numerose attività congiunte di questo tipo, in specifici settori, hanno permesso di creare reti collaborative con gli specialisti e con le strutture, inizialmente su problemi di natura clinico-scientifica per l'avvio di attività di ricerca e poi per la creazione di reti assistenziali.

In Europa, la partecipazione in seno ad organismi governativi è garantita al *COMP*, istituito dalla CE che ha il compito di valutare le richieste di designazione di Farmaco Orfano, per la *Rare Diseases Task Force*, istituita nel 2004 e per l'EUCERD, a partire dal 2010.

Un esempio della collaborazione realizzata tra le Associazioni, il Ministero, le Regioni, l'ISS, le Società scientifiche e le Organizzazioni professionali è stata la progettazione e la realizzazione di una conferenza nazionale preparatoria alla definizione del Piano nazionale per le MR, all'interno del progetto Europlan.

Delle realtà associative presenti nel nostro paese, un centinaio sono federate dal 1999 nell'associazione di promozione sociale "UNIAMO", sul cui sito sono illustrati i progetti ai quali la Federazione collabora a livello nazionale e, a livello internazionale, tramite EURORDIS. Tra i progetti finanziati dal livello centrale, alcuni riguardano l'*empowerment* del paziente, la creazione di un sito gestito dalle associazioni per orientare i malati e le famiglie nelle scelte e nelle azioni della vita quotidiana, la definizione dei criteri di qualità dei presidi della Rete e i corrispondenti indicatori. Tramite un patto d'intesa con le federazioni nazionali dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta (FIMMG e FIMP) e con le rispettive società scientifiche, SIMG, SIMP, SIMGEPED, la Federazione realizza attività di formazione sulle MR in ogni Regione. Con il patto d'intesa tra UNIAMO e Telethon, si è realizzata una sorveglianza delle attività delle Associazioni a favore e supporto anche economico della

ricerca e con la realizzazione iniziale di una biobanca nazionale di materiale biologico di persone affette da MR.

Tra il 2006 e il 2007 il Ministero della salute ha istituito una Consulta nazionale per le MR come organo rappresentativo elettivo di tutte le Associazioni, le Federazioni e i Forum delle MR, con l'obiettivo di rafforzare i rapporti tra le istituzioni centrali responsabili della programmazione degli interventi nei confronti delle MR e le organizzazioni di tutela coinvolte sia nell'orientare pazienti e i loro familiari all'interno del SSN, sia nel contribuire ad individuare le priorità delle politiche sanitarie. Il supporto logistico e tecnico per la costituzione ed il funzionamento della Consulta è stato affidato al CNMR dell'ISS. La Consulta ha affrontato alcuni temi ritenuti prioritari: la semplificazione delle procedure di accertamento dell'invalidità, la presa in carico e la continuità dell'assistenza, il rafforzamento della rete dei centri per le MR sul territorio nazionale, gli investimenti nella ricerca, la formazione dei medici di medicina generale e la riduzione dei tempi di accesso alla prima diagnosi. I documenti elaborati su questi temi sono stati resi disponibili sul sito web della Consulta.

2.7. Ricerca

La ricerca, sia clinica che di base, è lo strumento di elezione per accrescere le conoscenze sulle MR. Sebbene essa sia rappresentata a macchia di leopardo in Europa, il volume delle ricerche, complessivamente considerato, resta basso, in rapporto all'elevato numero delle malattie ed alla loro eterogeneità. Per questo, è necessario attivare iniziative in grado di attrarre l'interesse dei ricercatori e dell'industria verso la ricerca sulle MR.

Questa esigenza contrasta tuttavia con il numero contenuto di esperti, la limitatezza delle risorse dedicate, la scarsa attrazione verso questo tipo di ricerche, che individualmente hanno un basso impatto sociale. Inoltre, per l'industria, rappresenta un mercato piccolo, di nicchia, e, pertanto, la ricerca di base viene spesso demandata alle Università. Ne consegue la necessità di superare una serie di 'colli di bottiglia': in primo luogo, la scarsa numerosità dei pazienti, che richiede la promozione di studi collaborativi, di respiro nazionale ed internazionale, e la necessità di sviluppare disegni sperimentali clinici alternativi, applicabili a pochi pazienti; in secondo luogo, la limitata disponibilità di piattaforme altamente tecnologiche e la necessità di investire continuamente nell'innovazione; in terzo luogo, i limiti posti dalla peculiarità clinica delle MR, di solito eterogenee, spesso non adeguatamente documentate a livello fenotipico, la cui storia naturale, in molti casi, è poco o affatto nota, e, più in generale, lo scarso interesse nei confronti della ricerca clinica.

D'altra parte, l'accelerazione tecnologica e i progressi determinati dalla cosiddetta rivoluzione genetica sono promettenti e rendono non irrealistiche le attese dell'*International Rare Diseases Research Consortium* (IRDIRC), che si propone, entro il traguardo del 2020, di sviluppare 200 nuove terapie per le MR e test diagnostici per la maggior parte di esse.

La ricerca sulle MR, al momento, ha tre principali fonti di finanziamento.

- a) nazionali: l'AIFA finanzia la ricerca indipendente con il contributo pari al 5% delle spese promozionali, versato dalle Aziende farmaceutiche come previsto dalla legge istitutiva dell'AIFA (Legge n. 326/2003). Il fondo viene destinato alla realizzazione di ricerche sull'uso dei farmaci e in particolare di sperimentazioni cliniche comparative tra medicinali, tese a dimostrarne il valore terapeutico aggiunto, nonché alle sperimentazioni sui farmaci orfani e sulle malattie rare. Ogni anno viene predisposto un bando, rivolto alle strutture del SSN, agli Istituti di Ricerca, alle Università e alle associazioni non-profit sulle tematiche considerate prioritarie. Esistono altri fondi dedicati, spesso erogati con discontinuità e in ritardo rispetto alla tempistica prevista dai bandi; alcuni sono destinati ad iniziative nell'ambito dei prodotti farmaceutici, altri sono erogati attraverso i bandi emessi dalle Associazioni e dalle Fondazioni private o senza fini di lucro, come Telethon; E-Rare: un programma inserito all'interno dei progetti Europei FP6 e FP7, che si propone di migliorare la cooperazione e il coordinamento delle attività di ricerca svolte a livello nazionale o regionale negli Stati Membri e negli Stati associati, attraverso la creazione di reti di ricerca; l'Italia ha partecipato al primo bando insieme ad altri 5 Paesi ed al secondo bando insieme ad altri 9;
- b) europei: a partire dal 1990, l'Europa ha identificato le malattie rare come una delle aree prioritarie della ricerca all'interno dell'*EU Framework Programmes for Research and Technological*

Development (FP); nei programmi FP5, FP6 e FP7, dedicati alle MR, l'Italia ha complessivamente coordinato 17 progetti ed ha partecipato a 97 progetti (dati aggiornati al novembre 2010);

- c) internazionali: l'IRDiRC, creato nel 2011 si propone di favorire la collaborazione internazionale nella ricerca sulle MR; a questo Consorzio, oltre alla CE e all'*US National Institutes of Health*, hanno aderito numerose agenzie nazionali; al fine di raggiungere gli ambiziosi progetti del Consorzio si dovrà in primo luogo potenziare l'attività clinica, per rendere disponibili dati e campioni omogenei; dovrà essere promossa la ricerca traslazionale, preclinica e clinica; dovranno essere snellite le procedure etiche e regolatorie.

2.7.1. Contesto europeo

La CE (8 giugno 2009) ha identificato la ricerca sulle MR come una priorità. D'altra parte è noto che essa è un volano per l'innovazione, non solo nel campo della biologia e della genetica, ma anche in quello dell'industria biotecnologica e farmaceutica. Attualmente, circa il 20% di tutti i prodotti innovativi che ottengono in Europa l'autorizzazione alla commercializzazione sono sviluppati per le MR. Per questo, la CE ha rivolto agli Stati membri una serie di raccomandazioni, individuando come priorità l'identificazione delle ricerche in atto e delle risorse dedicate alla ricerca sulle MR; il coordinamento delle attività, a livello regionale e nazionale; l'identificazione delle necessità e delle priorità della ricerca di base, clinica, traslazionale e sociale e delle modalità per la sua promozione; la collaborazione interdisciplinare; la partecipazione ai progetti di ricerca nazionali e comunitari; l'inserimento, nei piani e nelle strategie nazionali, delle risorse dedicate alla promozione della ricerca sulle MR; la promozione delle ricerche con Paesi terzi, per favorire lo scambio di informazioni e la condivisione di conoscenze.

Il database Orphanet conteneva, alla fine del 2011, circa 4.200 progetti di ricerca, svolti in 27 Paesi, relativi a oltre 2.100 MR, escluse le attività di coordinamento dei progetti di ricerca (oltre 230) e circa un centinaio di ricerche di natura socio-economica (salute pubblica, economia sanitaria, sociologia della salute). Il maggiore interesse di queste attività si focalizza sulla "ricerca di base", in particolare, lo studio dei geni-malattia, l'analisi di mutazioni, i profili di espressione genica, le correlazioni genotipo-fenotipo, gli studi funzionali *in vitro*, i modelli animali, gli studi di fisiopatologia umana (complessivamente circa 2.750 progetti). L'importante attività scientifica europea sulla ricerca di base delle MR è giustificata dal considerevole impatto che questi studi promettono di avere anche sulle malattie comuni, che spesso hanno, proprio

nelle MR, i modelli di riferimento per la loro comprensione (sono illustrativi gli esempi di alcune patologie mendeliane come l'ipercolesterolemia familiare, le malattie di Alzheimer e di Parkinson, che sono state trainanti nello sviluppo di farmaci per il trattamento delle rispettive malattie comuni). La "ricerca preclinica" comprende lo sviluppo di farmaci e di dispositivi medici, la terapia genica, la terapia cellulare (circa 330 progetti). La "ricerca clinica" include tutti gli aspetti non-terapeutici, compresa l'epidemiologia (complessivamente circa 490 progetti). La "ricerca diagnostica e dei biomarcatori" riguarda le attività finalizzate allo sviluppo di strumenti utili per riconoscere le MR, che sono rilevanti per i laboratori clinici (oltre 310 progetti).

La numerosità di questi studi è certamente sottorappresentata nel database Orphanet, in quanto molti dati, soprattutto quelli di natura industriale, non sono facilmente accessibili. Pur con questi limiti, un'analisi del 2011 di *RD Platform* aveva identificato 581 designazioni orfane potenzialmente utili per il trattamento di 343 MR, che colpiscono oltre 8 milioni di cittadini europei. Lo stesso studio aveva identificato 666 sperimentazioni cliniche in atto, rivolte a 312 MR. Sono commercializzati 99 farmaci per il trattamento di 141 malattie. Sessantadue farmaci utilizzati per il trattamento di 82 malattie hanno ottenuto l'autorizzazione alla commercializzazione in Europa e la designazione orfana, mentre altri 44 farmaci, privi di designazione orfana, sono commercializzati per 74 malattie. In senso generale, la maggiore disponibilità di farmaci riguarda, in ordine decrescente, le MR d'interesse oncologico, neurologico, ematologico, metabolico, dermatologico ed endocrinologico.

Il settore dei farmaci orfani esemplifica tuttavia solo un'area, peraltro ancora limitatamente espansa, della ricerca rivolta al trattamento delle MR, che si avvale di altri strumenti non farmacologici, compresa la terapia chirurgica e trapiantologica, le terapie cellulari, le protesi, la riabilitazione, la robotica. Si tratta di settori che promettono risultati importanti al servizio dei malati rari, sui quali la ricerca dovrà effettuare significativi investimenti.

2.7.2. Contesto nazionale

La complessità dei problemi propri delle MR non consente di identificare specifiche priorità da privilegiare nella ricerca, in quanto tutti gli ambiti che le riguardano, da quello epidemiologico, a quello clinico, alla ricerca di base, a quelli che si rivolgono al trattamento e al miglioramento della qualità della vita ed ai servizi sociali, necessitano di conoscenze per fornire nuove risposte ai bisogni dei pazienti.

D'altra parte, la capacità dei ricercatori italiani di produrre risultati scientifici competitivi sul tema delle MR è attestata dal numero delle pubblicazioni e dai valori forniti dagli indicatori bibliometrici. Questo risultato appare tanto più significativo, se correlato alla limitata disponibilità di fondi dedicati. Secondo uno studio del CERM (2009) l'Italia contribuirebbe a oltre il 10% di tutte le pubblicazioni scientifiche in materia. Esiste pertanto nel nostro Paese una buona attitudine e tradizione alla ricerca sulle MR, che ha uno specifico punto di forza nella capacità, consolidata nel tempo, di fare rete a livello nazionale e internazionale.

Orphanet-Italia ha censito, nel 2011, 654 progetti di ricerca sulle MR, comprendenti 143 studi dedicati all'identificazione di geni-malattia o alla loro analisi mutazionale, 71 relativi a correlazioni genotipo-fenotipo, 117 studi funzionali in vitro, 73 modelli animali di malattie umane, 79 studi di fisiopatologia umana, 40 di terapia genica preclinica, 18 di terapia cellulare, 14 rivolti allo sviluppo di farmaci o vaccini, 34 alla messa a punto di protocolli diagnostici o per l'individuazione di biomarcatori, 36 studi clinici osservazionali. Inoltre, sono state catalogate 110 sperimentazioni cliniche, 80 registri e 42 reti.

Un aspetto della ricerca, per molto tempo critico nel nostro Paese, ma in fase di risoluzione, riguarda l'inadeguatezza degli strumenti di monitoraggio e di valutazione dei risultati ottenuti soprattutto, quando le ricerche venivano finanziate attraverso erogazioni pubbliche. A tale riguardo, il lavoro svolto da Telethon, a partire dagli anni '90, è stato determinante, in quanto ha introdotto sistemi di valutazione meritocratica e di rigore scientifico, fino allora poco o affatto condivisi dalla ricerca biomedica italiana.

Un'altra criticità riguarda le risorse destinate alla ricerca sulle MR, che spesso sono erogate in maniera discontinua e in molti casi non assicurano l'accesso ai finanziamenti nei tempi previsti dai bandi. In Italia è mancato, di fatto, un sistema centrale di collegamento tra i finanziamenti e la verifica dei risultati delle ricerche, un ruolo che, auspicabilmente, svolgerà l'ANVUR (Agenzia Nazionale di Valutazione del sistema Universitario e della Ricerca), che è chiamata a valutare la qualità delle attività delle università e degli enti di ricerca pubblici e privati destinatari di finanziamenti pubblici; ad indirizzare le attività di giudizio demandate ai nuclei di valutazione interna degli atenei e degli enti di ricerca; a valutare l'efficienza e l'efficacia dei programmi pubblici di finanziamento e di incentivazione alle attività di ricerca e innovazione.

2.8 Formazione

La formazione è un aspetto cruciale nel campo delle MR.

La crescita e la valorizzazione professionale degli operatori sanitari sono requisiti essenziali che devono essere assicurati attraverso la formazione permanente.

In Italia la formazione di base, così come quella specialistica, compete principalmente alle Università che gestiscono i corsi universitari e le scuole di specializzazione; le Regioni possono garantire un'offerta formativa ulteriore. L'aggiornamento professionale (non solo ECM) per il personale sanitario è organizzato a livello nazionale e regionale (Ministero della salute, Istituto Superiore di Sanità, Regioni e Associazioni di categoria).

Un importante ambito di interventi formativi è quello dei Medici di medicina generale (MMG) e dei Pediatri di libera scelta (PLS), che costituiscono il primo punto di contatto del paziente con il SSN. Le loro competenze sono critiche nell'indirizzare correttamente il paziente allo specialista incaricato di formulare il sospetto diagnostico in base al quale potrà accedere gratuitamente alla rete nazionale dei Presidi. Per questo è necessario formare specificamente i MMG/PLS e gli specialisti nella interpretazione delle complesse sintomatologie delle MR e nella formulazione del sospetto diagnostico, per evitare i ritardi nella diagnosi e nella presa in carico.

L'aggiornamento, o formazione continua, è lo strumento che sostiene le scelte strategiche delle organizzazioni sanitarie ed è finalizzato ad implementare e ad integrare le conoscenze fornite dai piani formativi di base e specialistici: conoscenze, competenze e abilità sugli specifici aspetti clinici, sui sistemi di codifica, sui progressi della ricerca, sui modelli organizzativi, sulla governance dei sistemi sanitari, sul *management*, sulla comunicazione efficace (attualmente critica nei confronti delle persone con MR e delle loro famiglie), sulla multidisciplinarietà e sull'integrazione degli aspetti sanitari e socio-assistenziali. La corretta informazione degli utenti, la loro soddisfazione, la qualità delle prestazioni, i risultati ottenuti in termini clinici e sociali, nonché il rapporto tra i costi ed i risultati devono costituire una parte significativa degli obiettivi da raggiungere e delle misurazioni e delle valutazioni comparative tra le diverse realtà territoriali.

Le MR sono contenute nella formazione universitaria pre e post-laurea in diversi atenei italiani. Corsi specifici sono già svolti nell'ambito dei corsi di laurea in Medicina, nel programma formativo di alcune scuole di specializzazione e nel corso di diplomi post laurea. Pur nel rispetto dell'autonomia degli atenei, si auspica che tale formazione sia maggiormente presente nei programmi formativi sia di base, sia specialistici. Altre iniziative formative sono state attivate da numerose istituzioni, associazioni, agenzie e Società scientifiche

Il CNMR dell'ISS organizza attività didattiche in sede e a distanza, dedicate ai professionisti sanitari e sociali, ai *policy-makers* e alle Associazioni di pazienti.

Anche le Associazioni e le Federazioni delle Associazioni dei malati organizzano attività di formazione destinate sia ai pazienti, sia ai professionisti.

Si ritiene necessario che queste iniziative nell'ambito della formazione, spesso parcellizzate e non coordinate, si sviluppino in futuro nell'ambito di una programmazione condivisa.

2.9. Informazione

Premessa

Le persone affette dalle MR e i loro familiari incontrano spesso difficoltà nell'ottenere le informazioni di loro interesse, validate e aggiornate. Allo stesso modo, i professionisti della salute hanno difficoltà ad accedere a queste informazioni, in molti casi scarse, e spesso diluite all'interno delle pubblicazioni scientifiche. Sono disponibili linee-guida solo per poche centinaia di MR, mentre, soprattutto per quelle ultrarare, le informazioni si basano sui dati desunti dall'osservazione di pochi pazienti a livello mondiale, per cui nessun medico può considerarsi un esperto. In generale, ma soprattutto in questi casi, assumono particolare importanza le testimonianze dei pazienti, che contribuiscono a sviluppare, insieme ai medici e agli altri operatori, percorsi e linee-guida focalizzati sul complesso dei bisogni (non solo sanitari, ma anche sociali) delle persone affette.

In questo contesto, rivestono grande valore le informazioni validate, aggiornate e di facile accesso, relative non solo agli aspetti medici delle MR. La disseminazione via *web* appare oggi uno degli strumenti più efficaci per il raggiungimento di questo obiettivo e molte istituzioni, non solo a livello centrale, forniscono informazioni validate attraverso propri siti *web* e mettono a disposizione linee telefoniche dedicate, di indirizzo ai pazienti e ai loro familiari e per il loro sostegno e il supporto.

Di seguito, sono illustrati alcuni dei principali strumenti validati oggi disponibili in ambito europeo e nazionale.

2.9.1. Fonti di informazioni europee

Il database del portale delle MR e dei farmaci orfani Orphanet (www.orpha.net), fondato e gestito dall'*Institut national de la Santé e de la Recherche Médicale* (INSERM) francese, è alimentato dai dati che vengono forniti dagli Istituti che vi collaborano nei singoli paesi. Orphanet è citato come portale europeo di riferimento per le MR ed i farmaci orfani, da alcuni documenti della CE (*Rare Diseases: Europe's Challenge*, 11 novembre 2008; *Recommendations of the Council on Rare Diseases*, 8 giugno 2009), non solo come fonte di dati sulla situazione corrente delle MR nell'UE, ma anche come elemento-chiave delle strategie nazionali su queste malattie.

L'azione di Orphanet Europe, avviata nel 2001, coniuga le risorse messe a disposizione dalla CE per il mantenimento dell'attività del portale, con le risorse degli Stati Membri che nel 2010 hanno identificato i referenti nazionali del progetto. Attualmente Orphanet - Italia viene coordinato dall' Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS.

Il sito orphanet.org, creato per garantire la divulgazione della nomenclatura di Orphanet per le MR e per massimizzare l'uso delle informazioni raccolte sui centri esperti, consente di accedere direttamente ad un estratto, aggiornato mensilmente, delle informazioni contenute in Orphanet, che riguardano un inventario delle MR, con riferimenti incrociati con il catalogo OMIM, con ICD-10 e con la ricognizione dei geni presenti in HGNC, OMIM, UniProtKB e GenAtlas; una classificazione delle MR sviluppata da Orphanet, basata su dati pubblicati dagli esperti; dati epidemiologici relativi alle MR in Europa, derivati dalla letteratura (prevalenza, età media all'esordio, età media al momento della morte); un elenco dei segni e dei sintomi associati alle malattie e le loro frequenze.

Su richiesta, è possibile accedere ad altre informazioni: l'elenco dei farmaci orfani, incrociati con le malattie, comprendente il loro stadio di sviluppo, dalla designazione orfana dell'EMA, all'autorizzazione alla commercializzazione in Europa; il compendio di oltre 3.000 MR (in sei lingue, compreso l'Italiano); il collegamento con altri siti informatici che forniscono informazioni su specifiche MR; un elenco di servizi specialistici e di centri di riferimento, i laboratori diagnostici, i test diagnostici, i progetti di ricerca, le sperimentazioni cliniche, i registri dei pazienti, i registri delle mutazioni, le associazioni dei malati rari nei Paesi della rete di Orphanet.

Un nuovo progetto, tuttora in fase di sviluppo, collegato al *database*, è "Orphanet – urgenze", una serie di linee-guida pratiche, validate dagli esperti e dalle società scientifiche, che si rivolgono al personale che prende in carico i pazienti con malattia rara in situazioni di emergenza.

I circa 20.000 utenti che ogni giorno da oltre 200 Paesi visitano Orphanet sono per il 50% i professionisti della salute e per circa il 25% i pazienti o i loro familiari.

L'obiettivo dell'azione congiunta europea è quello di potenziare, aggiornare ed adattare il database Orphanet nei 37 Stati che partecipano alla rete, in particolare migliorando l'attuale livello di informazione sulla rete dei servizi rivolti alle MR, sviluppando nuovi strumenti e servizi ed espandendo il numero delle lingue del database e dei documenti fruibili attraverso Orphanet.

OrphaNews Europe è una *newsletter* elettronica dell'EUCERD, pubblicata *online* ogni 15 giorni a partire dal 2005 e inviata gratuitamente ad oltre 15.000 portatori d'interesse. Ogni numero della *newsletter* contiene notizie e punti di vista sulle MR e sui farmaci orfani in Europa suddivisi in varie sezioni: un editoriale, notizie dall'EUCERD, novità sulle politiche della CE, altre notizie internazionali, un *focus* su progetti finanziati dall'UE, novità sulle MR, sui geni-malattia, sulla ricerca di base, sulla ricerca clinica, sulle ricerche in tema di sanità pubblica, sui farmaci orfani, le opportunità di finanziamento e di lavoro, le novità dalle Associazioni, le nuove pubblicazioni, il calendario degli eventi di prossima programmazione.

La *newsletter* è prodotta in lingua Inglese e si propone di raggiungere tutti i settori della CE delle MR e dei farmaci orfani, garantendo a tutti i portatori d'interesse l'aggiornamento sui più significativi sviluppi e sulle nuove iniziative in questo ambito. Dal dicembre 2011 è disponibile l'edizione in lingua italiana della *newsletter*.

2.9.2 Fonti di informazioni italiane

Il sito del Ministero della Salute (<http://www.salute.gov.it/malattieRare/malattieRare.jsp>) contiene l'elenco delle malattie esenti dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie ai sensi del decreto ministeriale n. 279/2001, la normativa di riferimento, le novità nel settore con i relativi collegamenti e un archivio.

Il sito dell'Istituto Superiore di sanità dedicato alle MR

Il sito dell'ISS (www.iss.it/cnmr) fornisce informazioni sulle MR, sulla rete nazionale malattie rare, sulle Associazioni dei pazienti, sulle attività del Centro nazionale delle MR (CNMR), i progetti svolti e i servizi forniti.

Il sito (in lingua italiana e inglese) si rivolge a professionisti sanitari, istituzioni, associazioni di pazienti, organi di informazione e cittadini in senso lato. E' strutturato su due livelli: una parte centrale di interesse generale e alcuni siti satellite di approfondimento su progetti o tematiche specifiche.

La parte centrale del sito (www.iss.it/cnmr) è suddivisa in 15 sezioni, nelle quali sono rese disponibili informazioni aggiornate sui riferimenti normativi, sia a livello italiano, sia europeo, sul diritto all'esenzione e sull'elenco delle MR esenti dal ticket, sulla rete dei Presidi (suddivisi per regioni e con le delibere di istituzione) della rete nazionale delle malattie rare, sui diritti dei cittadini con disabilità (da quelli costituzionali a quelli esigibili), sulle attività e sui progetti nazionali ed internazionali del CNMR. La parte dedicata alle Associazioni dei pazienti contiene un *database* delle Associazioni presenti in Italia (attualmente sono più di 300) e all'estero e al servizio "Cerca contatti" rivolto alle persone con MR e/o ai loro familiari, che non hanno un'Associazione di riferimento a livello nazionale e desiderano condividere la propria esperienza con quanti affrontano la stessa situazione. Una sezione FAQ illustra le domande più frequentemente rivolte al CNMR, mentre le sezioni "In rilievo e Appuntamenti" informano in merito agli eventi, corsi, convegni, workshop sulle MR organizzate sia dal Centro che da altre istituzioni. Le Aree tematiche sono siti di approfondimento dedicati a particolari argomenti o a progetti del CNMR: farmaci orfani, linee guida, medicina narrativa, *Network* italiano Promozione Acido Folico, test genetici e progetti europei coordinati dal CNMR, per esempio, EUROPLAN (www.europlanproject.eu) ed EPIRARE (www.epirare.eu). La sezione Registri illustra le attività del RNMR, del Registro nazionale dei farmaci orfani e dei Registri delle malformazioni congenite. Il sito contiene anche aree gestite dal CNMR e dedicate a singoli progetti, che sono riservate e accessibili solo agli utenti abilitati. All'interno di questi servizi, il Telefono verde MR (800.89.69.49), istituito nel 2008 e gestito da un'équipe multidisciplinare di ricercatori (psicologi, sociologi, medici), con competenze cliniche ed epidemiologiche e dell'area psico-sociale, ma anche normative e relazionali, che fornisce informazioni sulle MR, sui farmaci orfani, sulla rete nazionale e i presidi e sulle attività del CNMR. Inoltre, il TV collabora con i Centri di coordinamento regionale e con numerosi *stakeholder*, tra cui le Associazioni dei pazienti.

Il **Supplemento al Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità "Malattie Rare e Farmaci Orfani"** è un periodico curato dal CNMR, disponibile sia in forma cartacea che elettronica. Ogni numero, oltre all'editoriale e al *focus*, fornisce aggiornamenti sulla ricerca scientifica, sul RNMR, sulla medicina narrativa, con storie di vita scritte dai pazienti, dai loro familiari e dagli operatori sanitari e sociali, nonché progetti del settore ed esperienze internazionali. Una sezione è dedicata agli appuntamenti scientifici (corsi, convegni e congressi) e un'altra alla voce delle Associazioni.

2.10. Prevenzione

2.10.1. Prevenzione primaria

L'attuazione di strategie di prevenzione primaria è direttamente correlata ai progressi delle conoscenze scientifiche sulle singole malattie, sui loro fattori di rischio e sui fattori protettivi: per molte MR, l'eziopatogenesi è incerta, ma si stima che l'80% di esse abbia una base genetica e il 20% un'origine multifattoriale o acquisita. In assenza di conoscenze precise sulle correlazioni e sui numeri di occorrenza è difficile, se non impossibile, prevenire il rischio di malattia. Tuttavia, si ammette che alcuni importanti gruppi di MR, come alcune malformazioni congenite, hanno origine da complesse interazioni tra i geni e l'ambiente, comprese le esposizioni ad alcuni fattori di rischio (ad esempio, i contaminanti ambientali e degli alimenti e le esposizioni occupazionali) e dall'effetto di specifici stili di vita (ad esempio, abuso di alcol e fumo, alimentazione inappropriata). Pertanto, in accordo con quanto evidenziato dallo stesso Piano nazionale della Prevenzione 2010-2012 per la generalità delle malattie, è fondamentale che anche per le MR, laddove ne esistano i presupposti, siano attuati interventi di prevenzione primaria attraverso l'allontanamento e il contenimento dei fattori di rischio, con particolare riferimento e attenzione ai soggetti maggiormente esposti e vulnerabili. Per le specifiche malformazioni per le quali è noto un nesso causale con l'esposizione agli agenti infettivi, ai fattori tossici ed ai farmaci, la prevenzione primaria deve essere attuata nel periodo pre-concezionale e peri-concezionale.

Le misure di sanità pubblica consistono nella promozione degli stili di vita corretti che evitino l'esposizione a sostanze teratogene e genotossiche (farmaci, xenobiotici ambientali/occupazionali, ecc.),

il consumo di alcol ed il fumo, ed incentivano un'alimentazione corretta nelle donne in età fertile, nonché l'uso appropriato di acido folico, mediante supplementazione, per ridurre il rischio di insorgenza di difetti congeniti folico-acido sensibili (es. spina bifida) .

Per perseguire efficaci interventi di prevenzione primaria, è indispensabile un notevole investimento volto a colmare le lacune conoscitive e promuovere attività di studio e ricerca finalizzate alla comprensione dei meccanismi eziopatogenetici e dei determinanti di patologia, con l'obiettivo di identificare le MR per le quali possono essere attuate efficaci misure di prevenzione primaria. In tale contesto e con queste finalità, lo stesso RNMR, una volta reso capace di raccogliere dati rilevanti, potrà costituire un valido strumento di conoscenza, idoneo anche a evidenziare i nessi causali di malattia, migliorare il sistema di prevenzione e stimarne l'efficacia anche nel lungo periodo.

In considerazione dell'elevata frequenza delle MR di natura genetica, che originano da nuova mutazione o segregano nella famiglia, è possibile pianificare interventi di prevenzione primaria e soprattutto diffondere nella popolazione la conoscenza dei potenziali fattori di rischio. Relativamente ai casi sporadici, l'età avanzata dei genitori al momento del concepimento costituisce un potenziale fattore di rischio. Infatti nella madre attempata aumenta la frequenza delle non-disgiunzioni meiotiche, un meccanismo alla base delle aneuploidie cromosomiche, che costituiscono fattori di rischio per gli aborti spontanei precoci e per la nascita di neonati affetti dalle trisomie. Tale rischio è talmente elevato da giustificare l'adozione di tecniche di diagnosi prenatale che, nei casi positivi, potrebbero determinare scelte di "prevenzione secondaria per non-nascita" (IVG). Analogamente, l'età paterna avanzata è un fattore di rischio per le nuove mutazioni. E' infatti dimostrato che molte malattie causate da mutazioni autosomiche dominanti originano prevalentemente o esclusivamente durante la spermatogenesi. Tale rischio è tuttavia relativamente contenuto e, di solito, non giustifica l'avvio di misure di prevenzione secondaria specifiche. Inoltre la consulenza genetica può avere un ruolo importante nella prevenzione primaria delle malattie recessive, sia quelle che originano da genitori eterozigoti (portatori sani), sia quelle legate all'X, trasmesse dalle femmine eterozigoti. Si tratta di una prevenzione che può essere indirizzata dalla consulenza genetica nelle coppie che hanno una familiarità positiva per quella patologia o, in generale, nelle coppie consanguinee, a rischio per le malattie autosomiche recessive.

2.10. 2. Prevenzione secondaria e diagnosi precoce

Una delle principali difficoltà che generalmente incontrano le persone colpite da una MR è l'impossibilità di ottenere una diagnosi tempestiva, idealmente addirittura nella fase preclinica e presintomatica. Infatti, l'adozione di trattamenti nella fase iniziale della malattia può in molti casi migliorare sensibilmente la salute del paziente e la qualità della sua vita.

La diagnosi in fase asintomatica o pauci-sintomatica va ricercata quando costituisce un effettivo vantaggio per la persona, in quanto sono disponibili interventi in grado di modificare la storia naturale o il decorso della malattia storia oppure perché il paziente desidera conoscere il proprio rischio riproduttivo. Di fatto, anche se oggi si possono diagnosticare numerose malattie rare con test biologici (biochimici, genetici, ecc.) ed eventualmente morfologici (diagnosi ecografica), che consentono diagnosi precoci e screening a cascata sui familiari potenzialmente a rischio e diagnosi prenatali, non sempre sono disponibili interventi efficaci per la presa in carico dei pazienti.

I programmi di screening, non solo quelli neonatali, devono tenere conto delle conoscenze aggiornate e delle evidenze scientifiche disponibili. Pertanto, i nuovi test devono essere resi disponibili per le malattie che costituiscono un serio problema di salute e di sanità pubblica, delle quali è nota la storia naturale e per le quali esistono trattamenti appropriati ed efficaci che, se avviati precocemente, si traducono in benefici per le persone affette.

L'introduzione di nuovi test nei programmi di screening, anche neonatali, dovrebbe quindi essere preceduta da un'accurata valutazione scientifica e delle implicazioni etiche e sociali e dal consenso tra i medici, i pediatri, gli epidemiologi, le Società scientifiche, le Associazioni dei malati e dei loro familiari, nonché dalla valutazione di un Comitato Etico. Ciò vale anche per le MR metaboliche suscettibili di diagnosi nel neonato, causate da alterazioni del metabolismo per le quali le quali si dispone di tecniche che consentono di diagnosticare contemporaneamente numerose patologie. E' tutt'ora in corso un dibattito internazionale circa il vantaggio di estendere lo screening neonatale a diverse tipologie di MR metaboliche per le quali sono disponibili trattamenti di diversa efficacia. L'atteggiamento dei paesi europei al riguardo è disomogeneo ma tendenzialmente orientato alla prudenza. Di fatto, mentre nel

caso delle malattie oggetto dello screening neonatale “tradizionale” si sono consolidati percorsi diagnostico-assistenziali, al momento non sono disponibili, a livello nazionale, linee di indirizzo sui percorsi assistenziali dei neonati affetti dalle malattie oggetto dello screening allargato e sui requisiti essenziali delle strutture che svolgono tali attività.

In considerazione del numero di test che necessitano di essere messi a punto e validati, dovrà essere promosso lo scambio di competenze a livello internazionale, per facilitare le scelte che ogni Paese adotterà autonomamente, nel rispetto della normativa europea.

Alcuni programmi di prevenzione secondaria sono attivi nell’ambito delle MR di natura genetica, con particolare riguardo alla diagnosi prenatale dei feti affetti dalle malattie ereditarie e alla diagnosi presintomatica delle malattie ad esordio tardivo. I risultati delle indagini prenatali hanno due sbocchi principali: la prevenzione per non-nascita dei feti affetti; l’ottimizzazione dell’assistenza neonatale dei feti affetti da difetti congeniti suscettibili di trattamento alla nascita.

Le indagini prenatali basate sui test genetici hanno avuto un crescente sviluppo a partire dagli anni '70 ed attualmente in Italia oltre una gravidanza ogni 4 viene monitorata con un test di laboratorio. Le indagini maggiormente utilizzate sono quelle citogenetiche e biochimiche, rivolte all’identificazione dei feti affetti dalle patologie cromosomiche. Un crescente numero di gravidanze è monitorata con test molecolari, sia in base ad un rischio specifico di una malattia segregante dai genitori affetti oppure che presentano una specifica situazione di rischio (eterozigoti), sia, più comunemente, per indagare specifiche MR ereditarie per le quali i genitori non sono a rischio specifico.

La consulenza genetica deve sempre precedere l’esecuzione dei test prenatali e, a maggiore ragione, deve essere resa disponibile alle coppie candidate a monitorizzare una condizione non specificamente a rischio nella loro famiglia. Tali test devono essere comunque effettuati sui genitori e non direttamente sui tessuti fetali, se non dopo avere dimostrato che la gravidanza è a rischio.

Le tecniche di laboratorio di diagnosi prenatale maggiormente utilizzate riguardano l’analisi diretta dei tessuti fetali (amniociti nel secondo trimestre, villi coriali nel primo trimestre). Recentemente sono state sviluppate tecniche molecolari basate sull’analisi del DNA fetale libero nel circolo materno (attorno alle 10 settimane), che consentono di diagnosticare in maniera non invasiva le principali aneuploidie cromosomiche. A queste tecniche si affiancano le indagini strumentali, in particolare l’ecografia, che virtualmente viene effettuata in tutte le gravidanze, ed è rilevante nella diagnosi precoce di una serie di difetti congeniti compresi alcuni suscettibili di correzione alla nascita o che inducono all’interruzione volontaria della gravidanza. E’ indispensabile, però, che l’ecografia morfologica sul feto, largamente diffusa nel territorio italiano, risponda a livelli qualitativi adeguati alle aspettative della famiglia e della coppia circa la salute del nascituro.

Inoltre, una larga fascia delle gravidanze vengono monitorate con indagini biochimiche sul siero materno. Tali test, che sono utilizzati in maniera disomogenea nelle diverse Regioni, non forniscono un’indagine diretta della patologia, ma predicono la probabilità di patologia cromosomica fetale con un margine di accuratezza relativamente basso.

I test genetici presintomatici si applicano alle persone che appartengono alle famiglie nelle quali si trasmettono malattie genetiche ad esordio tardivo. Le persone che risultano positive al test, ammesso che vivano sufficientemente a lungo, sono destinate a sviluppare la malattia in un certo momento della vita (nel caso delle mutazioni a penetranza completa), oppure hanno un’elevata probabilità di svilupparla (nel caso delle malattie a penetranza incompleta). L’implementazione di stili di vita appropriati e di controlli clinici e strumentali, può influenzare l’età di esordio di alcune di queste malattie e può prevenire l’insorgenza di alcune complicazioni (prevenzione terziaria).

3. Obiettivi del Piano e monitoraggio (modalità e strumenti)

L’Obiettivo principale del Piano è lo sviluppo di una strategia integrata, globale e di medio periodo per l’Italia sulle MR, centrata sui bisogni assistenziali della persona e della sua famiglia e definita con il coinvolgimento di tutti i portatori di interesse, tenuto conto delle esperienze già maturate e nel quadro delle indicazioni europee.

Quale strumento di governo del sistema, appare necessaria l’istituzione di un Comitato Nazionale con la partecipazione di tutti i soggetti coinvolti (il Ministero della salute e gli altri Ministeri per competenza, le Regioni, l’AIFA, l’ISS, le Associazioni dei pazienti) con il compito di delineare le linee strategiche da

attuare nei settori della diagnosi e dell'assistenza, ricerca, tutela e promozione sociale, formazione, informazione e sistema informativo e indicare le priorità di impiego delle risorse dedicate alle MR. Sono di seguito individuate le azioni da implementare ed i fondamentali strumenti da adottare nelle specifiche aree.

3.1 Rete

L'implementazione e la qualificazione della rete nazionale dovranno procedere nell'ambito di una pianificazione condivisa tra il livello centrale e le Regioni, in relazione alla prevalenza delle singole malattie e dei gruppi di malattia, tenendo conto delle valutazioni inerenti all'attività delle singole strutture/Presidi del SSN e della loro esperienza documentata attraverso le casistiche e i dati di attività e di produzione scientifica.

Per garantire che la rete sia efficace nel realizzare la presa in carico multidisciplinare complessiva dei pazienti con MR potranno essere utilizzati strumenti organizzativi, quali accordi specifici tra le Regioni, volti a realizzare "alleanze/coalizioni" almeno per le malattie più rare e complesse dal punto di vista diagnostico e terapeutico. Gli accordi interregionali potranno definire le modalità di relazione tra le singole strutture/Presidi, in particolare per la gestione delle MR meno frequenti (ultrarare), secondo un'articolazione condivisa di competenze e responsabilità, comprese le modalità di coinvolgimento e di collaborazione delle Associazioni dei malati e dei loro familiari.

Oltre a garantire che l'assistenza ai pazienti con MR sia erogata nelle strutture competenti e qualificate, questa pianificazione dovrà minimizzare le differenze nell'offerta dei servizi e nella loro accessibilità nelle diverse Regioni, comunque privilegiando il trasferimento al territorio, quando ciò sia possibile.

I Presidi individuati e monitorati dovrebbero ricevere adeguate risorse strumentali e umane, considerando anche la loro capacità di attrazione, al fine di garantire la loro attività nel tempo. Si raccomanda l'attivazione di *equipe* multidisciplinari, laddove possibile nello stesso presidio della rete, attraverso modalità adeguate di finanziamento e di incentivazione.

A tale scopo sarà necessario mettere in atto le seguenti azioni:

- perseguire l'identificazione delle strutture/Presidi della rete delle MR utilizzando criteri comuni e condivisi, in armonia con quanto definito a livello europeo dall'EUCERD (Bozza preliminare in attesa di stesura definitiva), per gruppi omogenei di malattie e secondo una distribuzione regionale o sovra regionale in relazione alla prevalenza della patologia. Tali presidi dovranno avere ampio bacino d'utenza, volumi di attività significativi e performance appropriate, sviluppare la ricerca clinica, avere legami formali con la restante rete territoriale e mantenere memoria della storia clinica del paziente anche nel passaggio tra l'età pediatrica e l'età adulta.
- agevolare il collegamento funzionale delle strutture/presidi tra loro e con le altre strutture e i servizi coinvolti per la presa in carico dei pazienti, per garantire la continuità assistenziale;
- potenziare le reti già esistenti per patologia, per gruppi di patologie o per bisogni assistenziali ed utilizzarle come modello per la costruzione, la verifica e la disseminazione di altre reti, secondo una logica di efficienza;
- effettuare la valutazione periodica dei Presidi/strutture basata sia su indicatori di attività e di risultato, sia sulla soddisfazione del paziente ;
- incentivare tutte le iniziative di accordo e di cooperazione tra le Regioni tendenti a creare aree interregionali di intervento assistenziale progressivamente omogenee ed integrate.
- utilizzare soluzioni tecnologiche per supportare la condivisione dell'informazione clinica (es. telemedicina, teleconsulto), per ridurre la mobilità dei pazienti e rendere disponibile la competenza e l'esperienza dei centri di riferimento nelle sedi in cui si trova il paziente.
- prevedere la sperimentazione e l'implementazione di nuovi strumenti amministrativi per riconoscere e garantire l'adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza dei centri di riferimento
- assicurare che la diffusione di pratiche assistenziali innovative dei malati rari rimanga sempre in un contesto di sicurezza e di provata efficacia, a tutela dei pazienti
- utilizzare in maniera integrata i sistemi informativi di monitoraggio regionale (inclusi i Registri regionali che hanno anche la funzione di supporto all'assistenza) e quelli nazionali (incluso il

RNMR) come elementi conoscitivi su cui orientare le politiche e le azioni di governo e di valutazione del sistema.

3.2 Sistema nazionale di monitoraggio: Registro Nazionale Malattie Rare, Registri regionali e flusso informativo

I Registri regionali e/o territoriali ed il Registro nazionale delle MR dovranno migliorare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, in armonia con i compiti istituzionali. A questo scopo, sarà necessario adottare tutte le misure necessarie a migliorare la qualità delle informazioni ed a produrre analisi utili a supportare gli interventi di sanità pubblica e a migliorare la pratica clinica. In particolare, si dovranno uniformare e standardizzare le procedure, i contenuti e le scadenze della raccolta dei dati dai registri regionali/interregionali al RNMR.

3.3 Nomenclatura e codifica

Per assicurare che le MR siano rintracciabili nel sistema informativo italiano basato sull'ICD sarà necessario:

- unificare e standardizzare la codifica delle malattie
- valutare la possibilità di adottare in Italia le modalità di codifica di MR utilizzate in ambito internazionale (tra cui eventualmente l'Orphan code), in aggiunta all'ICD nei flussi correnti.

3.4 Percorso diagnostico assistenziale

Dovranno essere garantite le seguenti azioni:

- mettere in atto tutte le azioni volte a ridurre il ritardo diagnostico, creando strumenti ed infrastrutture capaci di guidare ed orientare tutti i medici verso il sospetto di MR.
- qualora l'iter diagnostico richieda procedure che possono essere effettuate solo in unità operative non comprese tra quelle costituenti il presidio della Rete, sarà cura dello stesso presidio assicurare l'esecuzione delle indagini indispensabili, anche presso altre strutture del SSN dove potrà essere accertata e confermata la diagnosi.
- garantire che tutti gli accertamenti diagnostici siano eseguiti secondo criteri supportati dalle evidenze scientifiche, di appropriatezza ed efficacia, essenzialità e sicurezza
- privilegiare e mettere in atto le azioni in grado di consentire la presa in carico delle persone con diagnosi di malattia secondo percorsi definiti e esplicitati nell'ambito delle reti di assistenza (risorse e tempi);
- definire, anche attraverso delibere formali, possibilmente condivise a livello interregionale, i protocolli e i percorsi assistenziali organizzati e garantiti per ogni tipologia di bisogno assistenziale;
- garantire che gli interventi previsti dal piano assistenziale siano attuati preferibilmente dagli ospedali o dai servizi territoriali prossimi al luogo di vita della persona con MR;
- garantire, anche attraverso la figura del *case manager*, il coordinamento degli interventi multidisciplinari per i casi che lo richiedono, in continuità assistenziale tra ospedale e territorio;
- prevedere soggiorni di specialisti e professionisti della ASL di residenza presso i Presidi della rete, della stessa Regione o di altre, per aggiornare le competenze necessarie a seguire adeguatamente i pazienti;
- gestire la fase di transizione del paziente dall'età pediatrica all'età adulta, in modo da assicurare la continuità assistenziale;
- studiare soluzioni per garantire la somministrazione di terapie farmacologiche in ambito scolastico;

- prevedere, quando possibile, brevi ricoveri di sollievo presso strutture di degenza non ospedaliere, appositamente competenti;
- garantire sostegno alla famiglia e/o al *caregiver* che si prendono cura di persone con MR che richiedono elevata intensità assistenziale;
- dare attuazione all'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano in materia di "Presa in carico globale delle persone con malattie neuromuscolari o malattie analoghe dal punto di vista assistenziale"

3.5 Associazioni/ Empowerment

In considerazione del bagaglio di conoscenza delle Associazioni delle MR, si ritiene necessario che, a tutti i livelli, sia incentivata la costruzione di un rapporto collaborativo finalizzato ad una loro partecipazione ai processi decisionali, incoraggiando la loro informazione e formazione e sostenendo atteggiamenti solidali e comunitari.

Nel percorso assistenziale, dovrà essere perseguita l'inclusione del paziente e/o dei suoi familiari in tutte le decisioni che lo riguardano mediante l'uso di un linguaggio comprensibile e condiviso; la rilevazione sistematica dei bisogni dovrà essere effettuata tramite il coinvolgimento dei pazienti e dei loro familiari.

Particolare attenzione dovrà essere data al rispetto del diritto all'educazione e alla formazione, al lavoro e alla partecipazione sociale.

3.6. Ricerca

Al fine di promuovere studi in grado di rispondere alle esigenze di salute delle persone con MR le ricerche sulle MR in ambito clinico, biomedico, di sanità pubblica e sociale, dovranno essere identificabili e tracciabili. Per raggiungere l'obiettivo del potenziamento e del supporto a queste attività di ricerca, dovranno essere adottate le seguenti misure:

- concentrare prioritariamente le risorse dedicate alla ricerca sulle MR sulle aree meno sviluppate (clinica, sanità pubblica e area sociale) e indirizzate ai bisogni dei pazienti, su obiettivi condivisi tra i centri esperti e le eccellenze scientifiche;
- promuovere la ricerca multidisciplinare, con aggregazioni nazionali e sovranazionali
- concentrare le risorse preferibilmente su soggetti istituzionali che abbiano dimostrato capacità e competenza nella ricerca;
- costruire un sistema di tracciabilità di ricerca sulle MR e di valutazione *ex post* dei risultati ottenuti;
- sviluppare e potenziare gli strumenti a supporto della ricerca e dell'attività clinica delle MR (EMB, linee guida, protocolli, epidemiologia dei piccoli numeri, ecc.)
- sviluppare strategie per disseminare i risultati e trasferirli nella pratica clinica;
- prevedere finanziamenti certi e puntuali per la ricerca, vincolando una parte dei fondi erogati dal livello centrale e dalle Regioni;
- promuovere il trasferimento dei risultati delle ricerche dai luoghi di sperimentazione clinica a quelli dell'assistenza;
- semplificare le procedure e prevedere il supporto necessario affinché in Italia aumentino le sperimentazioni cliniche di fase I (sia sul paziente, sia sui volontari sani);
- promuovere, anche con l'aiuto delle Associazioni e tramite un coordinamento scientifico tra le Regioni, sinergismi per gruppi di patologie, per coordinare le attività e le casistiche;
- promuovere lo sviluppo di un modello collaborativo tra i principali protagonisti della ricerca sulle MR: i pazienti, i medici, i ricercatori, le imprese, le istituzioni pubbliche e le agenzie private di finanziamento della ricerca, con la creazione di consorzi che includano anche aziende private;
- individuare le priorità per la ricerca di base, clinica, traslazionale e sociale e promuovere approcci cooperativi interdisciplinari che favoriscano la partecipazione dei ricercatori italiani ai

progetti di ricerca finanziati a tutti i livelli appropriati, compreso quello comunitario, e facilitino, in collaborazione con la CE, lo sviluppo della cooperazione con paesi terzi attivi nel settore, anche per quanto riguarda lo scambio di informazioni e la condivisione delle competenze.

3.7. Formazione

Destinatari della formazione sono i professionisti, i pazienti e le loro Associazioni, le persone coinvolte nell'assistenza (*caregiver*, familiari, volontariato). E' opportuno che i piani formativi sulle MR siano programmati a tutti i livelli del sistema (ASL, Aziende ospedaliere, Istituti di ricerca) e per tutti gli operatori sanitari e socio-sanitari, attraverso alcuni interventi prioritari: sostenere lo sviluppo di linee guida diagnostiche e di trattamento e garantire la diffusione e l'attuazione delle linee guida già esistenti e disponibili anche in ambito internazionale.

3.7.1 Professionisti

a) **Formazione di base:** nei corsi di laurea in Medicina e di tutte le professioni sanitarie è necessario prevedere la conoscenza degli aspetti peculiari della presa in carico di un paziente con MR, con riferimento ai modelli organizzativi del sistema di assistenza del nostro Paese e alla dimensione sociale delle MR.

b) **Formazione specialistica:** nella formazione di secondo livello (scuole di specializzazione) e nei *master*, il tema delle MR si lega al contenuto specifico di ciascuna scuola di specializzazione o *master*, con particolare attenzione alla conoscenza delle MR che rientrano in ciascun ambito di interesse.

La formazione specifica in Medicina Generale deve prevedere un *focus* sulle Malattie Rare, in cui vengano ripresi ed approfonditi i temi già introdotti nella laurea di base.

c) **Formazione Continua (ECM):** il tema delle MR deve essere inserito nei contenuti dell'ECM nazionale e regionale e nei Piani Formativi delle Aziende sanitarie; si auspica la creazione di sistemi di valutazione dell'efficacia della formazione continua nel modificare le prassi assistenziali dei professionisti (attivare sistemi di valutazione della qualità e efficacia della formazione, con indicatori di esito);

3.7.2 Pazienti

E' necessario dedicare specifici programmi formativi ai "pazienti", alle loro Associazioni, ordinati per gruppi di patologia, bisogni assistenziali e prassi e contenuti dei processi decisionali (es. Conoscere per assistere). Compete alle reti di assistenza regionali o interregionali programmare azioni tendenti a favorire l'acquisizione da parte di singoli pazienti e loro familiari di conoscenze e competenze nella gestione della loro condizione;

3.7.3 Caregiver, familiari, volontari

Le persone impegnate nell'assistenza al paziente devono essere formate a svolgere con competenza il proprio ruolo attraverso specifici piani formativi elaborati e condotti dalle reti assistenziali, sia dai centri di competenza che dalle reti territoriali. In questi progetti formativi un ruolo di supporto particolare è riservato alle Associazioni degli utenti. E' necessario prevedere l'adozione di strumenti idonei alla formazione a distanza e alla trasmissione dell'informazione tra pari e attraverso le immagini

3.8 Informazione

Garantire il potenziamento e il sostegno la maggiore diffusione delle fonti informative validate attualmente disponibili (Orphanet, OrphaNews Europe; sito web e Telefono Verde Malattie Rare ISS_CNMR; Supplemento al Notiziario dell'ISS "Malattie Rare e Farmaci Orfani");, promuovendone

l'utilizzo da parte di tutti i portatori d'interesse e con la partecipazione dei pazienti nella fase di progettazione degli interventi informativi sulle Malattie Rare:

- prevedere la formazione del personale deputato all'informazione e adottare sistemi di verifica e di controllo della qualità delle informazioni diffuse anche via web;
- censire con regolarità periodica le fonti di informazioni disponibili a livello nazionale e nelle diverse Regioni.

3.9 Prevenzione

3.9.1 Prevenzione primaria

E' necessario promuovere e potenziare gli interventi di seguito specificati:

- rendere sempre disponibile il *counselling* preconcezionale alle coppie in età fertile che stanno pianificando una gravidanza ed il monitoraggio in gravidanza;
- realizzare programmi per incentivare l'adozione di corretti stili di vita (inclusa la corretta alimentazione e l'assunzione appropriata di acido folico) in epoca pre-concezionale e durante la gravidanza;
- valutare le conseguenze, in termini di salute, degli screening "a cascata" e favorire il loro inserimento nell'ambito della consulenza genetica;
- svolgere attività di studio e ricerca nazionale sui fattori causali (maggiori o minori) delle MR e sui fattori che possono concorrere alla sua patogenesi, favorirne lo sviluppo o accelerarne il decorso (fattori e/o condizioni di rischio);
- collaborare al dibattito internazionale volto a definire quali MR possono beneficiare di misure di prevenzione primaria;
- operare, in sintonia con quanto definito dal Piano nazionale della Prevenzione 2010-2012, in argomento di "Prevenzione delle patologie da esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici" (par. 3.3.b) e con le indicazioni fornite dal documento in materia di prevenzione primaria delle malformazioni congenite elaborato dalla EUROCAT *Joint action* europea.

3.9.2 Prevenzione secondaria

Obiettivo prioritario in quest'area è il miglioramento della diagnosi precoce (clinica, clinico-genetica, prenatale e neonatale) delle MR, erogata nell'ambito del SSN. A questo scopo, è opportuno:

- realizzare modelli operativi per i programmi di screening delle MR basati sulle evidenze scientifiche, i criteri di equità di accesso, di costo efficacia e gli aspetti etici dei test;
- per le MR genetiche (cluster a rischio), intraprendere, qualora disponibili, indagini sui familiari delle persone affette per individuare precocemente i soggetti presintomatici e valutare il rischio riproduttivo; rendere disponibile la diagnosi prenatale nelle coppie a rischio; effettuare lo *screening* morfologico prenatale nelle strutture accreditate e la certificazione dell'operatore;
- attivare le procedure per la diagnosi nel nato morto ai fini della definizione del rischio di ricorrenza;
- promuovere il consenso informato all'esecuzione dei test di *screening* e la comunicazione dell'esito, anche negativo;
- dare definitiva attuazione all'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano in materia di linee guida per le attività di genetica medica. In particolare, promuovere ed adottare percorsi diagnostico-assistenziali, aderenti a linee guida scientificamente validate e orientati a garantire l'appropriatezza e la qualità delle prestazioni, che prevedano un'adeguata consulenza genetica pre e post test ed una comprensiva ed esaustiva informazione ai pazienti e ai familiari; definire la distribuzione territoriale ottimale, le caratteristiche delle strutture accreditate ed il loro adeguato assetto organizzativo, al fine di concentrare la casistica presso strutture e operatori che garantiscano un adeguato volume di attività associato ad un costante aggiornamento delle conoscenze e delle tecnologie; adottare, laddove non già previsto dalle

normative regionali in materia, procedure di accreditamento delle strutture che erogano prestazioni di genetica medica (laboratori e strutture cliniche) che prevedano specifici criteri, tra cui la partecipazione a controlli esterni di qualità e meccanismi di certificazione;

- rafforzare la formazione dei MMG e PLS sulle aggregazioni di segni e sintomi clinici in grado di determinare il sospetto di MR, facilitando e accelerando l'invio del paziente con sospetto diagnostico ai servizi clinici specialistici della rete nazionale delle MR.

ALLEGATI

A.1. Elenco dei Presidi della rete

Inserire i link ai siti regionali e al portale dell'ISS, aggiornato in tempo reale rispetto alle DGR adottate

A.5. Elenco delle Associazioni

A.2 Rapporto ISTISAN su Registro