

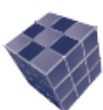


RAPPORTI ISTISAN 15|18

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali

A cura di D. Taruscio



FORMAZIONE
E INFORMAZIONE

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Centro Nazionale Malattie Rare:
dalla ricerca alle azioni nazionali
e alle collaborazioni internazionali**

A cura di *Domenica Taruscio*
Centro Nazionale Malattie Rare

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN
15/18

Istituto Superiore di Sanità

Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali.

A cura di Domenica Taruscio

2015, v, 210 p. Rapporti ISTISAN 15/18

Il rapporto illustra le principali attività realizzate a livello nazionale, europeo e internazionale, dal Reparto “Malattie rare” (2001-2008) e successivamente dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS). Vengono descritte le principali fasi di aggiornamento del sistema di sorveglianza nazionale istituito dal DM 279/2001, che includono, grazie agli Accordi fra Stato, Regioni e Province Autonome (2002 e 2007), l’attivazione dei Registri regionali e interregionali e lo sviluppo del Registro Nazionale Malattie Rare. Viene presentata l’attività svolta nell’ambito della ricerca sperimentale, dedicata in particolare alla individuazione di nuovi marcatori diagnostici e allo sviluppo di nuove terapie. Altra ricerca svolta dal CNMR dà spessore agli altri numerosi e vari interventi di salute pubblica, siano essi di promozione della qualità dei servizi, controllo di qualità dei test diagnostici, elaborazione di linee guida di diagnosi e cura, formazione degli operatori, prevenzione o informazione ed empowerment dei pazienti.

Parole chiave: Malattie rare; Farmaci orfani; Registri; Test genetici; Linee guida

Istituto Superiore di Sanità

National Centre for Rare Diseases: from research to national actions and international collaborations.

Edited by Domenica Taruscio

2015, v, 210 p. Rapporti ISTISAN 15/18 (in Italian)

This report reviews the main activities performed at national, European and international level by the “Rare Diseases” Unit (2001-2008) and subsequently by the National Centre for Rare Diseases (*Centro Nazionale Malattie Rare*, CNMR) of the National Institute of Health (ISS). It describes the implementation of the national surveillance system established by Ministerial Decree 279/2001, which includes, thanks to the Agreements between the State, the Regions and the Autonomous Provinces (2002 and 2007), the establishment of the Regional and Interregional Registries and of the National Registry of Rare Diseases. It also describes the experimental research carried out at CNMR, specially focused on the identification of new diagnostic markers and the basis for new therapies. Other research activities underpin the many and varied public health, from the promotion of health service quality, quality assessment of diagnostic tests, definition of guidelines for diagnosis and treatment, continuing education, and prevention to information and empowerment of patients.

Key words: Rare diseases; Orphan drugs; Registries; Genetic testing; Guide lines

Si ringrazia Linda Agresta e Andrea Vittozzi per il lavoro editoriale.

Si ringrazia Giuseppe Bernardo, Luana Bernardo, Patrizia Crialesi, Stefano Diemoz, Stefania Razeto per le attività di segreteria tecnico-scientifica all’interno del Centro Nazionale Malattie Rare.

Per informazioni su questo documento scrivere a: domenica.taruscio@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Taruscio D. *Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/18).

Legale rappresentante dell’Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Paola De Castro e Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



INDICE

Presentazione	iii
Malattie rare: la necessità di integrazione delle attività <i>Domenica Taruscio</i>	1
Contesto normativo, programmatico e istituzionale nel campo delle malattie rare in Italia <i>Domenica Taruscio</i>	8
Attività del Centro Nazionale Malattie Rare <i>Domenica Taruscio</i>	21
Ricerca	
<hr/>	
Ricerca sperimentale <i>Marina Ceccarini, Claudio Frank, Armando Magrelli, Simona Coppola, Marcello Belfiore, Marco Salvatore, Giovanna Floridia, Claudio Carta, Domenica Taruscio</i>	25
Database italiano per la ricerca scientifica e clinica sull'emoglobinuria parossistica notturna (DBEPN) <i>Paola Torreri, Claudio Frank, Luca Ferrari, Adele Rocchetti, Domenica Taruscio</i>	32
<hr/>	
Sorveglianza delle malattie rare e monitoraggio dei servizi	
Rete nazionale delle malattie rare <i>Yllka Kodra, Paolo Salerno, Adele Rocchetti, Luciano Vittozzi, Domenica Taruscio</i>	37
Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio: stato dell'arte del Registro Nazionale Malattie Rare e dei Registri Regionali/Interregionali <i>Yllka Kodra, Paolo Salerno, Adele Rocchetti, Luciano Vittozzi, Domenica Taruscio</i>	39
Sorveglianza delle malformazioni congenite e coordinamento nazionale dei registri delle malformazioni congenite <i>Pietro Carbone, Marzia Loghi, Fabrizio Bianchi, Elisa Calzolari, Orietta Granata, Domenica Taruscio (a)</i>	52
Registro Nazionale Fibrosi Cistica <i>Marco Salvatore, Annalisa Amato, Virgilia Toccaceli, Luigina Ferrigno, Luca Ferrari, Natalia Cirilli, Rita Francesca Padoan, Serena Quattrucci, Antonia Stazi, Domenica Taruscio</i>	56
Accordo di collaborazione tra Centro Nazionale Malattie Rare e Regione Sicilia <i>Domenica Taruscio</i>	58

Promozione di buone pratiche

Nomenclatura e codifica delle malattie rare	
<i>Yllka Kodra</i>	63
Linee guida e malattie rare	
<i>Paola Laricchiuta, Cristina Morciano, Paolo Salerno, Domenica Taruscio</i>	66
Controllo esterno di qualità dei test genetici e test del sudore	
<i>Giovanna Floridia, Marco Salvatore, Federica Censi, Fabrizio Tosto, Maria Chiara de Stefano, Daniele Savino, Domenica Taruscio</i>	72

Formazione degli operatori

Formazione ed empowerment dei Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di Libera Scelta	
<i>Amalia Egle Gentile, Marta De Santis, Rita Ferrelli, Agata Polizzi, Antonella Sanseverino, Giovanni De Virgilio, Domenica Taruscio</i>	85
Formazione degli operatori sanitari nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie rare	
<i>Pietro Carbone, Alfonso Mazzaccara, Orietta Granata, Agata Rita Maria Polizzi, Antonella Sanseverino, Donatella Barbina, Debora Guerrera, Domenica Taruscio</i>	89
Controllo Esterno di Qualità dei test genetici: educazione e formazione	
<i>Federica Censi, Fabrizio Tosto, Maria Chiara de Stefano, Marco Salvatore, Giovanna Floridia, Domenica Taruscio</i>	101

Attività finalizzate alla prevenzione

Prevenzione primaria e secondaria delle malformazioni congenite	
<i>Pietro Carbone, Orietta Granata, Antonella Sanseverino, Agata Polizzi, Domenica Taruscio</i>	107

Attività finalizzate alla regolamentazione dei farmaci orfani

Valutazione e consulenza sui farmaci orfani	
<i>Claudio Frank, Armando Magrelli, Paola Torreri, Domenica Taruscio</i>	123

Informazione ed empowerment

Informazione e malattie rare	
<i>Agata Polizzi, Marta De Santis, Amalia Egle Gentile, Antonella Sanseverino, Nadia Aioub, Rosilde Di Pirchio, Fabiola Gnessi, Gianluca Ferrari, Domenica Taruscio</i>	129
Comunicazione e sensibilizzazione	
<i>Mirella Taranto, Marta De Santis, Francesca Scapinelli, Amalia Egle Gentile, Domenica Taruscio</i>	142
Rapporti con le associazioni ed empowerment dei pazienti e dei loro familiari	
<i>Marta De Santis, Rosilde Di Pirchio, Antonella Sanseverino, Amalia Egle Gentile, Nadia Aioub, Domenica Taruscio</i>	147

Progetti internazionali

EUROPLAN - European Project for Rare Diseases National Plans Development <i>Marta De Santis, Amalia Egle Gentile, Rita Ferrelli, Domenica Taruscio</i>	163
EUROCAT Joint action 2011-2013 <i>Pietro Carbone, Orietta Granata, Cristina Morciano, Alberto Mantovani, Francesca Baldi, Domenica Taruscio</i>	167
Progetto EPIRARE <i>Luciano Vittozzi, Domenica Taruscio</i>	171
RD-CONNECT: An integrated platform connecting registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare disease research “ <i>Sabina Gainotti, Claudio Carta, Paola Torreri, Domenica Taruscio</i>	174
E-Rare-3: “ERA-NET rare disease research implementing IRDiRC objectives” <i>Paola Torreri, Domenica Taruscio</i>	179
Tender “Pratiche di screening neonatale in atto negli Stati Membri dell’Unione Europea” <i>Luciano Vittozzi, Domenica Taruscio</i>	183
RARE-Bestpractices: A platform for sharing best practices for the management of rare diseases <i>Cristina Morciano, Paola Laricchiuta, Domenica Taruscio</i>	185
ADVANCE-HTA <i>Armando Magrelli, Domenica Taruscio</i>	193
Story Telling on Record (SToRE) <i>Amalia Egle Gentile, Agata Polizzi, Marta De Santis M, Mirella Taranto, Francesca Scapinelli, Domenica Taruscio</i>	194

Accordi di collaborazione internazionali

Accordo di collaborazione Italia-USA <i>Marco Salvatore, Domenica Taruscio</i>	199
--	-----

APPENDICE

Patologie rare segnalate all’RNMR fino al 30 giugno 2012, in ordine di frequenza	201
--	-----

PRESENTAZIONE

Il presente rapporto illustra le principali attività realizzate a livello nazionale, europeo e internazionale, dal Reparto “Malattie rare” (2001-2008) e dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) (2008 ad oggi) dell’Istituto Superiore di Sanità.

Il volume ripercorre le iniziative più significative attuate a partire dal 2001, anno di pubblicazione del “Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell’articolo 5, comma 1, lettera b) del Decreto Legislativo 29 aprile 1998, n. 124” (DM 279/2001) che istituisce il Registro Nazionale Malattie Rare presso l’ISS.

Vengono descritte le principali fasi di aggiornamento del sistema di sorveglianza nazionale che includono, grazie agli Accordi Stato-Regioni (2002 e 2007), l’attivazione della maggior parte dei Registri regionali e interregionali e un ulteriore sviluppo del Registro Nazionale. Uno spazio specifico viene riservato ai Registri di patologia (es. emoglobinuria parossistica notturna, fibrosi cistica) che, oltre ad includere le informazioni previste per il Registro nazionale, raccolgono anche informazioni specifiche per le singole patologie.

Viene presentata l’attività svolta nell’ambito della ricerca sperimentale, dedicata all’avanzamento delle conoscenze sulle malattie rare, con particolare attenzione alla individuazione di nuovi marcatori diagnostici e allo sviluppo di nuove terapie. Altra ricerca svolta dal CNMR dà spessore agli altri numerosi e vari interventi di salute pubblica, siano essi di promozione della qualità dei servizi, elaborazione di linee guida di diagnosi e cura, formazione degli operatori, prevenzione o empowerment dei pazienti.

Le attività svolte dal CNMR, sebbene siano mirate a obiettivi di volta in volta più rilevanti nelle varie fasi del processo di trasferimento delle nuove conoscenze scientifiche dalla formazione dell’evidenza fino alla loro applicazione pratica, indicano, nel loro insieme, un approccio unitario e coerente di tutela della salute centrata sul paziente.

Il curatore

MALATTIE RARE: LA NECESSITÀ DI INTEGRAZIONE DELLE ATTIVITÀ

Domenica Taruscio

Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Le Malattie Rare (MR) sono un gruppo di patologie ampiamente diversificate, definite dalla bassa prevalenza nella popolazione e accomunate dalla complessità clinica. Nell'insieme sono circa 7-8000, di cui circa l'80% su base genetica, il restante 20% riconosce una base multifattoriale, cui concorrono ad esempio fattori ambientali e alimentari. Esse sono, oltre che numerose, molto eterogenee per meccanismi eziopatogenetici e per età di insorgenza, organi e sistemi colpiti e sintomatologia. Inoltre, queste malattie sono spesso croniche e invalidanti e causa di mortalità precoce. Infine, solo una piccola percentuale di esse può contare su terapie risolutive.

L'Unione Europea (UE) definisce rara una patologia che ha una prevalenza non superiore a 5 per 10.000 nell'insieme della popolazione comunitaria. Alcuni Paesi europei, tuttavia, hanno adottato definizioni difformi. Ad esempio, il Regno Unito non identifica le MR, ma definisce le strategie di intervento in base alla domanda di servizi sanitari specialistici nella popolazione. La definizione adottata negli USA è meno restrittiva rispetto a quella europea, in quanto viene definita rara una malattia con una prevalenza inferiore a 7,5 su 10.000; infine, in Giappone la definizione fa riferimento ad una prevalenza inferiore a 4 su 10.000.

Nonostante la bassa prevalenza delle singole patologie, le MR nel loro insieme costituiscono un problema sanitario importante: essendo molto numerose, interessano complessivamente un numero non trascurabile di cittadini e di famiglie. Inoltre, date le loro caratteristiche di rarità e complessità clinica, queste malattie rappresentano una difficile sfida agli interventi sanitari per la prevenzione della disabilità e della mortalità prematura e il miglioramento della qualità della vita e del potenziale socioeconomico delle persone affette da queste malattie.

Le dimensioni del problema e le possibilità di successo degli interventi richiedano un approccio globale caratterizzato principalmente da azioni integrate lungo tre direttrici: la collaborazione internazionale, la collaborazione tra istituzioni e le Associazioni dei pazienti, e il trasferimento efficiente delle conoscenze nella pratica clinica e nelle azioni di salute pubblica.

Contesto della collaborazione europea e internazionale

Le malattie rare sono oramai da tempo identificate come uno dei settori della sanità pubblica in cui il valore aggiunto ottenuto dall'azione a scala europea e internazionale può produrre il maggior contributo. La storia dell'intervento sulle MR in Europa rappresenta un esempio degli sforzi necessari ad affrontare una questione sociosanitaria trascurata ma non più procrastinabile.

Sin dal 1999 la Decisione N. 1295/1999/CE del 29 aprile 1999 del Parlamento europeo e del Consiglio adottava un programma di azione comunitaria sulle MR, nel quadro più generale delle azioni nel settore della sanità pubblica (1999-2003). Il programma si presentava con i seguenti obiettivi:

- il miglioramento delle conoscenze scientifiche, con la creazione di una rete europea d'informazione per i pazienti e le loro famiglie;

- la formazione e l'aggiornamento degli operatori sanitari, al fine di migliorare la diagnosi precoce;
- il rafforzamento della collaborazione internazionale tra le organizzazioni di volontariato e professionali impegnati nell'assistenza;
- il sostegno del monitoraggio delle MR negli Stati Membri.

A questo è seguito a breve termine il Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio concernente i medicinali orfani (CE) N. 141/2000, che istituiva una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinali orfani e di per incentivare la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani così qualificati; a tale scopo il comitato per i medicinali orfani COMP (*Committee on Orphan Medicinal Products*), è stato istituito all'interno dell'Agenzia europea per i farmaci (EMA, *European Medicines Agency*, www.ema.europa.eu).

Il periodo 2003-2008 ha visto l'entrata in vigore del Primo Programma Comunitario sulle MR, lanciato per sostenere le politiche sanitarie degli Stati Membri e promuovere la cooperazione internazionale all'interno dell'Unione. In particolare, il Programma richiamava il valore aggiunto offerto dalle organizzazioni dei pazienti nella creazione e condivisione di conoscenza nei diversi ambiti relativi alle MR.

Nel 2004 è stata istituita la *Rare Diseases Task Force* (RDTF) presso la Direzione Generale Salute e Consumatori dell'Unione Europea (DG SANCO, attualmente DG SANTE). La RDTF comprendeva i responsabili dei progetti di ricerca e sanità pubblica sulle MR finanziati dalla CE, esperti provenienti dai vari Stati Membri, rappresentanti dell'EMA e delle Associazioni dei pazienti. La RDTF aveva la missione di assistere la CE nella promozione di strategie per la prevenzione, diagnosi e trattamento delle MR coordinate su scala europea. In tale ambito gli obiettivi specifici erano, ovviamente, numerosi e comprendevano: il miglioramento dell'informazione su diagnosi, screening, trattamento e cura delle MR; la promozione di reti di centri di expertise per la diagnosi e cura delle MR; la promozione della disponibilità di dati epidemiologici di elevata qualità e raccolti con criteri armonizzati; la promozione dello sviluppo di sistemi di classificazione internazionale e codifica delle MR, anche in collaborazione con l'OMS; il sostegno alla diffusione di buone pratiche cliniche per migliorare la qualità di vita delle persone con MR.

La fase successiva (2008-2013) ha visto il secondo Programma di azione comunitaria con due principali linee di azione, basato sull'ulteriore sviluppo delle attività e strutture messe in piedi nell'ambito del primo Programma, e in particolare: facilitare lo scambio di informazioni mediante le reti esistenti sulle MR e sviluppare strategie per migliorare il coordinamento delle attività a livello europeo e la cooperazione trans-nazionale.

Una tappa importante è stata la 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", adottata l'11 novembre 2008. La Comunicazione delinea una strategia comunitaria a sostegno delle attività degli Stati Membri e dei cittadini europei con MR relativa a tre aree principali: i) migliorare il riconoscimento e la visibilità delle MR; ii) supportare i piani o le strategie nazionali per le MR nei Paesi membri; iii) rafforzare la cooperazione e il coordinamento a livello europeo.

La comunicazione della Commissione Europea, prepara la strada alla Raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea, adottata nel 2009, che raccomanda agli Stati Membri di elaborare e adottare piani e strategie nazionali per le MR preferibilmente entro il 2013, al fine di orientare e strutturare gli interventi pertinenti nel settore delle MR nel quadro dei rispettivi sistemi sanitari e sociali.

Le Raccomandazioni identificano numerosi elementi da considerare nei piani nazionali: i) assicurare che le MR siano adeguatamente codificate e rintracciabili in tutti i sistemi informativi

sanitari, incoraggiando un riconoscimento adeguato di tali malattie nei sistemi di assistenza e rimborso nazionali basati sull'ICD, nel rispetto delle procedure nazionali; ii) promuovere la partecipazione di ricercatori nazionali a progetti di ricerca sulle MR finanziati a livello comunitario; iii) individuare centri di expertise nel proprio territorio nazionale entro la fine del 2013 e considerare la possibilità di promuoverne la creazione, nonché promuovere la partecipazione di tali centri alle reti europee; iv) 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 screening; v) consultare i pazienti sulle politiche nel settore delle MR, facilitare l'accesso dei pazienti ad informazioni aggiornate, promuovere le attività svolte dalle organizzazioni di pazienti, dalla sensibilizzazione allo scambio di informazioni al coinvolgimento dei pazienti molto isolati; vi) in collaborazione con la Commissione, mirare a garantire, attraverso 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. Un aspetto qualificante della Raccomandazione è la richiesta agli Stati Membri di prendere atto dell'elaborazione di orientamenti e raccomandazioni per la progettazione di interventi nazionali elaborati dal progetto europeo EUROPLAN, coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell' ISS, www.europlanproject.eu.

Nel 2010 viene istituito il Comitato europeo di esperti sulle malattie rare (*European Union Committee of Experts on Rare Diseases*, EUCERD), che sostituisce la precedente Task Force (RDTF). Data l'importanza oramai consolidata delle MR, EUCERD ha l'obiettivo di coadiuvare la CE per l'elaborazione e l'attuazione delle azioni comunitarie nel settore delle MR, in collaborazione e consultazione con gli Stati Membri, le autorità europee competenti in materia di ricerca e di azione di sanità pubblica e altri soggetti interessati che operano nel settore.

Dal 2013 l'EUCERD è stato sostituito dal Comitato europeo di esperti per le malattie rare (CEGRD), che mantiene le stesse funzioni.

Consorzio internazionale per la ricerca sulle malattie rare

Per molti anni ricercatori, clinici, consorzi e istituzioni di diversi Paesi hanno sviluppato studi e ricerche sulle malattie rare in maniera spesso frammentaria, con risorse limitate, senza un coordinamento internazionale che valorizzasse gli sforzi congiunti verso un'unica efficace direzione. In risposta a questa esigenza nel 2011 è stato ufficialmente istituito dalla Commissione Europea e dall'National Institute of Health (USA) l'*International Rare Diseases Research Consortium* (IRDiRC). L'obiettivo è costruire un network a livello globale, di ricercatori, clinici, pazienti e industrie e finanziatori per creare sinergie, ottimizzare le risorse e quindi accelerare la ricerca scientifica.

Sin dall'istituzione del Consorzio, l'Istituto Superiore di Sanità partecipa, nella figura del Presidente, al Comitato esecutivo, e mediante il Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare al Comitato scientifico interdisciplinare. IRDiRC persegue due obiettivi principali, da raggiungere entro il 2020: individuare 200 nuove terapie e mettere a punto nuovi strumenti diagnostici per tutte patologie rare. Per affrontare questa sfida il Consorzio collabora con ricercatori, enti e organizzazioni che condividono le stesse finalità e accettano di lavorare in modo coordinato e collaborativo.

IRDiRC consta di tre Comitati scientifici, impegnati su diagnosi, terapia e interdisciplinarietà e di un Comitato esecutivo, composto dai rappresentanti degli organismo di finanziamento, da rappresentanti delle organizzazioni di pazienti e dal presidente di ciascuno dei Comitati scientifici. Tutti i membri impegnati nel network si impegnano a seguire le Raccomandazioni e le Linee guida indicate dal Consorzio e dai suoi Comitati scientifici. Le policy generali di

IRDiRC rimarcano la collaborazione nella ricerca delle malattie rare, il coinvolgimento dei pazienti e dei loro rappresentanti in tutti gli aspetti rilevanti della ricerca, così come la condivisione dei dati e delle risorse (es. campioni biologici). Tutti i documenti sono reperibili sul sito www.irdirc.org.

Al fine di accelerare il cambiamento culturale e politico utile al raggiungimento degli obiettivi prefissati, per alcuni settori chiave, indicati dai Comitati Scientifici e considerati prioritari dal Comitato esecutivo, sono state create 5 Task Force: *Patient Relevant/Reported Outcome Measures*; *Small Population Clinical Trial*; *Matchmaker Exchange*; *Machine Readable Consent*; *Data Mining / Repurposing*.

Tra le iniziative promosse, IRDiRC ha creato anche un marchio “IRDiRC Recommended” per mettere in evidenza le risorse chiave per raggiungere i propri obiettivi. Si tratta di un indicatore di qualità, basato su una serie specifica di criteri. Qualsiasi piattaforma / tool / linea guida conforme ai criteri richiesti, ha diritto a questa etichetta. Essa da un lato mette in risalto lo strumento, dall’altro fornisce agli utenti una sorta di garanzia della qualità e dell’adeguatezza dello stesso. È un modo, infine, per incoraggiare la sostenibilità a lungo termine di strumenti e linee guida validi e di grande valore sociale.

Tutti i responsabili dei progetti, che contribuiscono potenzialmente all’accelerazione delle attività di ricerca nel settore delle malattie rare, possono avanzare richiesta dell’”IRDiRC Recommended” (ad esclusione di prodotti commerciali). Il processo di applicazione e revisione dei candidati è continuativo, e l’approvazione è valida per 3 anni, dopo i quali sarà nuovamente riesaminata la rilevanza e l’utilità della risorsa nel contribuire agli obiettivi del Consorzio. Quanti avranno ottenuto l’etichetta, saranno messi in evidenza non solo sul sito IRDiRC, ma anche su quello di Orphanet e nelle OrphaNews. Gli stessi potranno utilizzare sul loro portale e su altri supporti di comunicazione il logo “IRDiRC Recommended”. Per tutte le informazioni attinenti, esiste un indirizzo e-mail dedicato: irdirc.recommended@irdirc.org.

I risultati ottenuti fino ad oggi sono molto incoraggianti. Migliorare la diagnosi e quindi avere un test clinico per le malattie più rare, richiede l’individuazione delle patologie e della loro causa/origine. Per questo motivo, fin dalla sua nascita IRDiRC monitora il numero di nuove malattie rare identificate (circa 350 a gennaio 2015), il numero di geni identificati relativi a tali patologie (oltre i 3000 fino al 2014) e il numero di malattie per le quali vi è un test clinico a disposizione (circa 3400 fino al 2014) in almeno uno dei 37 Paesi in cui queste informazioni sono sistematicamente raccolte. La fonte ufficiale dei dati analizzati è il database Orphanet.

Per quanto riguarda i trattamenti, invece, ad oggi il Consorzio segnala 142 nuovi farmaci designati orfani e commercializzati, dei 200 prefissati entro il 2020. Il numero è calcolato in base alle informazioni disponibili sui siti web EMA e FDA. Uno stesso medicinale, approvato sia negli Stati Uniti che in Europa, è conteggiato una sola volta. Uno stesso medicinale, inoltre, è contato una volta per ogni indicazione ricevuta alla commercializzazione. I farmaci a cui venisse tolta la designazione di orfano o l’approvazione al commercio, verrà rimosso dal conteggio. L’indicatore viene aggiornato mensilmente.

Sul sito www.irdirc.org è possibile seguire tutto il processo, conoscere progetti, membri, ricercatori e, soprattutto, prendere visione degli obiettivi raggiunti anno per anno.

Reti europee di riferimento

Il concetto generale e le modalità di attuazione delle reti europee di riferimento (*European Reference Networks*, ERNs) sono definiti nell’articolo 12 della Direttiva 2011/24/UE sui diritti dei pazienti relativi all’assistenza sanitaria transfrontaliera che chiarisce le regole in materia di assistenza medica in un altro Paese dell’UE e le condizioni da rispettare per ottenere un rimborso.

I Paesi dell'UE avevano tempo fino al 25 ottobre 2013 per recepire la direttiva nella legislazione nazionale. Successivamente, sono stati pubblicati le Decisione della Commissione del 10 marzo 2014 di esecuzione e di implementazione che stabilisce criteri per l'istituzione e la valutazione delle reti di riferimento europee e dei loro membri e per agevolare lo scambio di informazioni e competenze in relazione all'istituzione e alla valutazione di tali reti (http://ec.europa.eu/health/ern/docs/ern_delegateddecision_20140310_en.pdf; http://ec.europa.eu/health/ern/docs/ern_implementingdecision_20140310_en.pdf)

Le sfide che vengono poste dalla Direttiva sono:

- definire regole chiare e fornire informazioni affidabili ai pazienti riguardo all'assistenza medica in un altro Paese dell'UE e ai relativi rimborsi: i nuovi "punti di contatto nazionali" lavoreranno a tal fine.
- rispondere alle esigenze dei pazienti in materia di qualità dell'assistenza medica, che sono ancora più elevate in caso di cure lontano da casa: grazie alle informazioni fornite dai punti di contatto nazionali sulla qualità dell'assistenza medica e la sicurezza dei pazienti, questi ultimi potranno fare scelte consapevoli prima di sottoporsi a cure all'estero.
- assicurare la stretta collaborazione fra i Paesi dell'UE nell'interesse dei pazienti.
- porre fine ad anni di incertezza giuridica. Le nuove regole creano inoltre il giusto equilibrio fra sostenibilità dei sistemi sanitari e protezione dei diritti dei pazienti che ricevono cure mediche al di fuori del loro Paese di residenza.

Il Gruppo europeo di esperti sulle malattie rare (EUCERD) nel 2013 ha elaborato alcune Raccomandazioni che si concentrano sulle peculiarità delle malattie rare e dei criteri per la definizione e la valutazione delle reti europee di riferimento per le malattie rare, nonché sullo scambio e la diffusione delle informazioni (http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/docs/eucerd_ern_en.pdf). È attualmente in atto una rivisitazione e aggiornamento delle raccomandazioni di EUCERD da parte del nuovo Gruppo europeo di esperti sulle malattie rare.

Le reti europee forniranno un quadro di riferimento per i percorsi sanitari dei pazienti affetti da malattie rare attraverso un elevato livello di competenze integrate. Le reti europee di riferimento promuoveranno l'accesso a strumenti comuni come i registri, la telemedicina e le linee guida sulle migliori pratiche cliniche per la diagnosi e le cure. I centri di expertise riconosciuti ufficialmente a livello nazionale saranno i partecipanti principali alle reti europee di riferimento per le malattie rare, nelle quali verranno integrati anche i centri associati e i prestatori di assistenza sanitaria. La Raccomandazione del Consiglio su un'azione nel settore delle malattie rare (8 giugno 2009) incoraggia gli Stati Membri dell'UE a promuovere la partecipazione dei centri di expertise nelle reti europee di riferimento. EUCERD ha già emesso delle Raccomandazioni sui criteri di qualità dei centri di expertise.

Le reti europee di riferimento aiuteranno gli operatori sanitari e i centri di competenza dei diversi Paesi a condividere le loro conoscenze.

Scopo delle reti di riferimento è:

- applicare criteri comuni per combattere le malattie rare che richiedono cure specializzate
- fungere da centri di ricerca e competenza per il trattamento di pazienti di altri Paesi
- assicurare la disponibilità di strutture di cura se necessario.

Importanza delle Associazioni nel settore delle malattie rare

Il ruolo delle Associazioni dei pazienti è stato fondamentale, anche nel nostro Paese, nell'incoraggiare politiche mirate, ricerche e 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 e incide positivamente sul successo della terapia. Inoltre, è dimostrato che dal rafforzamento dei gruppi di sostegno scaturisce maggiore appropriatezza nell'uso dei servizi e il miglioramento dell'efficienza di chi presta le cure.

L'aumento della consapevolezza e della capacità di autodeterminazione del paziente (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. È perciò necessario che gli operatori sanitari e 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 forte 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 nella *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.

Le Associazioni, oltre a svolgere un ruolo articolato partecipando alla raccolta di fondi da destinare alla ricerca, collaborando ai programmi di sanità pubblica, ai progetti di studio, all'arruolamento dei pazienti negli studi clinici, 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. 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 presente 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. Dal 2010 numerose Associazioni sono federate alla Consulta nazionale MR e dal 2012 diverse sono federate al MIR. Con l'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 e 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 integrata e articolata 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, il diritto di tutti i malati rari alla cura (dalla diagnosi alla riabilitazione). I documenti elaborati su questi temi sono stati resi disponibili sul sito web della Consulta. Oggi la Consulta è presente in forma giuridicamente privata ma in continuità con il lavoro svolto in precedenza.

CONTESTO NORMATIVO, PROGRAMMATICO E ISTITUZIONALE NEL CAMPO DELLE MALATTIE RARE IN ITALIA

Domenica Taruscio

Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124

“Ridefinizione del sistema di partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie e del regime delle esenzioni, a norma dell’articolo 59, comma 50, della legge 27 dicembre 1997, n. 449”.

Tale decreto contribuisce alla tutela della salute e a garantire l’accesso ai servizi alla totalità dei propri assistiti, senza distinzioni individuali o sociali, finalità proprie del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), attraverso la identificazione dei criteri, gli ambiti e le modalità di applicazione del sistema di partecipazione al costo delle prestazioni, nonché i criteri di esenzione dalla stessa per singoli assistiti in relazione alla situazione economica del nucleo familiare e alle condizioni di malattia. In questo contesto (art. 5), le malattie rare e le malattie croniche e invalidanti, sono individuate tra le condizioni aventi diritto all’esenzione dalla partecipazione per le prestazioni di assistenza sanitaria da individuare in regolamenti specifici. Il testo completo del Decreto legislativo 124/1998 è disponibile all’indirizzo web <http://www.normativasanitaria.it/sp/dettaglio.jsp?id=20228>.

Piano Sanitario Nazionale 1998-2000

Per la prima volta nel nostro Paese, il Piano Sanitario Nazionale (PSN) 1998-2000 ha individuato tra i suoi obiettivi di salute la sorveglianza delle patologie rare. In particolare, il PSN proponeva il rafforzamento delle iniziative volte a garantire:

- la diagnosi appropriata e tempestiva;
- il pronto riferimento a centri specialistici per il trattamento;
- la promozione di attività di prevenzione;
- il sostegno alla ricerca scientifica, soprattutto riguardo allo sviluppo di nuove terapie.

Lo stesso PSN indicava gli interventi prioritari da realizzare per il triennio 1998-2001, che includevano:

- i) identificazione di centri e costituzione di una rete di presidi tra essi collegati per la diagnosi e il trattamento di singole patologie e gruppi di esse;
- ii) l’avvio di un programma nazionale di ricerca, finalizzato al miglioramento delle modalità di prevenzione, diagnosi precoce e assistenza, nonché all’identificazione di nuovi approcci terapeutici;
- iii) sviluppo di interventi diretti al miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti da patologie rare;
- iv) realizzazione di programmi di informazione ai pazienti affetti da patologie rare e alle loro famiglie;
- v) miglioramento dell’accessibilità ai farmaci dei pazienti.

Decreto Ministeriale del 18 maggio 2001, n. 279

Il Decreto Ministeriale del 18 maggio 2001, n. 279 rappresenta il regolamento previsto dal Decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124 (art. 5, comma 1 lettera b) per quanto riguarda l'assistenza sanitaria ai pazienti di MR. Il DM 279/2001 disciplina le modalità di esenzione dalla partecipazione al costo delle MR per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli di assistenza sanitaria e individua specifiche forme organizzative per assicurare le appropriate prestazioni sanitarie ai soggetti colpiti dalle suddette malattie. A tale scopo, viene istituita la Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle MR. La rete è costituita da presidi, preferibilmente ospedalieri, appositamente individuati dalle regioni. Tale rete è dedicata alla collaborazione e allo scambio di informazioni per facilitare la diagnosi, il trattamento e l'assistenza dei pazienti colpiti da MR e include l'RNMR e i Registri locali o regionali. L'RNMR è istituito dallo stesso DM 279/2001 al fine di consentire la programmazione nazionale degli interventi volti alla tutela dei soggetti affetti da MR e di attuare la sorveglianza delle stesse (art. 3). Tale rete quindi è all'origine di flussi di informazioni sanitarie che, attraverso registri regionali e interregionali, vengono centralizzate all'RNMR con sede all'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Il DM 279/2001 riporta anche l'elenco di MR (singole malattie e gruppi di esse) per le quali è riconosciuto il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria (allegato 1) (art. 4). Viene descritto il percorso dell'assistito, dal sospetto diagnostico fino al riconoscimento del diritto all'esenzione (art. 5), la modalità di erogazione delle prestazioni (art. 6) e la modalità di prescrizione delle prestazioni (art. 7). Infine, viene contemplato l'aggiornamento dei contenuti del regolamento, con cadenza almeno triennale (art. 8). Il testo completo del DM 279/2001 è disponibile all'indirizzo web <http://www.iss.it/binary/cnmr/cont/DM279-2001.1205943575.pdf>.

Piano Sanitario Nazionale 2001-2003

Il PSN 2001-2003 inseriva la sorveglianza delle patologie rare come un obiettivo specifico per portare la sanità italiana in Europa. Inoltre segnalava le MR come patologie di particolare rilievo sociale.

Accordo tra Ministro della Salute, Regioni e Province autonome (2002)

L'Accordo del 2002 tra Ministro della Salute, Regioni e Province autonome "sui criteri di individuazione e di aggiornamento dei Centri interregionali di riferimento delle malattie rare" rappresenta il primo passo per l'attuazione del DM 279/2001 attraverso il coordinamento delle competenze centrali e regionali in materia di servizi sanitari. Nel concordare sulla necessità di dare attuazione a tale decreto e di garantire coordinamento e operatività ai Presidi individuati dalle Regioni e ai percorsi diagnostico-terapeutici secondo principi di equità, efficacia ed efficienza nell'assistenza ai cittadini, istituisce il Gruppo tecnico interregionale permanente. Al Gruppo tecnico interregionale permanente vengono attribuiti compiti di coordinamento, collegamento, individuazione di strumenti operativi utili per l'operatività della rete dei presidi, per la diffusione di percorsi diagnostico-terapeutici e per la sorveglianza epidemiologica. Il testo completo dell'accordo è disponibile all'indirizzo <http://www.iss.it/binary/cnmr/cont/STATOREGIONI2002.1205943700.pdf>.

Piano Sanitario Nazionale 2003-2005

Il PSN 2003-2005 riconosceva che le MR rappresentano un importante problema sociale. Ciò rendeva indispensabile un intervento pubblico coordinato al fine di ottimizzare le risorse disponibili. In tale ambito veniva sottolineata l'importanza a) della rete nazionale dedicata alle MR, mediante la quale sviluppare azioni di prevenzione, attivare la sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e alla terapia, promuovere l'informazione e la formazione, ridurre l'onere che grava sui malati e sulle famiglie; b) dell'RNMR per avere a livello nazionale dati sulla prevalenza, incidenza e fattori di rischio delle diverse malattie.

Piano Sanitario Nazionale 2006-2008

Il PSN 2006-2008 invitava le Regioni a realizzare collaborazioni tra i presidi per la diagnosi e cura, al fine di garantire ai pazienti con MR un'assistenza omogenea su tutto il territorio nazionale. Inoltre veniva incoraggiato il potenziamento della Rete per le MR attraverso lo sviluppo di azioni miranti a migliorare le possibilità di cura.

Accordo tra Governo, Regioni e Province autonome (2007)

L'Accordo del 2007 tra il Governo, le Regioni e le Province autonome "sul riconoscimento di Centri di coordinamento regionali e/o interregionali, di Presidi assistenziali sovregionali per patologie a bassa prevalenza e sull'attivazione dei registri regionali e/o interregionali delle malattie rare", nel ribadire che la rete nazionale per le prestazioni sanitarie per le MR è costituita dalle reti regionali di presidi individuati dalle singole Regioni o attraverso specifici Accordi tra Amministrazioni regionali/provinciali, definisce competenze e funzioni dei Centri di Coordinamento regionali/interregionali, in particolare riguardanti la gestione dei Registri regionali/interregionali, il coordinamento dei presidi della rete per la diagnosi, terapia e assistenza alle persone con malattie rare, la consulenza e il supporto ai medici dell'SSN, l'informazione ai cittadini e il collegamento con le Associazioni di pazienti e familiari. Con questo Accordo viene definito un set di dati che deve essere raccolto da tutte le regioni e inviato all'ISS e viene anche assunto l'impegno ad attivare i registri regionali entro il 31 marzo 2008 e a garantire il collegamento con l'RNMR. Si prevede infine che i dati raccolti siano oggetto di rapporti annuali e di valutazione dell'attività svolta per il miglioramento dell'organizzazione della rete, anche in relazione alle prestazioni sanitarie per le patologie rare a bassa prevalenza (<1 per milione). Il testo completo dell'accordo è disponibile all'indirizzo [webhttp://www.iss.it/binary/cnmr/cont/STATOREGIONI2007.1205943700.pdf](http://www.iss.it/binary/cnmr/cont/STATOREGIONI2007.1205943700.pdf).

Decreto Ministeriale 15 aprile 2008

Il Decreto Ministeriale del 15 aprile 2008 "Individuazione dei Centri interregionali per le malattie rare a bassa prevalenza" (pubblicato in *Gazzetta Ufficiale* Serie Generale n. 227 del 27 settembre 2008) individua in via transitoria, nell'attesa che si attivino pienamente i Registri

regionali e si acquisiscano sufficienti dati sulla prevalenza delle MR, come previsto dall'accordo fra Governo, Regioni e Province autonome del 2007, i Centri interregionali di riferimento per le MR a bassa prevalenza (<1 per milione). Il testo completo del decreto è disponibile all'indirizzo web <http://www.normativasanitaria.it/jsp/dettaglio.jsp?id=26309>.

Istituzione delle reti regionali e interregionali per le MR

Istituzione delle reti regionali/interregionali per le MR, dei presidi accreditati per le malattie rare, Istituzione dei Registri regionali/interregionali per le malattie rare, dei Coordinamenti regionali/interregionali per le malattie rare, emanazione delle Delibere di integrazione ai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) per le persone con malattia rara. Nell'ultimo decennio tutte le Regioni/Province Autonome italiane hanno disposto Piani Sanitari regionali/provinciali e/o altri atti di Consiglio o Giunta Regionali/provinciali nell'ambito delle Malattie Rare, costruendo un articolato contesto normativo e amministrativo, che viene a definire gli ambiti di azione e intervento delle singole Amministrazioni nei campi della prevenzione, diagnosi, trattamento, assistenza, formazione e ricerca per le malattie rare.

Piano Nazionale Malattie Rare (2013-2016)

Il Consiglio dell'Unione Europea ha raccomandato agli Stati Membri, mediante la Raccomandazione sulle Malattie Rare del 2009, 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), coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità e finanziato dalla Commissione europea nel 2008-2011 e nel 2012-2015 all'interno del primo programma d'azione comunitario nel campo della sanità pubblica. Pertanto, anche il nostro Paese si è dotato del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2153_allegato.pdf).

Tenendo conto delle molteplici attività sviluppate nel Paese a partire dalla istituzione della Rete Nazionale Malattie Rare (DM 279/2001), 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 che veda la partecipazione di tutti i soggetti coinvolti (il Ministero della salute e gli altri Ministeri interessati, le Regioni, l'AIFA, l'ISS, AGENAS e le Associazioni dei pazienti), con il compito di delineare le linee strategiche da attuare nei settori della diagnosi e

dell'assistenza, della ricerca, della tutela e promozione sociale, della formazione, informazione e del sistema informativo, di indicare le priorità di impiego delle risorse dedicate alle MR e svolgere attività di monitoraggio. Inoltre, si ritiene necessario che il Comitato permanente per la verifica dell'effettiva erogazione dei LEA, di cui all'Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005, introduca tra gli adempimenti da sottoporre a verifica gli interventi in attuazione del presente Piano nazionale tenuto conto dei tempi e delle gradualità necessaria per implementare le azioni previste nelle diverse realtà regionali. Vengono quindi individuate le azioni da implementare e i fondamentali strumenti da adottare nelle specifiche aree. In particolare:

La rete

L'implementazione e la qualificazione della rete nazionale dovranno procedere nell'ambito di una pianificazione condivisa tra le Regioni, nel rispetto degli indirizzi generali nazionali, in relazione alla prevalenza delle singole malattie e dei gruppi di malattia, tenendo conto delle valutazioni inerenti all'attività delle singole strutture/Presidi dell'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. 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 ai servizi territoriali, 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 oggettivi e per quanto possibile comuni e condivisi, nel rispetto dei requisiti previsti dalle raccomandazioni europee. 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. Essi dovranno svolgere i compiti previsti per i Centri di expertise europei potendosi così candidare a far parte delle ERNs.
- potenziare le reti già esistenti agevolando 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;
- effettuare la valutazione periodica dei Presidi/strutture, sia sulla base di indicatori di attività e di risultato, sia sulla soddisfazione del paziente, anche con la partecipazione delle Associazioni e mediante procedure di audit esterni, sul modello di quanto già attuato in diversi Paesi della UE;
- agevolare gli accordi di cooperazione tra le Regioni per realizzare aree interregionali di intervento assistenziale progressivamente omogenee e 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 l’RNMR) come elementi conoscitivi su cui orientare le politiche e le azioni di governo e di valutazione del sistema;
- sviluppare programmi assistenziali in grado di garantire la transizione dall’età pediatrica all’età adulta. A tale scopo, le Regioni dovranno individuare le modalità appropriate per assicurare lo scambio di informazioni e la condivisione di protocolli clinici e assistenziali tra le strutture pediatriche e le strutture per adulti, per accompagnare i pazienti riducendo il loro disagio; rafforzare ulteriormente gli strumenti di coordinamento e di integrazione delle azioni già previste dagli Accordi tra lo Stato e le Regioni, in un’ottica sovraregionale, 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;
- incentivare il lavoro in rete tra le strutture che condividano logiche, prospettive e conoscenze.

Indicatori per il monitoraggio

Sono individuati indicatori per misurare:

- il funzionamento della rete in relazione a copertura e capacità di attrazione dei Presidi per la diagnosi di malattie o gruppi di malattie;
- la disponibilità di collegamenti funzionali delle strutture/presidi tra loro e con le altre strutture e servizi coinvolti nella presa in carico dei pazienti

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

I Registri regionali o interregionali e il Registro nazionale delle MR dovranno migliorare la copertura e l’efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, in adempimento ai loro compiti istituzionali. A questo scopo, sarà necessario adottare tutte le misure necessarie a migliorare la qualità delle informazioni e 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 all’RNMR e le analisi dei dati contenuti nell’RNMR presso l’ISS. Anche in attesa dell’aggiornamento dell’elenco MR, il Registro nazionale e i Registri regionali e interregionali potranno ampliare la raccolta dei dati contenuti nel data set minimo già concordato con quanto avviene nel resto dell’Europa; ciò potrà essere realizzato anche attraverso la predisposizione di un database atto a raccogliere i dati epidemiologici delle malattie rare in fase di inclusione e pertanto non ancora contenute nell’RNMR, nel rispetto della normativa vigente in materia di tutela dei dati personali.

Infine, si dovranno tenere in considerazione le “Core Recommendations on rare disease patient registration and data collection” elaborate e adottate da EUCERD (www.eucerd.eu). Si potrà inoltre censire i registri di patologia, valutandone qualità, rispondenza rispetto alle disposizioni normative vigenti, sostenibilità economica e opportunità di mantenimento.

Indicatori per il monitoraggio

Sono individuati indicatori per misurare:

- copertura delle rilevazioni regionali e interregionali e della completezza e qualità dei dati inviati all’RNMR;
- completezza, qualità e affidabilità dell’elaborazione dei dati dell’RNMR in relazione al panel di indicatori concordato con le Regioni e le P.P.A.A e il Ministero della Salute.

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;
- progettare e sperimentare l’adozione in Italia delle modalità di codifica delle MR utilizzate in ambito europeo (Orpha code), in aggiunta all’ICD in taluni flussi correnti.

Indicatori per il monitoraggio

Sono individuati indicatori per misurare:

- sperimentazione dell’utilizzo dell’Orpha code in alcuni flussi informativi sanitari correnti e in alcune aree regionali o di Provincia autonoma.

Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale

Dovranno essere garantite le seguenti azioni:

- mettere in atto tutte le azioni volte a ridurre il ritardo diagnostico, mediante interventi e strumenti capaci di guidare e orientare 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 dell’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 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 (luoghi, modi, risorse e tempi);
- definire, anche attraverso delibere formali, possibilmente condivise a livello interregionale, i protocolli basati sulle linee guida e l’evidenza scientifica internazionale e i percorsi assistenziali organizzati, garantiti e declinati in relazione al profilo dei bisogni assistenziali del paziente;
- diffondere e condividere i protocolli diagnostici e terapeutici predisposti dalle Regioni per singole malattie e/o gruppi di malattie affinché possano essere adottati in modo il più possibile uniforme in ambito nazionale, nel rispetto dei Livelli essenziali di assistenza e delle caratteristiche organizzative e logistiche di ogni singola Regione e Provincia autonoma;
- aggiornare i Lea con particolare attenzione ai bisogni assistenziali dei malati rari;
- promuovere la sperimentazione e la diffusione di trattamenti, anche innovativi, utili a sostituire o compensare funzioni lese o abilità danneggiate a causa di una MR ovvero di trattamenti di supporto e di contrasto ai sintomi correlati ad una malattia rara;

- evitare qualsiasi forma di discriminazione all'accesso ai trattamenti efficaci per le persone con MR o con disabilità che derivi da MR;
- garantire che gli interventi previsti dal piano assistenziale siano attuati preferibilmente dagli ospedali o dai servizi territoriali e distrettuali prossimi al luogo di vita della persona con MR privilegiando il ricorso alle cure domiciliari;
- garantire il coordinamento degli interventi multidisciplinari per i casi che lo richiedono, in continuità assistenziale tra ospedale e territorio;
- favorire l'accesso degli specialisti e professionisti delle ASL di residenza ai Presidi della rete, anche di altre Regioni, per aggiornare le competenze necessarie a seguire adeguatamente i propri pazienti;
- gestire la fase di transizione del paziente dall'età pediatrica all'età adulta, in modo da assicurare la continuità assistenziale;
- definire atti a livello nazionale e predisporre azioni a livello regionale al fine di rendere possibile la somministrazione di terapie farmacologiche e non in ambito scolastico;
- prevedere, quando possibile, brevi ricoveri di sollievo presso strutture di degenza competenti non ospedaliere;
- garantire sostegno alla famiglia e/o al caregiver che si prendono cura di persone con MR ad elevata intensità assistenziale;
- sperimentare le modalità di integrazione tra le reti esistenti che si interessano delle forme rare delle varie patologie, tra i quali i tumori, con l'obiettivo di giungere a modelli organizzativi, modalità di monitoraggio e di azione condivisi, in analogia a quanto avviene negli altri Paesi europei.

Indicatori per il monitoraggio

Sono individuati indicatori per misurare:

- l'aggiornamento dell'elenco MR allegato al DM n. 279/2001;
- l'aggiornamento dei LEA con particolare riguardo ai bisogni assistenziali dei malati rari.

Associazioni e Empowerment

I processi decisionali per definire gli interventi, la programmazione dei servizi e la loro valutazione dovranno avvalersi del bagaglio di conoscenza e competenza, derivate dall'esperienza, dei pazienti e dei loro familiari. Dovranno essere garantite le seguenti azioni:

- incentivare la costruzione di un rapporto collaborativo finalizzato ad una partecipazione dei pazienti ai processi decisionali, incoraggiando la loro informazione e formazione e sostenendo atteggiamenti solidali e comunitari;
- nel percorso assistenziale, dovrà essere favorita 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 e la rilevazione sistematica dei bisogni effettuata tramite il coinvolgimento dei pazienti e dei loro familiari;
- attenzione dovrà essere data al rispetto del diritto all'educazione e alla formazione, al lavoro e alla partecipazione sociale;
- la partecipazione delle organizzazioni dei pazienti nei processi decisionali dovrà avvenire secondo un principio di rappresentanza.

Indicatori per il monitoraggio

Sono individuati indicatori per misurare:

- la partecipazione formale dei rappresentanti delle associazioni dei malati in attività di programmazione nazionale e regionale in materia di MR

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 socio-sanitaria) e indirizzate ai bisogni dei pazienti, su obiettivi condivisi tra i centri esperti e le eccellenze scientifiche;
- promuovere la ricerca multidisciplinare, favorendo aggregazioni nazionali in grado di costruire una massa critica che possa agevolare la partecipazione ai consorzi internazionali;
- concentrare le risorse preferibilmente su soggetti istituzionali che abbiano dimostrato capacità e competenza nella ricerca;
- costruire un sistema di tracciabilità delle ricerche 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;
- adottare procedure idonee a far sì che i finanziamenti siano erogati con continuità e nel rispetto della tempistica prevista dai bandi;
- 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, sinergie 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, 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;
- promuovere e finanziare progetti di ricerca focalizzati anche su trattamenti non farmacologici innovativi e complessi (protesica, robotica, trapiantologia, riabilitazione,..) che possono determinare la qualità di vita della persona in modo rilevante.

Indicatori per il monitoraggio

Sono individuati indicatori per misurare:

- il numero di nuovi progetti di ricerca sulle MR finanziati da Ministero e Regioni, AIFA, ISS, AGENAS
- l'adozione di modalità di collaborazione con ANVUR per le informazioni relative allo specifico ambito delle MR

Formazione

Destinatari della formazione sono i professionisti, i pazienti e le loro Associazioni, le persone coinvolte nell'assistenza (caregiver, familiari, volontariato). È opportuno che le varie iniziative formative siano coordinate a tutti i livelli del sistema (ASL, Aziende ospedaliere, Istituti di ricerca, Università e scuole di specializzazione) e per tutti gli operatori sanitari e socio-sanitari, attraverso gli interventi prioritari individuati nel presente paragrafo. Particolare rilevanza dovrà essere riservata ai piani formativi indirizzati ai MMG e PLS, affinché possano: 1) indirizzare correttamente il paziente allo specialista dell'SSN in grado di formulare il sospetto diagnostico nel minor tempo possibile e orientarlo verso lo specifico presidio della rete delle malattie rare in grado di garantire la diagnosi della malattia; 2) contribuire attivamente alla presa in carico del paziente. Dovranno, inoltre, essere utilizzate metodologie appropriate e occorrerà incentivare la formazione per formatori in settori peculiari delle malattie rare. La formazione dovrebbe essere estesa allo sviluppo di strumenti e metodi atti a sostenere lo sviluppo di linee guida per la gestione clinica dei pazienti e a garantire la diffusione e l'attuazione delle linee guida già esistenti e disponibili anche in ambito internazionale.

Professionisti

- 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 socio-sanitaria delle MR.
- Formazione specialistica: nella formazione di secondo livello (scuole di specializzazione e master), il tema delle MR dovrà essere integrato al contenuto specifico di ciascun corso al fine di acquisire le conoscenze sulle MR che rientrano nell'ambito di interesse.
- La formazione specifica in Medicina Generale deve prevedere un focus sulle Malattie Rare, in cui vengano ripresi e approfonditi i temi già introdotti nella laurea di base.
- Formazione Continua (ECM): il tema delle MR deve essere inserito nei contenuti dell'ECM nazionale e regionale e nei Piani Formativi delle Aziende sanitarie; a livello locale è auspicabile 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).

Pazienti, caregiver, familiari, volontari

È necessario dedicare specifici programmi formativi ai "pazienti", alle loro Associazioni, ordinati per gruppi di patologia, bisogni assistenziali e prassi e contenuti dei processi decisionali. Compete alle reti di assistenza regionali o interregionali e alle Agenzie e Istituti nazionali di formazione programmare azioni tendenti a fornire ai singoli pazienti e loro familiari conoscenze e competenze nella gestione della loro condizione. Esempi di azioni sono i gruppi di auto mutuo aiuto, parent training, parent to parent, etc.

Le persone impegnate nell'assistenza al paziente devono essere formate a svolgere con competenza il proprio ruolo attraverso specifici piani formativi elaborati e condotti sia dai centri di expertise, sia dai servizi territoriali. In questi progetti formativi un ruolo di supporto particolare è riservato alle Associazioni degli utenti. Esempi di interventi possono essere anche gli strumenti idonei alla formazione a distanza.

Indicatori per il monitoraggio

Sono individuati indicatori per misurare:

- il numero dei corsi ECM, inclusi i corsi accreditati a livello europeo, dedicati alle MR (da attività ECM)

Informazione

Garantire il potenziamento e il sostegno alla massima diffusione delle fonti informative istituzionali attualmente disponibili (siti web, telefoni e punti informativi nazionali, regionali e locali), 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:

- ogni fonte informativa deve prevedere la formazione del personale deputato all'informazione e adottare sistemi di verifica e di controllo della qualità delle informazioni date.

Indicatori per il monitoraggio

Sono individuati indicatori per misurare:

- il numero di help line istituzionali esistenti in ambito nazionale

Prevenzione

Prevenzione primaria

È 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, e 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);
- valutare le conseguenze, in termini di salute, degli screening "a cascata";
- favorire la consulenza genetica, quando indicato;
- svolgere attività di studio e ricerca nazionale sui fattori causali (maggiori o minori) delle MR e sui fattori che possono concorrere alla loro 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 "PRIMARY PREVENTION OF CONGENITAL ANOMALIES. Recommendations on policies to be considered for the primary prevention of congenital anomalies in National Plans and Strategies on Rare Diseases" in materia di prevenzione primaria delle malformazioni congenite elaborato da EUROCAT e EUROPLAN (www.eucerd.eu).

Prevenzione secondaria

Obiettivo prioritario in quest'area è il miglioramento della diagnosi precoce (clinica, clinico-genetica e neonatale) delle MR, erogata nell'ambito dell'SSN. A questo scopo, è opportuno: realizzare modelli operativi per i programmi di screening delle MR, inclusi gli screening di popolazione in epoca neonatale, basati su evidenze scientifiche, criteri di equità di accesso, aspetti etici, disponibilità di terapia di provata efficacia; per le MR genetiche (cluster a rischio), rendere disponibile la consulenza genetica ai familiari delle persone affette; attivare le procedure per la diagnosi nel nato morto quando necessario per la 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 (Rep. Atti n. 241/CSR del 26 novembre 2009). In particolare, promuovere e 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 e una comprensiva ed esaustiva informazione ai pazienti e ai familiari; definire la distribuzione territoriale ottimale, le caratteristiche delle strutture accreditate e 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.

Diagnosi prenatale

L'obiettivo prioritario della diagnosi prenatale è quello di riconoscere precocemente i feti affetti da malattie rare e di indirizzare i genitori verso strutture competenti per il trattamento della madre e del nato con l'utilizzo di terapie che possano cambiare la storia naturale della malattia (prevenzione secondaria). Obiettivo rilevante delle diagnosi prenatali è anche quello di garantire il diritto ad una maternità e paternità responsabile e alle conseguenti scelte consapevoli. Azioni previste sono:

- garantire l'accesso alla diagnosi prenatale alle coppie appropriatamente individuate in base al rischio aumentato rispetto alla popolazione generale;
- effettuare l'esame morfologico prenatale in strutture specificamente accreditate e da professionisti in possesso di particolare qualificazione;
- sviluppare le iniziative regionali di accreditamento e certificazione delle strutture e dei laboratori di genetica che si occupano di diagnosi prenatale.

Indicatori per il monitoraggio

Sono individuati indicatori per misurare:

- l'aumento delle diagnosi alla nascita di malattie per le quali sia disponibile il trattamento, da selezionare in base al codice ICD9-CM univoco e rilevabile dai flussi SDO

Farmaci

Obiettivi del Piano sono la riduzione dei tempi d'attesa per la disponibilità e l'effettivo utilizzo dei farmaci destinati alla cura delle patologie rare.

Si rileva la necessità di:

- semplificare e omogenizzare le modalità prescrittive, di approvvigionamento, erogazione e somministrazione dei trattamenti;
- favorire il continuo confronto e collaborazione tra il Tavolo tecnico interregionale per le malattie rare e AIFA per la manutenzione dell'elenco della legge n. 648/1996 e per la gestione e l'accesso al fondo AIFA per i farmaci orfani (legge n. 326/2003) e le modalità di monitoraggio dei prodotti innovativi;
- potenziare e valorizzare il ruolo dello Stabilimento chimico farmaceutico militare (SCFM) nell'assicurare la disponibilità a costi ridotti di farmaci e altri trattamenti per le MR.

Indicatori per il monitoraggio

Sono individuati indicatori per misurare:

- il numero dei farmaci orfani autorizzati in ambito europeo disponibili nel territorio nazionale
- il numero dei farmaci introdotti nell'elenco allegato alla Legge n. 648/1996

Sostenibilità economica

Il presente Piano non è supportato dallo stanziamento di specifiche risorse, sia in considerazione delle modalità ordinarie del finanziamento dell'SSN, sia a causa della difficile e ancora attuale contingenza economica. L'assistenza alle persone affette da MR è finanziata principalmente attraverso le risorse ordinariamente destinate all'SSN e ripartite annualmente tra le Regioni. Le risorse effettivamente destinate all'assistenza delle MR variano tra le Regioni anche in relazione alla rispettiva disponibilità di bilancio. La salvaguardia del principio di equità tra i cittadini e la maggior omogeneità nella disponibilità di trattamenti tra le diverse Regioni devono essere perseguite attraverso un aggiornamento dei LEA che dedichi particolare attenzione alle necessità assistenziali delle malattie rare. I processi di controllo dell'appropriatezza prescrittiva, che dovranno essere messi in campo dalle Regioni attraverso la condivisione e la definizione dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali, libererà delle risorse che in parte dovranno essere reinvestite nell'assistenza appropriata alla persona con malattia rara. Nel corso del triennio di validità del presente Piano saranno favorite sperimentazioni gestionali e amministrative tendenti a valutare la fattibilità di modalità di remunerazione che considerino la complessità della gestione assistenziale del malato raro nel setting ospedaliero e territoriale. Ugualmente, dovranno essere sperimentate tariffe riguardanti prestazioni specifiche di telemedicina e teleconsulto. A supporto delle azioni di programmazione, di orientamento dei servizi, di formazione e monitoraggio si potranno valutare modifiche, anche normative, al vigente sistema di finanziamento, che prevedano la destinazione vincolata di quote del FSN al sistema delle MR.

ATTIVITÀ DEL CENTRO NAZIONALE MALATTIE RARE

Domenica Taruscio

Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Dal 2001 al 2008 le attività sulle malattie rare sono state realizzate dal Reparto “Malattie rare” situato all’interno del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze dell’ISS. Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) è stato istituito con Decreto del Presidente dell’ISS nel 2008 con la missione di svolgere attività di ricerca, consulenza e documentazione sulle MR e farmaci orfani finalizzata a prevenzione, trattamento e sorveglianza delle stesse. Il CNMR è la sede del Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) e la promozione delle attività operative finalizzate al suo sviluppo

Come si evince da numerosi documenti, il CNMR – e, prima della sua istituzione formale, il Reparto di Malattie Rare – ha partecipato allo sviluppo di tutto il percorso normativo italiano e Comunitario, mediante progetti di ricerca, producendo documenti e analisi della situazione dei servizi sanitari; contribuendo sin dal 1998 alla elaborazione del capitolo dedicato alle malattie rare contenuto nel Piano sanitario nazionale 1998-2000 e all’identificazione dell’elenco delle malattie incluse nel DM 279/2001.

Le attività, che vengono descritte qui di seguito, sono presentate seguendo un ordine correlato ad un ideale *continuum* di azione che va dalla fase di ricerca sperimentale alla disseminazione delle conoscenze e promozione di buone pratiche, alla sorveglianza delle malattie e al monitoraggio dei servizi finalizzati alla pianificazione sanitaria, per concludersi con l’informazione e sensibilizzazione sul tema delle malattie rare.

Ricerca

RICERCA SPERIMENTALE

Marina Ceccarini, Claudio Frank, Armando Magrelli, Simona Coppola, Marcello Belfiore, Marco Salvatore, Giovanna Floridia, Claudio Carta, Domenica Taruscio.

Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità

L'attività di ricerca svolta all'interno del Centro Nazionale Malattie Rare è mirata alla comprensione dei meccanismi molecolari che sottendono ad alcune patologie rare attraverso l'utilizzo di tecnologie avanzate, all'identificazione di specifici marcatori biologici e all'individuazione di nuovi target terapeutici (Taruscio, 2014).

La caratterizzazione di marcatori nuovi e/o più efficaci, attraverso lo sviluppo di nuovi approcci sperimentali che si avvalgono di tecniche innovative e ad alto profilo tecnologico, è di prioritaria importanza nelle malattie rare per arrivare a una diagnosi rapida che consenta di avviare il miglior trattamento terapeutico oggi disponibile. Tuttora, infatti, circa il 30% delle malattie rare manca di una diagnosi certa. In questo contesto, gli studi condotti da ricercatori del Centro Nazionale Malattie Rare hanno individuato una classe emergente di molecole biologiche implicate nel controllo dell'espressione genica, i microRNA, come ottimi biomarcatori (Salvatore, 2011; Taruscio, 2012).

In particolare, con la collaborazione di clinici e gruppi universitari, sono oggetto di studio diverse patologie rare:

– *Epatoblastoma*

Lo studio, condotto dal 2006, è il risultato della collaborazione con l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Roma) e l'ospedale Le Molinette (Torino), che hanno fornito i campioni biologici (biopsie tissutali e sieri). Allo studio ha partecipato anche il Prof. Arthur Zimmermann (membro del gruppo internazionale per lo studio delle patologie tumorali epatiche nei bambini, SIOPEL). Partendo dai risultati delle analisi dei tessuti, sono studiati i livelli di espressione dei microRNA in siero di pazienti per identificare, in maniera non invasiva, biomarcatori utili nella diagnosi precoce della patologia in esame. Le analisi condotte dimostrano un ruolo significativo del microRNA 483 nei soggetti affetti (Magrelli, 2009). Il progetto (Responsabile Scientifico: Dr. Marco Salvatore) è stato finanziato nell'ambito del Programma di Collaborazione Italia-USA (scaduto il 30/06/2014).

– *Labiopalatoschisi*

Lo studio condotto su un campione significativo di pazienti affetti da labiopalatoschisi ha mostrato la presenza di varianti polimorfiche nella sequenza codificante il miR-140, differentemente rappresentate nei pazienti rispetto ai controlli. Uno studio di Genome Wide Association (GWA) è stato condotto allo scopo di monitorare la frequenza delle varianti polimorfiche nella popolazione di controllo. Lo studio è condotto in collaborazione con il Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia e quello di Medicina Sperimentale dell'Università "Sapienza" di Roma, e il Dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica dell'Università di Ferrara.

– *Osteocondroma multiplo*

Lo studio è condotto in collaborazione con il Dr. Luca Sangiorgi, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, nell'ambito di un progetto finanziato dal Ministero della Salute, Bando

Malattie Rare (RF-IOR-2008-1257671), all'interno del quale il Dr. Magrelli è responsabile scientifico di una Unità Operativa. In un campione di pazienti affetti da osteocondromi multipli è stata messa in evidenza un'alterata espressione di alcuni microRNA rispetto a un normale tessuto cartilagineo.

L'impiego di una piattaforma di microarray per microRNA ha consentito di identificare due profili di espressione principali: il primo caratteristico della cartilagine articolare, e il secondo caratteristico della cartilagine in accrescimento (Zuntini, 2010). Alcuni dei microRNA in grado di discriminare le due classi sono stati selezionati e validati per la loro capacità discriminatoria in una casistica più ampia di pazienti mediante analisi per PCR quantitativa. I risultati di questo studio indicano che l'espressione di alcuni microRNA (miR-21, miR-140, miR-145, miR-199a, miR-451, miR-483) è alterata in un campione di pazienti affetti da osteocondromi multipli rispetto al normale tessuto cartilagineo. I microRNA isolati si sono dimostrati essere utili a discriminare i pazienti affetti da osteocondromi multipli dai controlli.

– *Malattia di Hailey-Hailey*

La malattia di Hailey-Hailey è una rara patologia dermatologica a trasmissione ereditaria, con modalità autosomica dominante, causata da un difetto di coesione delle cellule sovrabasali dell'epidermide (Magrelli, 2009). Il difetto genico alla base della patologia è stato identificato nel gene ATP2C1, coinvolto nei meccanismi di regolazione del trasporto del calcio all'interno della cellula. Gli studi condotti nel Centro Nazionale Malattie Rare hanno messo in evidenza che, in colture primarie, cheratinociti ottenuti da pazienti mostrano una ridotta capacità proliferativa e di differenziamento rispetto a cheratinociti ottenuti da soggetti sani. Questo dato è stato messo in relazione ad un aumentata produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) quando queste cellule sono sottoposte a stress ossidativo (Cialfi, 2009). Queste nuove evidenze hanno condotto all'ipotesi che uno squilibrio del sistema ossidante-antiossidante del cheratinocita può avere un ruolo fondamentale nella patogenesi della patologia di Haley-Haley (Manca, 2011).

– *Sindrome di Sézary*

Su un campione di pazienti affetti da sindrome di Sézary, un raro linfoma cutaneo a cellule T, è stato effettuato uno studio di single nucleotide polymorphism (SNPs) e comparative genomic hybridization array (CGH-array). I risultati ottenuti sono in accordo con quanto descritto in letteratura in merito a perdite di regioni cromosomiche ricorrenti (17p13.2-p11.2 e 10p12.1-q26.3 nel 71% e nel 68% dei casi, rispettivamente) e di acquisizioni di regioni cromosomiche in corrispondenza dei cromosomi 17p11.2-q25.3 (64%) e 8/8q (50%). Sono state identificate nuove lesioni genomiche (perdita di 9q13-q21.33 e acquisizione di 10p15.3-10p12.2) che ricorrono in più del 30% dei casi (Caprini, 2009). Sono stati inoltre identificati un totale di 113 trascritti deregolati in corrispondenza delle regioni cromosomiche aberranti e fra questi alcuni geni (BAG4, BTRC, NKIRAS2, PSMD3, and TRAF2) coinvolti nel pathway di NF-kb che potrebbero spiegare la sua attivazione costitutiva nella sindrome di Sézary.

– *Distrofia muscolare di Duchenne*

Molte malattie rare presentano, associate a sintomatologie più specifiche, deficit cognitivi e neurologici. L'attività di ricerca all'interno del CNMR si è pertanto focalizzata sul coinvolgimento del sistema nervoso in malattie rare quali, nello specifico, la distrofia muscolare di Duchenne. Mutazioni della distrofina causano la distrofia muscolare ma colpiscono anche il sistema nervoso centrale, ivi compreso il processamento

dell'informazione visiva nella retina. In particolare, sono in corso studi sul ruolo del complesso di proteine associate alla distrofina e dei loro partner di interazione nel sistema nervoso, volti a comprendere i meccanismi molecolari alla base dei deficit cognitivi che si manifestano in questa patologia (Artegiani, 2010; Fratini, 2012). Fra i partner di interazione di una delle proteine del complesso, la distrobrevina, particolare interesse riveste una proteina, la disbindina, identificata recentemente come il prodotto di uno dei putativi geni di suscettibilità alla schizofrenia.

– *Sindrome di Hermansky-Pudlak*

Mutazioni nel gene della disbindina sono alla base di una malattia rara, la sindrome di Hermansky-Pudlak, che si manifesta con un'alterata biogenesi di organelli simili ai lisosomi. I risultati ottenuti nel CNMR dimostrano che la disbindina è espressa nella retina a livello degli endfeet astrocitari della glia di Müller. La localizzazione della disbindina in domini specializzati di membrana funzionalmente importanti per la presenza di canali per l'acqua (AQP4) e per il potassio (Kir4.1) suggerisce un suo possibile coinvolgimento in quegli stati patologici in cui la perdita di polarità di membrana determina un'omeostasi alterata (Matteucci, 2013).

– *Malattia di Niemann-Pick di tipo C*

Nell'ambito delle malattie rare con un coinvolgimento neurologico, nel CNMR negli ultimi anni sono stati condotti studi sulla malattia di Niemann-Pick di tipo C, utilizzando diversi approcci sperimentali, volti ad identificare i meccanismi che sottendono alla comunicazione interneurone coinvolti nel disregolazione dei rafts lipidici, in collaborazione con il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze dell'ISS (Dr.ssa Merlo) e il Dipartimento di Medicina dei Sistemi dell'Università di Tor Vergata (Dr.ssa D'Arcangelo), Progetto di Ricerca Italia - USA: Bando Malattie Rare 2008 Ministero della Salute - Direzione Generale della Ricerca Scientifica e Tecnologica: Mechanisms of neuronal death in Niemann-Pick C disease: from molecules to clinic). L'applicazione di tecniche fluorimetriche per la misura del contenuto intracellulare di calcio e di potassio in colture cellulari di ippocampo di roditore ha consentito di valutare su singoli neuroni l'implicazione di specifici sistemi recettoriali coinvolti nelle alterazioni lipidiche delle membrane citoplasmatiche (Rufini, 2009). Gli studi elettrofisiologici su fettine di strutture del sistema limbico hanno fornito informazioni sulle alterazioni della trasmissione sinaptica e della plasticità sinaptica attraverso la registrazione di potenziali di campo in extracellulare. Sono state inoltre valutate modificazioni di rilascio a livello presinaptico di glutammato, il principale neurotrasmettitore eccitatorio presente in queste strutture, utilizzando tecniche di stimolazione quali la paired pulse facilitation e la paired pulse inhibition. I risultati ottenuti attraverso questi studi, oltre a contribuire a chiarire il ruolo della alterata regolazione dei rafts lipidici nell'insorgenza dei sintomi neurologici della malattia di Niemann-Pick di tipo C e a fornire informazioni sullo specifico coinvolgimento dei sistemi recettoriali, suggeriscono come i microdomini lipidici possano costituire un bersaglio nel trattamento della malattia, aprendo così il campo a nuove strategie farmacologiche terapeutiche sia nelle patologie neurodegenerative che in quelle dislipidemiche (D'Arcangelo, 2011).

Attualmente è in corso un progetto in collaborazione con il Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, Udine (Dr. Bembi) (Progetto Ricerca Finalizzata 2009: Role of protein misfolding in the pathogenesis of Niemann-Pick C disease: a possible therapeutic target. Group leader Unit ISS: Dr. Frank) che utilizza un modello sperimentale basato su cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) provenienti da pazienti sani e da malati Niemann-Pick di tipo C. Queste cellule vengono differenziate

sulla linea neuronale, e gli studi in corso presso il CNMR sono volti a verificare funzionalmente l'attività di tali cellule. Se questa ricerca darà risultati positivi, sarà possibile utilizzare in un immediato futuro queste cellule per applicare la medicina personalizzata (personalized medicine), cioè realizzare delle terapie specifiche per il singolo paziente, dopo aver verificato in vitro il farmaco a cui esso è più sensibile.

La patogenesi della Malattia di Niemann-Pick presenta delle analogie con la malattia di Alzheimer. In collaborazione con il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze dell'ISS (Dott.ssa Malchiodi) e il Dipartimento di Tecnologie e Salute (Dr. Diociaiuti) sono stati condotti degli studi sulle Taupatie, valutando in particolare la neurotossicità degli aggregati amiloidi attraverso l'esposizione di cellule nervose di roditori ad oligomeri (Malchiodi-Albedi 2010, 2011; Diociaiuti, 2014).

– *Osteoblastoma*

In collaborazione con la U.O.C. di Ortopedia e Traumatologia, Dipartimento di Chirurgia (Prof. Tarantino) e il Dipartimento di Medicina dei Sistemi dell'Università di Tor Vergata (Prof.ssa Tancredi, Dr.ssa D'Arcangelo) è in corso una ricerca sull'osteoblastoma, per lo studio dei meccanismi di comunicazione intercellulare di cellule di linea tumorali, valutando il ruolo del calcio e dei recettori purinergici.

– *Tumori delle ghiandole salivari*

Nell'ambito delle neoplasie rare sono stati condotti studi di genetica molecolare sui tumori delle ghiandole salivari (TGS) in collaborazione con l'Università di Bologna (Prof.ssa Maria Pia Foschini). I TGS sono piuttosto rari e rappresentano meno dell'1% di tutti i tumori umani. Secondo le stime più recenti, in Italia è diagnosticato ogni anno un nuovo caso di tumore delle ghiandole salivari negli uomini ogni 100.000 abitanti e meno di uno (0,7) ogni 100.000 abitanti nelle donne. (<http://www.airc.it/tumori/tumore-ghiandole-salivari.asp>). Studi di genetica molecolare, su due campioni paraffinati di carcinoma adenoido-cistico high-grade e un campione paraffinato di tumore ibrido, sono stati eseguiti al fine di identificare alterazioni genetiche nei geni TP53, CDKN2A/ARF, RAS, BRAF, PTEN, MAPK2 and EGFR. Dai nostri dati è emerso che il pathway CDKN2A/ARF potrebbe essere coinvolto nella patogenesi dei TSG analizzati (Falbo, 2011). Inoltre l'analisi di otto casi di TGS con differenti istotipi ha evidenziato la presenza di DNA da *Streptococcus suis* nel DNA di tessuto proveniente da quattro pazienti, suggerendo un possibile ruolo di tale patogeno nell'eziopatogenesi dei TGS (Falbo, 2011).

– *Forme rare di emocromatosi ereditaria*

Tra le malattie rare di cui si sono occupati i ricercatori del CNMR vi sono le forme più rare di emocromatosi ereditaria. L'emocromatosi ereditaria è una malattia genetica eterogenea caratterizzata da un progressivo accumulo di ferro. In particolare tra le forme rare è stata presa maggiormente in considerazione la forma giovanile che, sebbene condivide numerose caratteristiche con le forme meno gravi presenti nell'adulto, mostra un sovraccarico di ferro che si manifesta molto precocemente e conseguentemente determina problematiche cardiache che se non trattate sono tra le principali cause di morte.

All'interno dell'Istituto Superiore di Sanità il tema delle malattie rare è presente nei progetti di diversi gruppi di ricerca, anche al di fuori del Centro Nazionale Malattie Rare. Nel corso degli anni si sono stabilite molte fruttuose collaborazioni fra ricercatori del CNMR e colleghi dell'ISS.

Per fare alcuni esempi, in collaborazione con colleghi del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze (Dr. Ambrosini) sono condotti studi di espressione genica attraverso microarray nella leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali (MLC) in cellule di glioblastoma over-esprimenti la proteina MLC1 wild type e mutata. Il progetto prevede l'utilizzo di modelli sperimentali basati su cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) da pazienti (personalized medicine). Inoltre, in collaborazione con l'Ospedale Bambino Gesù di Roma (Dr. Bertini, Dr.ssa Petrini), sulla stessa patologia, è stato svolto uno studio per identificare a fini diagnostici biomarker nei monociti e macrofagi (Petrini, 2013). Recentemente è iniziata una collaborazione con colleghi del Dipartimento AMPP (Dr. Mazzei), sulla DNA glicosilasi MUTYH, un enzima coinvolto nel riparo del danno ossidativo al DNA. Mutazioni bialleliche sul gene MUTYH determinano una predisposizione familiare al cancro colon-retto (MUTYH-associated polyposis, MAP). In collaborazione con colleghi del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare (Dr. Tartaglia), sono in corso studi di genetica funzionale sul ruolo di proteine mutate nella sindrome Noonan simile con capelli caduci in fase anagen, in un fenotipo sindromico legato al cromosoma X e nella sindrome di Myhre (Magini, 2014). Le mutazioni genetiche causative della malattia rara producono delle profonde alterazioni cellulari che si ripercuotono sulla funzionalità dei tessuti e dell'organismo in toto. Allo scopo di rivelare i meccanismi alla base dei sintomi clinici e potenzialmente implementare il follow-up clinico del paziente, vengono analizzate attraverso saggi biochimici e biomolecolari su colture cellulari del paziente affetto le alterazioni funzionali del gene malattia.

Bibliografia

- Artegianni B, Labbaye C, Sferra A, Quaranta MT, Torreri P, Macchia G, Ceccarini M, Petrucci T C, and Maccioce P. The interaction with HMG20A/B proteins suggests a potential role for β -dystrobrevin in neuronal differentiation. *J Biol Chem* 2010 Aug 6;285(32):24740-50.
- Caprini E, Cristofolletti C, Arcelli D, Fadda P, Citterich MH, Sampogna F, Magrelli A, Censi F, Torreri P, Frontani M, Scala E, Picchio MC, Temperani P, Monopoli A, Lombardo GA, Taruscio D, Narducci MG, Russo G. Identification of key regions and genes important in the pathogenesis of Sezary syndrome by combining genomic and expression microarrays. *Cancer Res* 2009 Nov 1;69(21):8438-46.
- Cialfi S, Oliviero C, Ceccarelli S, Marchese C, Barbieri L, Biolcati G, Uccelletti D, Palleschi C, Barboni L, De Bernardo C, Grammatico P, Magrelli A, Salvatore M, Taruscio D, Frati L, Gulino A, Screpanti I, Talora C. Complex multipathways alterations and oxidative stress are associated with Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol* 2010 Mar; 162(3):518-26. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09500.x. Epub 2009 Nov 9.
- D'Arcangelo G, Grossi D, De Chiara G, de Stefano MC, Cortese G, Citro G, Rufini S, Tancredi V, Merlo D, Frank C, Glutamatergic neurotransmission in a mouse model of Niemann-Pick Type C Disease. *Brain Res* 2011 Jun 17;1396:11-9. Epub 2011 Apr 19.
- Di Certo MG, Corbi N, Strimpakos G, Onori A, Luvisetto S, Severini C, Guglielmotti A, Batassa EM, Pisani C, Floridi A, Benassi B, Fanciulli M, Magrelli A, Mattei E, Passananti C. The artificial gene Jazz, a transcriptional regulator of utrophin, corrects the dystrophic pathology in mdx mice. *Hum Mol Genet* 2010 Mar 1;19(5):752-60. Epub 2009 Dec 4.
- Diociaiuti M, Macchia G, Paradisi S, Frank C, Camerini S, Chistolini P, Gaudiano MC, Petrucci TC, Malchiodi-Albedi F. Native metastable prefibrillar oligomers are the most neurotoxic species among amyloid aggregates. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Sep;1842(9):1622-9. Epub 2014 Jun 14.
- Falbo V*, Floridia G*, Censi F, Marra M, Foschini MP, Taruscio D. Three cases of rare salivary gland tumours: a molecular study of TP53, CDKN2A/ARF, RAS, BRAF, PTEN, MAPK2 and EGFR genes. *Oncol Rep* 2011 Jul;26(1):3-11. doi: 10.3892/or.2011.1263. Epub 2011 Apr 14.

- Falbo V, Marra M, Censi F, Neri F, Foschini MP, Florida G, Taruscio D. Streptococcus suis: a potential risk factor for salivary gland tumors. *Int J Biol Markers* 2011 Oct-Dec;26(4):278-80. doi: 10.5301/JBM.2011.8882.
- Fratini F, Macchia G, Torreri P, Matteucci A, Salzano AM, Crescenzi M, Macioce P, Petrucci TC, and Ceccarini M. Phosphorylation on threonine 11 of α -dystrobrevin alters its interaction with kinesin heavy chain. *FEBS J* 2012 Nov; 279 (22): 4131-44. doi:10.1111/febs.12006.
- Magini P, Pippucci T, Tsai IC, Coppola S, Stellacci E, Bartoletti-Stella A, Turchetti D, Graziano C, Cenacchi G, Neri I, Cordelli DM, Marchiani V, Bergamaschi R, Gasparre G, Neri G, Mazzanti L, Patrizi A, Franzoni E, Romeo G, Bordo D, Tartaglia M, Katsanis N, Seri M. A mutation in PAK3 with a dual molecular effect deregulates the RAS/MAPK pathway and drives an X-linked syndromic phenotype. *Hum Mol Genet* 2014 Jul 1;23(13):3607-17.
- Magrelli A*, Azzalin G*, Salvatore M*, Viganotti M, Tosto F, Colombo T, Devito R, Di Masi A, Antoccia A, Lorenzetti S, Maranghi F, Mantovani A, Tanzarella C, Macino G, Taruscio D. Altered microRNA expression patterns in hepatoblastoma patients. *Transl Oncol* 2009 Aug 18; 2(3):157-63. *equally contributed
- Magrelli A, Salvatore M, Taruscio D. La malattia di Hailey-Hailey. *Suppl. Notiziario ISS* 2009;22(10):8-10
- Malchiodi-Albedi F, Contruscieri V, Raggi C, Fecchi K, Rainaldi G, Paradisi S, Matteucci A, Santini MT, Sargiacomo M, Frank C, Gaudiano MC, Diociaiuti M. Lipid raft disruption protects mature neurons against amyloid oligomer toxicity. *Biochim Biophys Acta* 2010 Apr;1802(4):406-415. Epub 2010 Jan 12.
- Malchiodi-Albedi F, Paradisi S, Matteucci A, Frank C, and Diociaiuti M. Amyloid Oligomer Neurotoxicity, Calcium Dysregulation, and Lipid Rafts SAGE-Hindawi Access to Research International Journal of Alzheimer's Disease, Volume 2011, Feb 8, Article ID 906964, 17 pages
- Manca S, Magrelli A, Cialfi S, Lefort K, Ambra R, Alimandi M, Biolcati G, Uccelletti D, Palleschi C, Screpanti I, Candi E, Melino G, Salvatore M, Taruscio D, Talora C. Oxidative stress activation of miR-125b is part of the molecular switch for Hailey-Hailey disease manifestation. *Exp Dermatol* 2011 Nov;20(11):932-7. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01359.x. Epub 2011 Sep 14.
- Matteucci A, Gaddini L, Macchia G, Varano M., Petrucci TC, Macioce P, Malchiodi-Albedi F, and Ceccarini M. Developmental expression of dysbindin in Müller cells of rat retina. *Exp Eye Res* 2013 Nov; 116: 1-8.
- Petrini S, Minnone G, Coccetti M, Frank C, Aiello C, Cutarelli A, Ambrosini E, Lanciotti A, Brignone MS, D'Oria V, Strippoli R, De Benedetti F, Bertini E, Bracci-Laudiero L. Monocytes and macrophages as biomarkers for the diagnosis of megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Molecular and Cellular Neuroscience* 56 (2013) 307–321.
- Rufini S, Grossi D, Luly P, Tancredi V, Frank C, D'Arcangelo G. Cholesterol depletion inhibits electrophysiological changes induced by anoxia in CA1 region of rat hippocampal slices. *Brain Res*. 2009 Nov 17;1298:178-85.
- Salvatore M, Magrelli A, Taruscio D. The Role of microRNAs in the Biology of Rare Diseases. *Int J Mol Sci* 2011;12(10):6733-42. Epub 2011 Oct 11.
- Taruscio D, Salvatore M, Magrelli A, and Tomanin R. Predictive medicine and biomarkers: the case of rare diseases. *Personalized Medicine* 2012; 9(2), 143-146.
- Taruscio D, Agresta L, Amato A, Bernardo G, Bernardo L, Braguti F, Carbone P, Carta C, Ceccarini M, Censi F, Coppola S, Crialesi P, De Santis M, Diemoz S, Donati C, Gainotti S, Ferrari G, Florida G, Frank C, Frazzica RG, Gentile AE, Granata O, Kodra Y, Latrofa M, Laricchiuta P, Magrelli A, Morciano C, Polizzi A, Razeto S, Salvatore M, Sanseverino A, Savini D, Torreri P, Tosto F, Villani F, Vincenti G, Vittozzi L. The Italian National Centre for Rare Diseases: where research and public health translate into action. *Blood Transfus* 2014 Apr;12 Suppl 3:s591-605. doi: 10.2450/2014.0040-14s.

Zuntini M, Salvatore M, Pedrini E, Parra A, Sgariglia F, Magrelli A, Taruscio D, and Sangiorgi L. MicroRNA profiling of multiple osteochondromas: identification of disease-specific and normal cartilage signatures. *Clin Genet* 2010 Dec;78(6):507-16. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01490.x.

DATABASE ITALIANO PER LA RICERCA SCIENTIFICA E CLINICA SULL'EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA (DBEPN)

Paola Torreri, Claudio Frank, Luca Ferrari, Adele Rocchetti, Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

L'Emoglobinuria Parossistica Notturna (EPN) è una malattia ematologica molto rara, inclusa nel DM 279/01 (codice RD 0020). Tale patologia ha un decorso estremamente variabile, cronico e può risultare altamente invalidante e talvolta fatale. L' EPN è una malattia clonale acquisita delle cellule ematopoietiche, caratterizzata da anemia emolitica corpuscolare, insufficienza del midollo osseo e frequenti episodi trombotici ed ha una prevalenza stimata in circa 1/500.000. I sintomi clinici sono variabili e comprendono l'anemia emolitica, la trombosi dei grossi vasi (che coinvolge le vene epatiche, addominali, cerebrali e della cute) e il deficit moderato-grave dell'emopoiesi, che può esitare in pancitopenia. L'EPN è una malattia cronica con crisi emolitiche, che possono essere scatenate da fattori diversi, come le vaccinazioni, gli interventi chirurgici, alcuni antibiotici e le infezioni.

Per approfondire le conoscenze epidemiologiche e cliniche sull'EPN, considerato il limitatissimo numero di casi, lo strumento più idoneo è quello di un database per raccogliere dati epidemiologici e clinici dei pazienti da tutti i centri di diagnosi e cura presenti sul territorio nazionale. La raccolta dei dati presso un'istituzione pubblica quale l'Istituto Superiore di Sanità è, per la comunità degli ematologi coinvolti, garanzia di imparzialità, correttezza istituzionale e aderenza alle norme e leggi vigenti.

Il progetto per la creazione del database è stato condiviso con alcuni ematologi attivamente impegnati nella ricerca, diagnosi e cura dell'Emoglobinuria Parossistica Notturna (Istituto Toscano Tumori; Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; Università degli Studi di Napoli Federico II, Policlinico Umberto I, Roma; Ospedale di Vicenza). Tutti i centri di ricerca, diagnosi e trattamento dell'EPN in Italia possono partecipare al database inserendo i dati relativi ai loro pazienti. Le finalità del database sono:

- Conoscenza epidemiologica dettagliata della patologia sull'intero territorio nazionale con approfondimento delle conoscenze sull'incidenza di patologie associate con l'EPN, sulla storia naturale, sulla aspettativa di vita e le cause di mortalità.
- Impatto dei diversi approcci terapeutici sulla storia naturale della patologia, sulla aspettativa di vita, sull'incidenza di patologie associate e sulla qualità della vita dei pazienti.
- Accertamento di eventuali diversità di approcci diagnostici e terapeutici, comparazione degli stessi e identificazione di "good practices" ed eventuale compilazione di linee guida
- Accertamento degli aspetti problematici legati alla diagnosi e terapia e analisi delle possibili soluzioni

Il database funziona su una piattaforma elettronica appositamente predisposta e con sede presso l'Istituto Superiore di Sanità. Ogni medico, autorizzato dall'Istituto Superiore di Sanità all'immissione dei dati, è identificato con username e password strettamente personali e univoche rilasciate dal Centro Nazionale Malattie Rare.

Il database raccoglie di più di 200 variabili, raggruppate in base ad aree specifiche: metodo di diagnosi; anamnesi; sintomi clinici; citometria a flusso; biopsia midollare; trasfusioni; farmaci concomitanti; altri valori di laboratorio; gravidanza; stato fisico del paziente. Per garantire la massima accuratezza e qualità dei dati è previsto un processo di verifica dei dati già immessi da parte di un gruppo di esperti (costituiscono l'Unità di verifica). Il processo di verifica, ovviamente, prevede che si possa accedere esclusivamente ai dati clinici ed epidemiologici, i dati personali del paziente appaiono esclusivamente in forma criptata secondo la normativa vigente. Attualmente nel database sono stati inseriti i dati di 126 pazienti (alcuni in attesa di validazione), appartenenti a 14 centri distribuiti sul territorio nazionale.

Il database EPN si interfaccia con il Registro Nazionale Malattie Rare con cui condivide il dataset minimo e il sistema di codifica univoca dei pazienti; quindi è possibile rintracciare i pazienti con identificativi comuni nei due sistemi e l'integrazione di più fonti consente di migliorare la qualità dei dati e dei risultati attesi.

**Sorveglianza delle malattie rare
e monitoraggio dei servizi**

RETE NAZIONALE DELLE MALATTIE RARE

Yllka Kodra, Paolo Salerno, Adele Rocchetti, Luciano Vittozzi, Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La Rete Nazionale delle Malattie Rare (MR) è stata istituita dal Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 ed è costituita dalle strutture e i servizi dei sistemi regionali, che concorrono, in maniera integrata e ciascuno in relazione alle specifiche competenze e funzioni, a sviluppare azioni di prevenzione, implementare le azioni di sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e al trattamento e promuovere l'informazione e la formazione.

Più in dettaglio, i nodi 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 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.

Tutte le regioni hanno emanato deliberazioni in attuazione al DM 279/2001 individuando i Presidi accreditati. L'elenco completo delle deliberazioni regionali, nonché la mappa dei Presidi di ogni singola regione, sono disponibili sul sito web del Centro Nazionale Malattie rare. L'organizzazione interna delle reti può variare da regione a regione: Marche, Basilicata, Abruzzo e Molise ad esempio hanno identificato centri competenti per tutte le MR o per ampi gruppi di esse. Alcune Regioni hanno istituito dei Centri per il coordinamento della propria rete regionale, ad esempio la Lombardia ha un centro con funzioni di coordinamento presso il centro di Ricerche Cliniche per le MR Aldo e Cele Daccò dell'Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri. Il Piemonte e la Valle d'Aosta hanno invece istituito una rete interregionale disegnata per sviluppare un modello di assistenza che favorisca la presa in carico del paziente nelle strutture territoriali più vicine al luogo di residenza. Tali reti regionali che nel corso degli anni hanno subito rimaneggiamenti e riorganizzazioni, si sono progressivamente estese in tutto il territorio nazionale fino a costituire attualmente la Rete Nazionale per le Malattie Rare.

Tra i principi innovativi introdotti dal DM 279/2001 vi è il riconoscimento di diritti e benefici specifici alle persone con MR. Il DM definisce infatti le modalità di esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie per le malattie rare e gruppi di malattie individuate e incluse nell'allegato 1 del suddetto decreto. Le patologie e i gruppi nell'allegato 1 sono stati individuati secondo i criteri definiti dall'articolo 5 del DL.vo 29 aprile 1998 n.124 ovvero: la bassa prevalenza, il limite di prevalenza stabilito a livello europeo come criterio di rarità è non superiore a 5 su 10.000 persone nell'insieme della popolazione comunitaria, altri criteri sono la gravità clinica, il decorso cronico, gli esiti invalidanti e infine l'onerosità del trattamento. Di seguito viene descritto il percorso dell'assistito all'interno della Rete Nazionale dal sospetto diagnostico fino al riconoscimento del diritto all'esenzione. Quando sussiste un sospetto diagnostico di una malattia rara inclusa nell'allegato 1 del DM 279/2001, il medico deve indirizzare il paziente al presidio della rete formalmente individuato dalla Regione per la specifica malattia o per il gruppo delle MR al quale si ritiene appartenga la patologia sospettata,

proprio al fine di garantire la diagnosi della specifica malattia rara. Se il sospetto è confermato, lo specialista rilascia il certificato di diagnosi di MR indispensabile per ottenere l'eventuale codice di esenzione, e formula il piano terapeutico appropriato per la patologia. La persona con MR inclusa nell'allegato 1, accertata da un presidio della rete, può chiedere il riconoscimento del diritto all'esenzione all'azienda sanitaria di residenza allegando il certificato di diagnosi rilasciato dal presidio stesso, certificato di esenzione che ha validità su tutto il territorio nazionale. Relativamente all'esenzione nel caso di un sospetto di Malattia Rara, il Medico Specialista che opera in un Presidio della Rete Malattie Rare abilitato per la malattia in oggetto, può prescrivere in regime di esenzione tutte le indagini finalizzate alla diagnosi, riportando sulla ricetta un codice di esenzione temporaneo e cioè l'R99.

L'elenco delle malattie anche se attualmente non è esaustivo di tutte le MR, permette, attraverso l'uso attento dei gruppi di malattie da parte degli specialisti, di includere un numero di patologie decisamente superiore a quelle esplicitamente elencate. Tuttavia, un elemento di criticità della Rete, è rappresentato dal fatto che sono stati identificati presidi accreditati solo per le MR dell'Allegato 1 del DM 279/2001. Questo significa che al momento attuale non tutti i malati rari in Italia godono degli stessi diritti. Sebbene la normativa nazionale di riferimento nell'ambito delle malattie rare sia il DM 279/2001, l'autonomia regionale per quanto concerne la sanità fa sì che le regioni, possano ampliare il numero di MR tutelate. È questo, ad esempio, il caso del Piemonte, Valle d'Aosta, Toscana, Basilicata e Marche. Questo garantisce un maggior accesso ai servizi per i residenti di alcune Regioni, ma comporta l'accentuarsi delle differenze interregionali. Il lavoro congiunto del Centro Nazionale MR, Ministero della Salute e del Tavolo Tecnico Interregionale per le Malattie Rare, è elemento importante per aiutare i legislatori ad evitare che si creino situazioni di contraddizione tra i diritti dei malati e gli obiettivi della Rete sanitaria Nazionale.

SISTEMA NAZIONALE DI SORVEGLIANZA E MONITORAGGIO: STATO DELL'ARTE DEL REGISTRO NAZIONALE MALATTIE RARE E DEI REGISTRI REGIONALI/INTERREGIONALI

Yllka Kodra, Paolo Salerno, Adele Rocchetti, Luciano Vittozzi, Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) è stato istituito con il Decreto Ministeriale 279/2001, lo stesso decreto che ha istituito la Rete Nazionale delle Malattie Rare. L'RNMR è istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e risiede all'interno del Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR; www.iss.it/cnmr).

La Rete Nazionale è alla base di flussi di informazioni sanitarie che attraverso i Registri regionali (intendendo anche quelli delle province autonome di Trento e Bolzano e quello interregionale del Piemonte e Valle d'Aosta), confluiscono all'RNMR presso il Centro Nazionale Malattie Rare. Infatti i presidi accreditati sono la fonte primaria dei registri regionali, i quali inviano i dati all'RNMR.

La finalità del registro, esplicitata nello stesso DM 279/201 è di consentire la programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela dei soggetti affetti da malattie rare (MR) e di attuare la sorveglianza epidemiologica delle stesse. Il Decreto prevede anche che il registro nazionale possa raccogliere dati anagrafici, anamnestici, clinici, strumentali, laboratoristici e relativi ai fattori rischio e agli stili di vita di soggetti dei soggetti affetti da malattie rare, a fini di studio e di ricerca scientifica in campo epidemiologico, medico e biomedico.

Successivamente alla sua istituzione e al suo avvio e sviluppo sono stati definiti aspetti sia strategici che tecnici attraverso gli Accordi tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano (2002 e 2007). In particolare venivano definiti i flussi epidemiologici dai registri regionali (o interregionale del Piemonte e Valle d'Aosta) all'RNMR attraverso un set minimo di dati concordato. Mediante l'Accordo Stato, Regioni e Province Autonome del 2007 veniva definito il flusso epidemiologico come segue:

- i Presidi della Rete nazionale delle MR inviano i dati dei pazienti ai Registri regionali e interregionali;
- le Regioni inviano i dati del set minimo al Registro nazionale attraverso i propri Registri regionali e interregionali;
- l'RNMR raccoglie ed elabora i dati provenienti da tutti i Registri regionali e interregionali.

Viene quindi stabilito che i dati dei registri siano rilevati solo dai Presidi identificati dalle Regioni mediante atti formali e siano trasmessi all'ISS dalla Regione o dal Centro di coordinamento delegato o da altra struttura indicata dalla Regione stessa.

Il set minimo di dati, riferiti al paziente al momento del riconoscimento dell'esenzione per malattia rara era definito come segue:

- identificativo univoco dell'utente, corredato dalle restanti informazioni dell'anagrafica standard dei flussi informativi sanitari;
- condizione vivo-morto (nel caso del decesso specificare la data);
- diagnosi della patologia (definita in base al codice di esenzione del DM 279/2001);

- regione, ente, struttura (codici nazionali standard) che ha effettuato la diagnosi;
- data di esordio della malattia;
- data della diagnosi;
- farmaco orfano erogato.

Altri aspetti dell'accordo fra Stato, Regioni e Province Autonome del 2007 riguardavano la definizione e l'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), l'elaborazione di report annuali sui dati nazionali da sottoporre a valutazione sia a livello nazionale che regionale.

Ad oggi in Italia, in seguito al DM 279/2001 e gli Accordi tra Stato, Regioni e Province Autonome, sono stati istituiti 18 registri regionali, 2 provinciali (delle due province autonome di Trento e Bolzano) e uno interregionale (Piemonte e Valle d'Aosta), mediante le Delibere delle Giunte competenti. Otto Regioni e Province Autonome (Veneto, PA di Bolzano, PA di Trento, Emilia-Romagna, Liguria, Umbria, Puglia e più recentemente Sardegna) utilizzano uno stesso sistema informativo alla base del Registro. I primi Registri ad essere attivati hanno iniziato la loro attività nel corso del 2000-2002, altri sono stati attivati negli anni successivi, fino al 2011 (Figura 1).

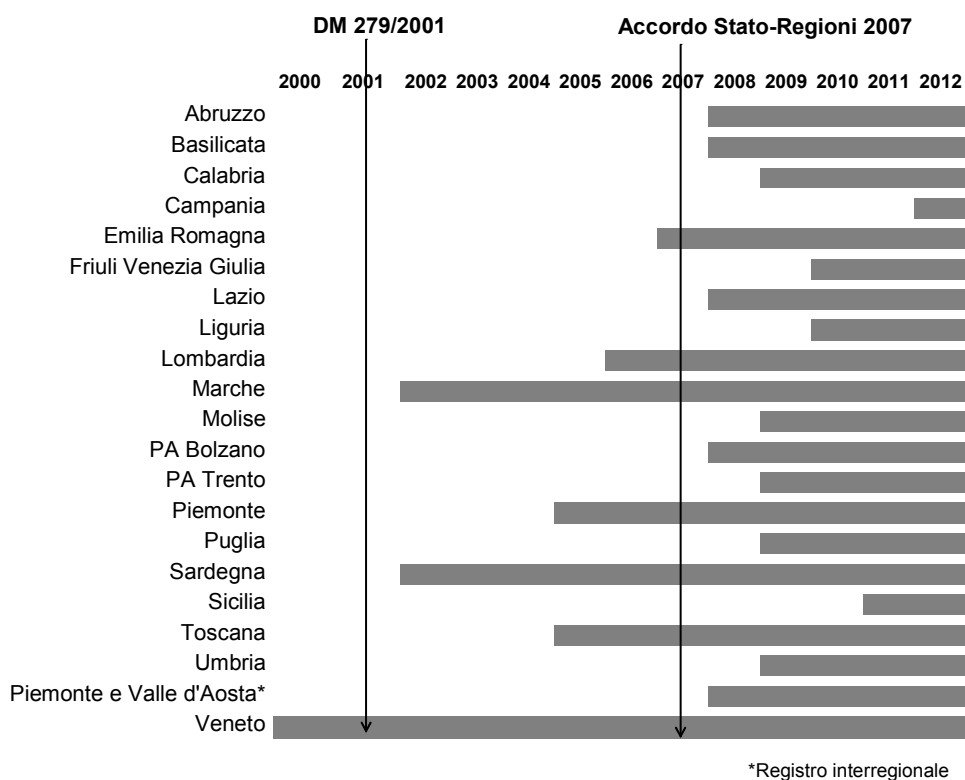


Figura 1. Istituzione dei registri regionali e interregionali per anno

Contemporaneamente, si sono monitorate la completezza e l'accuratezza dei dati inviati dai Registri Regionali all'RNMR al fine di valutare la qualità e la fattibilità della raccolta dei dati del set minimo comunicato dalle Regioni. I risultati di questo monitoraggio (Taruscio *et al.*, 2014) indicano un costante miglioramento della completezza della maggior parte dei dati, mentre è necessario rivedere alcuni aspetti tecnici della raccolta di alcune altre variabili (Tabella 1).

Tabella 1. Completezza e accuratezza del set minimo di dati inviati all'RNMR

Elementi del set minimo	Completezza (% dati mancanti) ^a			Accuratezza
	tutti i record (n. 110841)	pazienti diagnosticati nel 2010-2011 (n. 27114)	pazienti diagnosticati nel 2012 (6 mesi) (n. 9913)	
Genere	0	0	0,0	Dati raccolti in modo uniforme da tutte le fonti secondo le procedure usuali di identificazione
Data di nascita	0	0	0,0	Dati raccolti in modo uniforme da tutte le fonti secondo le procedure usuali di identificazione
Regione di residenza	0,1	0,1	0,0	Dati raccolti in modo uniforme da tutte le fonti secondo le procedure usuali di identificazione
Diagnosi	0,0	0,0	0,0	Diagnosi controllate e validate dai RR ^b e la loro accuratezza dipende dai criteri di selezione dei centri per la loro individuazione come Presidi accreditati della Rete Nazionale delle MR
Data di diagnosi	1,04	--	--	Esistono delle incongruenze tra le Regioni sull'individuazione dell'evento diagnostico rilevante e sul Centro di diagnosi.
Centro di diagnosi	11,9	1,2	0,4	Ci sono incongruenze tra le Regioni sull'individuazione dell'evento diagnostico rilevante e sul Centro di diagnosi. I cambiamenti di nome dei centri (es. a seguito di riorganizzazione) non sono storicizzati.
Stato in vita	ND	ND	ND ^c	Le inaccurately su questa variabile dipendono dalla difficoltà delle fonti di essere aggiornate sistematicamente sul decesso del paziente. Nel futuro la data di decesso sarà raccolta dai registri di morte. In questo modo si accerterà sistematicamente, sebbene con ritardo, questa condizione.
Data di decesso	ND	ND	ND	Quando viene riportata, si suppone che il dato sia accurato. Nel futuro la data di decesso sarà raccolta dai registri di morte. In questo modo si accerterà sistematicamente, sebbene con ritardo, questa condizione.

segue

continua

Elementi del set minimo	Completezza (% dati mancanti) ^a			Accuratezza
	tutti i record (n. 110841)	pazienti diagnosticati nel 2010-2011 (n. 27114)	pazienti diagnosticati nel 2012 (6 mesi) (n. 9913)	
Data di insorgenza dei sintomi	46,4	57,1	81,4	Le inaccuratelyzze di questa variabile dipendono da a) incertezza dei ricordi del paziente e dei familiari; b) dalla comparsa graduale di sintomi generici nell'arco di un lungo periodo. I sintomi potrebbero anche non essere comparsi grazie a trattamenti efficaci a seguito di diagnosi precoce, ad es. con lo screening neonatale.
Farmaco orfano erogato ^d	14,9	10,7	4,6	Il nome della sostanza attiva è comunicato mediante testo libero, richiedendo molto lavoro di ripulitura del dato. Non si può distinguere tra dato mancante e trattamento non somministrato.

^a La completezza del dato è misurata come proporzione (%) di record senza indicazione del dato della variabile. Gli anni si riferiscono alla data di diagnosi comunicata; ^b RR: Registri Regionali; ^c ND = non determinato; ^d Il calcolo è stato eseguito solo per le malattie per le quali risultano segnalati trattamenti da almeno un presidio.

È stato così realizzato un modello che prevede un livello territoriale, rappresentato dai Presidi della Rete, un livello regionale, rappresentato dai registri regionali (e interregionale), e il livello Nazionale dell'RNMR, ciascuno con data set diversi, rapportati alle diverse finalità della raccolta dei dati. Le caratteristiche dei singoli registri regionali o interregionali sono descritte in una monografia dei Rapporti ISTISAN (Taruscio, 2011). Per realizzare tutto ciò è stato necessario svolgere negli anni una costante attività di collaborazione tra Centro Nazionale Malattie Rare (ISS) e il Gruppo Tecnico Interregionale Permanente per il Coordinamento e monitoraggio delle Attività Assistenziali per le Malattie Rare nell'ambito della Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, anche al fine di armonizzazione il flusso informativo.

Deve essere qui rilevato come le esigenze tecnico-scientifiche di sviluppare l'attività di registrazione delle malattie rare nel contesto rappresentato dal nostro Paese abbia comportato un impegno in diversi settori della ricerca epidemiologica e di sanità pubblica. Ci si riferisce ad esempio all'impegno svolto dal CNMR in collaborazione con le Regioni e il Ministero della Salute le attività di definizione dell'elenco delle malattie rare indicate nell'allegato 1 del DM 279/2001 che rappresenta l'insieme delle malattie rare sottoposte attualmente a sorveglianza, come anche al suo aggiornamento e ampliamento che è stato recentemente approvato. La formazione di operatori dei registri regionali che svolgono attività di registrazione e di invio dei dati all'RNMR è stata anche oggetto di una specifica azione del CNMR al fine di assicurare la corretta utilizzazione dell'applicativo e corretta selezione dei dati, secondo criteri concordati, da inviare dai registri regionali a quello nazionale.

Nel 2013 il Centro Nazionale Malattie Rare ha proposto l'inserimento delle attività dell'RNMR nel Programma Statistico Nazionale (PSN) 2014-2016. La proposta è stata accettata e prevede l'integrazione dei dati epidemiologici contenuti nell'RNMR con i seguenti due flussi informativi: "Indagine su decessi" e "Cause di morte e Dimessi dagli istituti di cura pubblici e privati". L'obiettivo principale è di migliorare il quadro epidemiologico relativamente alla stima

della prevalenza e incidenza ottenuto dall'RNMR, mediante l'integrazione con i dati ricavati da fonti amministrative di Mortalità e Schede di Dimissione Ospedaliera. Nello svolgere queste attività i registri regionali e interregionali risultano parte integrante dell'intero studio. L'inserimento delle attività dell'RNMR nel PSN rappresenta un passaggio organizzativo chiave verso la produzione di informazioni epidemiologiche di migliore qualità e l'avvio del sistema di sorveglianza delle malattie rare verso l'integrazione nella statistica ufficiale.

Attualmente sono in via di sviluppo ulteriori procedure per una migliore definizione delle variabili del set condiviso dei dati.

Risultati e impatto dell'RNMR

Dall'inizio del 2012, con la avvenuta costituzione di registri in tutte le regioni italiane, l'RNMR riceve dati da tutto il territorio nazionale. Prima di questa data, a partire dalla istituzione dell'RNMR nel 2001, la raccolta dei dati è avvenuta con una copertura parziale (vedi Figura 1), del territorio nazionale. Inoltre molti registri di nuova costituzione hanno segnalato per qualche tempo casi diagnosticati in precedenza. Questi fattori hanno determinato una impossibilità di condurre diverse osservazioni epidemiologiche a causa della possibile perdita di segnalazioni a causa della mobilità dei pazienti verso regioni che non avevano attivato il flusso delle segnalazioni e per la incerta attribuzione temporale dei nuovi casi segnalati. I dati attualmente presenti nell'RNMR si riferiscono alle segnalazioni ricevute fino al 30 giugno 2012. In Appendice si riporta la distribuzione di tutte le patologie rare segnalate all'RNMR, in ordine di frequenza. Di seguito vengono presentate alcune elaborazioni dei dati descrittivi del monitoraggio delle malattie rare e dell'attività dei servizi, in base alle segnalazioni ricevute. Nella Tabella 2 è riportata la distribuzione delle diagnosi segnalate per gruppi nosologici.

Tabella 2. Diagnosi segnalate per categoria di appartenenza secondo l'ICD9-CM entro il 30/6/2012

Nome del capitolo ICD-9CM	Totale		Età pediatrica (<14 anni)		Età adulta (>=14 anni)	
	n.	%	n.	%	n.	%
Malattie infettive e parassitarie	144	0,1	14	0,08	130	0,14
Tumori	5458	5	1524	8,23	3934	4,34
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	18958	17,4	3791	20,47	15167	16,74
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	18274	16,7	2249	12,15	16025	17,69
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	28263	25,9	1688	9,12	26575	29,34
Malattie del sistema circolatorio	4687	4,3	598	3,23	4089	4,51
Malattie dell'apparato digerente	1460	1,3	46	0,25	1414	1,56
Malattie dell'apparato genito-urinario	618	0,6	12	0,06	606	0,67
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	3620	3,3	50	0,27	3570	3,94
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	6096	5,6	105	0,57	5991	6,61
Malformazioni congenite	21411	19,6	8365	45,18	13046	14,40
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	108	0,1	74	0,40	34	0,04
Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti	3	0	0	0,00	3	0,00
Totale	109100	100,00	18516	100,00	90584	100,00

La tabella evidenzia che a livello nazionale, il 26% del totale delle malattie segnalate appartengono al capitolo delle Malattie del Sistema Nervoso e degli Organi di Senso, con una ampia variabilità regionale di segnalazione. Seguono le Malformazioni Congenite (19,7%), le Malattie delle Ghiandole Endocrine, Nutrizione, Metabolismo e Disturbi immunitari (17,4%) e le Malattie del Sangue e degli Organi Ematopoietici (16,6%). In età pediatrica, il gruppo nosologico più segnalato è rappresentato dalle malformazioni congenite, a cui fanno seguito le malattie metaboliche ereditarie. Queste misure si pongono a sostegno delle attività progettuali del CNMR per il miglioramento delle attività di prevenzione in questi due ambiti.

In Tabella 3 è riportata la distribuzione regionale delle segnalazioni con la variabile residenti/non residenti. Il fenomeno delle segnalazioni tra i non residenti deve essere sottoposto ad ulteriori specifiche analisi, per tenere conto in particolare del diverso periodo di attività dei registri. Si rileva tuttavia come nel totale la segnalazione per pazienti provenienti da una regione diversa da quella di residenza rappresenti un fenomeno rilevante che si attesta su percentuali intorno al 23%.

Tabella 3. Distribuzione geografica delle segnalazioni per Regione di invio al 30/6/2012

Regione	Segnalazioni residenti	Segnalazioni non residenti	Segnalazioni totali
Abruzzo	299	14	313
Basilicata	136	41	177
Calabria	2758	94	2852
Campania	4390	839	5229
Emilia Romagna	9654	2269	11923
Friuli-Venezia Giulia	596	145	741
Lazio	9534	3349	12883
Liguria	1415	681	2096
Lombardia	15191	2915	18106
Marche	1390	6	1396
Molise	125	111	236
PA Bolzano	1507	232	1739
PA Trento	327	95	422
Piemonte e Valle d'Aosta	10140	373	10513
Puglia	610	148	758
Sardegna	2456	17	2473
Sicilia	2623	120	2743
Toscana	9217	5220	14437
Veneto	17864	3906	21770
Totale	90232	20609	110841

La Tabella 4 illustra la distribuzione regionale del numero di codici di esenzione segnalati nel periodo di riferimento. Risulta che il maggior numero di codici esenzione segnalati provengono dalle regioni Lombardia, Emilia Romagna, Lazio, Piemonte e Valle d'Aosta, Toscana e Veneto. È probabile che questa distribuzione dipenda dal fatto che questi registri coprono una area geografica più ampia e che siano stati i primi ad essere stati istituiti. La tabella rappresenta anche una esemplificazione di quanto la completezza sia un fattore rilevante per utilizzare le informazioni ai fini della sanità pubblica, in particolare rispetto alla capacità della rete nazionale di fornire risposte assistenziali ai pazienti le cui malattie sono elencate nel DM 279/2001. Alla raccolta di questi dati hanno contribuito 203 presidi accreditati della Rete Nazionale delle Malattie Rare. Tali presidi appartengono a strutture ospedaliere e rappresentano il 13% del totale delle strutture ospedaliere presenti sul territorio nazionale (Fonte dati: Anagrafiche strutture sanitarie Ministero della Salute 2012).

Tabella 4. Distribuzione regionale dei codici esenzione segnalati al 30/6/2012

Regione d'invio	Codici esenzione segnalati	% sul totale di 331 codici esenzione
Abruzzo	70	21,1
Basilicata	44	13,3
Calabria	144	43,5
Campania	123	37,2
Emilia Romagna	238	71,9
Friuli-Venezia Giulia	122	36,9
Lazio	236	71,3
Liguria	166	50,2
Lombardia	255	77,0
Marche	116	35,0
Molise	33	10,0
PA Bolzano	129	39,0
Piemonte e Valle d'Aosta	220	66,5
Puglia	41	12,4
Sardegna	149	45,0
Sicilia	137	41,4
Toscana	223	67,4
PA Trento	64	19,3
Veneto	254	76,7
Totale	315	95,2

La densità dei presidi accreditati, che hanno fornito dati all'RNMR, corrisponde mediamente, su tutto il territorio nazionale, a 3.5 strutture ogni 1.000.000 abitanti, con un intervallo di variazione regionale compreso fra 0,6 in Marche e 9,6 in Molise (Tabella 5).

Tabella 5. Distribuzione regionale del numero di presidi che alimentano l'RNMR al 30/6/2012

Regione	Numero presidi di invio	Popolazione residente*	Numero presidi di invio/ 1 milione di abitanti
Abruzzo	4	1312507	3,0
Basilicata	5	576194	8,7
Calabria	9	1958238	4,6
Campania	8	5769750	1,4
Emilia Romagna	26	4377487	5,9
Friuli-Venezia Giulia	6	1221860	4,9
Lazio	17	5557276	3,1
Liguria	9	1565127	5,8
Lombardia	31	9794525	3,2
Marche	1	1545155	0,6
Molise	3	313341	9,6
PA Bolzano	1	509626	2,0
PA Trento	1	530308	1,9
Piemonte e Valle D'Aosta	28	4501896	6,2
Puglia	3	4050803	0,7
Sardegna	10	1640379	6,1
Sicilia	8	4999932	1,6
Toscana	20	3692828	5,4
Veneto	13	4881756	2,7
Totale	203	58798988	3,5

*Popolazione residente al 31 Dicembre 2012. Fonte ISTAT

Nella Tabella 6 si riporta la distribuzione regionale delle segnalazioni per presidio della rete regionale. Si evidenzia che i presidi della Rete nazionale appartengono a tutte le tipologie delle strutture ospedaliere operanti nell'SSN: aziende ospedaliere, presidi ospedalieri della ASL, IRCCS, policlinici universitari. È osservabile che, in tutte le regioni, esiste una distribuzione disomogenea delle segnalazioni con dei picchi in alcune strutture d'invio. Un forte contributo a questa eterogeneità è sicuramente dovuto al grado di specializzazione dei centri esistenti nella Regione e alla rarità e varietà delle malattie di competenza. Comunque questo dato deve essere analizzato con maggiore attenzione quando sarà disponibile un insieme di dati che permetta analisi più sofisticate. Questi dati, rigorosamente controllati, potranno fornire importanti informazioni per caratterizzare l'attività dei presidi e potranno contribuire a migliorare l'organizzazione e la pianificazione delle strutture impegnate nella erogazione di servizi e nella raccolta dei dati nell'ambito della Rete Nazionale Malattie Rare.

Tabella 6. Distribuzione regionale delle segnalazioni per presidio accreditato

Regione	Presidio	n.	%
Abruzzo	Ospedale Civile dello Spirito Santo	284	90,73
	Ospedale S.Salvatore	5	1,60
	Ospedali Riuniti Ss. Annunziata	21	6,71
	Presidio Ospedaliero dell' Annunziata	3	0,96
	Totale	313	100,00
Basilicata	Azienda Ospedaliera San Carlo	71	40,11
	Ospedale San Francesco Sede Di Pescopagano	15	8,47
	Ospedale San Francesco Venosa	5	2,82
	Ospedali Unific. del Lagonegrese-Lagonegro Lauria-Maratea	70	39,55
	Presidio Ospedaliero di Matera	16	9,04
Totale	177	100,00	
Calabria	Azienda Ospedaliera A.Pugliese-G.Ciaccio	1156	40,53
	Azienda Ospedaliera di Cosenza Annunziata/M.Santo/S.Barbara	181	6,35
	Azienda Ospedaliera Mater Domini	247	8,66
	Azienda Sanitaria di Locri	4	0,14
	Azienda Sanitaria Provinciale di Catanzaro	181	6,35
	Azienda Sanitaria Provinciale di Cosenza	3	0,11
	Azienda Sanitaria Provinciale di Crotona	119	4,17
	Azienda Sanitaria Provinciale di Reggio Calabria	87	3,05
	Ospedale Bianchi/ Melacrino e Morelli	832	29,17
	mancanti	42	1,47
Totale	2852	100,00	
Campania	A.O. A. Cardarelli	567	10,84
	A.O. San Giuseppe Moscati	228	4,36
	A.O. Santobono Pausilipon	5	0,10
	A.O.U. Seconda Università di Napoli	2372	45,36
	Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II	1943	37,16
	IRCCS Fondazione Giovanni Pascale	53	1,01
	P.O. Monaldi	5	0,10
	P.O. SS. Annunziata	56	1,07
Totale	5229	100,00	
Emilia	Arcispedale S. Anna	1300	10,90
Romagna	Arcispedale S.Maria Nuova	1201	10,07
	Istituti Ortopedici Rizzoli	488	4,09
	Ospedale Bellaria	1063	8,92

segue

continua

Regione	Presidio	n.	%
	Ospedale di Fidenza	14	0,12
	Ospedale di Ravenna	164	1,38
	Ospedale Guglielmo da Saliceto	534	4,48
	Ospedale M. Bufalini	312	2,62
	Ospedale Maggiore	1662	13,94
	Ospedale S. Maria della Scaletta	81	0,68
	Ospedale S. Agostino	457	3,83
	Ospedale S. Orsola-Malpighi	3285	27,55
	Policlinico di Modena	1009	8,46
	Pres. Osp. Provinciale Modena Stabilimento Di Carpi	8	0,07
	Presidio Ospedaliero di Forlì E Forlimpopoli	115	0,96
	Presidio Ospedaliero di Rimini	158	1,33
	Usl - Bologna	4	0,03
	Usl - Cesena	3	0,03
	Usl - Ferrara	5	0,04
	Usl - Imola	1	0,01
	Usl - Modena	8	0,07
	Usl - Parma	2	0,02
	Usl - Piacenza	10	0,08
	Usl - Ravenna	34	0,29
	Usl - Reggio Emilia	4	0,03
	Usl - Rimini	1	0,01
	Totale	11923	100,00
Friuli- Venezia Giulia	Azienda Ospedaliera di Pordenone	42	5,42
	Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Trieste	16	2,06
	Azienda Ospedaliero - Universitaria S. Maria Misericordia di Udine	462	59,61
	IRCCS - IST. PER L'INFANZIA BURLO GAROFOLO	247	31,87
	Ospedale Civile di Tolmezzo	4	0,52
	Ospedale di Gorizia	4	0,52
	Totale	775	100,00
Lazio	AO S. Filippo Neri	110	0,85
	AO San Camillo-Forlanini	1414	10,98
	AU Policlinico Gemelli	712	5,53
	AU Policlinico Tor Vergata	434	3,37
	AU Policlinico Umberto I	5061	39,28
	Az. Usl Roma E - Ospedale Oftalmico	222	1,72
	Az. Usl Viterbo - Ospedale Belcolle	13	0,10
	Fondazione Istituto mediterraneo di Ematologia (IME) - Centro Internazionale per il trapianto nella Talassemia e Anemia a cellule falciformi	2	0,02
	Istituti Fisioterapici Ospitalieri Istituto Regina Elena	180	1,40
	Istituti Fisioterapici Ospitalieri Istituto San Gallicano	108	0,84
	Istituto Dermatologico dell'Immacolata	499	3,87
	Istituto nazionale per le malattie infettive Lazzaro Spallanzani	13	0,10
	Ospedale Fatebenefratelli "San Giovanni Calibita" - Isola Tiberina	87	0,68
	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	3695	28,68
	Ospedale Roberto Binaghi	9	0,07
	Ospedale S. Eugenio	322	2,50
	Ospedale San Camillo De Lellis - Azienda USL Rieti	2	0,02
	Totale	12883	100,00

segue

continua

Regione	Presidio	n.	%
Liguria	A.O. San Martino	474	22,61
	CED -Chiavarese	2	0,10
	CED-Imperiese	2	0,10
	CED-Spezziino	7	0,33
	E.O. Ospedali Galliera	282	13,45
	IRCCS Giannina Gaslini	1296	61,83
	IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro	14	0,67
	Ospedale San Paolo	13	0,62
	Ospedali Riuniti Leonardi e Riboli Lavagna	6	0,29
Totale	2096	100,00	
Lombardia	AO - Polo Universitario Luigi Sacco - Milano	570	3,15
	AO Carlo Poma di Mantova	75	0,41
	AO Guido Salvini di Garbagnate Milanese	15	0,08
	AO Istituti Clinici di Perfezionamento (P.O. Buzzi e C.T.O.) - Milano	142	0,78
	AO Istituti Ospitalieri di Cremona	70	0,39
	AO Istituto Ortopedico Gaetano Pini - Milano	45	0,25
	AO Ospedale Civile di Legnano	218	1,20
	AO Ospedale di Circolo di Busto Arsizio	121	0,67
	AO Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi di Varese	127	0,70
	AO Ospedale di Lecco	340	1,88
	AO Ospedale Maggiore di Crema	413	2,28
	AO Ospedale Niguarda Ca' Granda - Milano	825	4,56
	AO Ospedale San Carlo Borromeo - Milano	174	0,96
	AO Ospedali Riuniti di Bergamo	512	2,83
	AO San Gerardo di Monza	1192	6,58
	AO San Paolo - Polo Universitario - Milano	1413	7,80
	AO Sant'Anna di Como	54	0,30
	AO Sant'Antonio Abate di Gallarate	114	0,63
	Centro Clinico Nemo - Fondazione Serena ONLUS - Milano	200	1,10
	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milano	5390	29,77
	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano	6	0,03
	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta - Milano	1478	8,16
	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia	1668	9,21
	IRCCS Eugenio Medea - Associazione La Nostra Famiglia di Bosisio Parini	96	0,53
	IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri - Istituto Scientifico di Pavia	125	0,69
	IRCCS Istituto Auxologico Italiano - Milano	104	0,57
	IRCCS Istituto Clinico Humanitas di Rozzano	126	0,70
	IRCCS San Raffaele - Milano	467	2,58
	IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino - Pavia	119	0,66
	Ospedale San Giuseppe - Milano	55	0,30
AO Spedali civili di Brescia	1852	10,23	
Totale	18106	100,00	
Marche	A.O. - Osp.Li Riuniti - P.O. "Umberto I"	1396	
	Totale	1396	100,00
Molise	Istituto NEUROMED	67	28,39
	Ospedale Civile G.Vietri	109	46,19
	Presidio Ospedaliero A.Cardarelli	60	25,42
	Totale	236	100,00

segue

continua

Regione	Presidio	n.	%
PA Bolzano	Ospedale Centrale di Bolzano Totale	1739 1739	100,00 100,00
PA Trento	Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento-Ospedale S.Chiera Totale	422 422	 100,00
Piemonte e Valle d'Aosta	A.O. S.Giov. Battista - molinette ASO - Ordine Mauriziano Di Torino E Candiolo Azienda Ospedaliera C.T.O./ C.R.F./ Ist. Chir.Ortopedico Azienda Ospedaliera Ospedale Maggiore della Carita` Azienda Ospedaliera S.Croce e Carle Azienda Ospedaliera San Luigi Gonzaga Azienda Ospedaliera Ss.Antonio e Biagio / Osp.Inf.Arrigo Azienda Ospedaliera Sant`Anna - O.I.R.M. Centro Auxologico Italiano di Piancavallo Fondazione Clinica del lavoro Salvatore Maugeri Ospedale civile E.Agnelli Ospedale degli Infermi di Biella Ospedale Maria Vittoria Ospedale Martini Ospedale Mauriziano 'Umberto I' Torino Ospedale Oftalmico Ospedale Valdese Ospedali Riuniti ASL 11 Ospedali Riuniti ASL 17 Savigliano /Saluzzo e Fossano Ospedali Riuniti ASL 19 asti / Nizza e Canelli Ospedali Riuniti ASL 4 Torino Nord - S.Giovanni Bosco Ospedali Riuniti ASL 6 Ciriè / Venaria / Mauriziano- Lanzo Ospedali Riuniti del Canavese Ivrea/Castellamonte/Courgne` Ospedali Riuniti del V.C.O Ospedali Riuniti ASL 16 Mondovi e Ceva Presidio ospedaliero Alba e Bra Presidio ospedaliero di Aosta Presidio sanitario Gradenigo Totale	2829 515 93 520 431 727 249 2167 4 3 28 72 93 78 422 39 1 54 88 28 1386 2 168 81 31 396 2 6 10513	26,91 4,90 0,88 4,95 4,10 6,92 2,37 20,61 0,04 0,03 0,27 0,68 0,88 0,74 4,01 0,37 0,01 0,51 0,84 0,27 13,18 0,02 1,60 0,77 0,29 3,77 0,02 0,06 100,00
Puglia	A.O.U.Consorziale Policlinico di Bari IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza – S. Giovanni Rotondo (FG) Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII - Bari Totale	614 110 34 758	81,00 14,51 4,49 100,00
Sardegna	AO San Paolo - Polo Universitario - Milano Azienda Ospedaliera G.Brotzu Ospedale Civile San Giovanni Di Dio - FBN Ospedale microcitemico Ospedale San Francesco Ospedale San Giovanni Di Dio - Cagliari Ospedale San Martino Ospedale Ss.Trinità - Cagliari Policlinico Universitario di Monserrato Policlinico Universitario di Sassari Totale	1 29 71 1843 135 5 1 14 176 198 2473	0,04 1,17 2,87 74,52 5,46 0,20 0,04 0,57 7,12 8,01 100,00

segue

continua

Regione	Presidio	n.	%	
Sicilia	A.R.N.A.S. CIVICO	185	6,74	
	Associazione Oasi Maria Santissima	460	16,77	
	Azienda Ospedaliera Garibaldi Ospedale Garibaldi	184	6,71	
	Azienda ospedaliera osp. Vitt.emanuele e sez.ferrarotto	114	4,16	
	Azienda Ospedaliera P.U. Giaccone	187	6,82	
	Azienda Ospedaliera V.Cervello	461	16,81	
	Azienda Policlinico Università di Catania	428	15,60	
	Azienda Policlinico Università di Messina	724	26,39	
	Totale	2743	100,00	
Toscana	Azienda ente di ricerca Creas IFC del CNR	41	0,28	
	Azienda Ospedaliera Careggi-Villa Medicea	5015	34,74	
	Azienda Ospedaliera Meyer	933	6,46	
	Azienda Ospedaliera Senese Spedali Riuniti	3228	22,36	
	Azienda Ospedaliero - Universitaria Pisana	3588	24,85	
	Fondazione Stella Maris	181	1,25	
	Nuovo Ospedale Della Versilia	191	1,32	
	Nuovo Ospedale San Giovanni Di Dio	79	0,55	
	Pres. Osp.ro Area Aretina Nord Ospedale Di Arezzo	290	2,01	
	Pres. Osp.ro Valle del Serchio Castelnuovo di Garfagnana e BARGA	15	0,10	
	Presidio osp. Fiorentino Sud/Est Bagno a Ripoli e Figline Valdarno	3	0,02	
	Presidio Osp.Ro San Giuseppe	45	0,31	
	Presidio Ospedaliero Di Grosseto	32	0,22	
	Presidio Ospedaliero Di Livorno	45	0,31	
	Presidio Ospedaliero Di Massa	28	0,19	
	Presidio Ospedaliero Di Pontedera	1	0,01	
	Presidio Ospedaliero Di Prato	350	2,42	
	Presidio Ospedaliero Fiorentino	328	2,27	
	Presidio Ospedaliero Ospedali Riuniti di Pistoia	12	0,08	
	Presidio Ospedaliero Zona Piana di Lucca	32	0,22	
	Totale	14437	100,00	
	Veneto	Azienda Ospedaliera di Padova	11703	53,76
		P.O. Rovigo	384	1,76
O.C. Maggiore Borgo Trento		483	2,22	
Ospedale Policlinico -G.B. Rossi- Borgo Roma		3068	14,09	
Ospedale S. Antonio		270	1,24	
Ospedale S. Martino		60	0,28	
P.O. Camposampiero		962	4,42	
P.O. Castelfranco Veneto		219	1,01	
P.O. Conegliano		942	4,33	
P.O. Mestre		993	4,56	
P.O. Treviso		1191	5,47	
P.O. Venezia		30	0,14	
P.O. Vicenza		1465	6,73	
Totale	21770	100,00		
Totale	110841			

Il raccordo tra le attività dell'RNMR e i Registri delle Malformazioni Congenite, che sono attivi in diverse regioni nel nostro Paese, ha portato alla produzione di stime epidemiologiche di alcune di queste patologie, che sono state utilizzate anche per la valutazione di interventi di sanità pubblica (Bianchi *et al.*, 2002), quali la prevenzione dei difetti del tubo neurale, di sui si

parlerà nella sezione dedicata alle attività di prevenzione. L'attività epidemiologica in questo ambito ha permesso di analizzare il trend di incidenza dei difetti del tubo neurale. È stato rilevato un calo dal 2004 al 2008, per poi evidenziare una controtendenza negli anni successivi (Pierini *et al.*, 2006).

I risultati dell'RNMR nella valutazione di interventi di sanità pubblica potranno rivelarsi molto utili anche nel prossimo futuro, come nel caso del monitoraggio e controllo dello screening neonatale esteso, in quanto in esso sono già raccolti i casi di malattie metaboliche congenite oggetto di screening. Le disposizioni indicate nel DM 279/2001 relative alle finalità e contenuti dell'RNMR rivelano quest'ultimo quale strumento centrale per il raggiungimento degli obiettivi indicati nel Piano Nazionale Malattie Rare 2013 - 2016 (Italia, 2014), benché questo ruolo richieda una revisione degli accordi tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano relativamente al set minimo di dati che deve essere trasmesso dai registri regionali e anche venga prevista la possibilità di raccolta dei dati di salute dei pazienti nel corso del tempo. Infatti, nel Piano Malattie Rare si legge: "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 e il suo potenziale funzionale". Il Presidio ha quindi il compito di formulare il Piano Assistenziale Individuale che può comprendere in regime di gratuità 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.) e quindi orientare l'intero percorso assistenziale. Tuttavia, la necessità di fondare tali valutazioni su evidenze derivate da un numero sufficiente di pazienti, rende l'RNMR uno strumento indispensabile sia per accedere a tutte le informazioni raccolte sul territorio nazionale, ma anche per promuovere una standardizzazione delle procedure di raccolta dei dati e di cooperazione anche sul piano internazionale.

Bibliografia

- Bianchi F, Minichilli F, Pierini A, Salerno P, Taruscio D. Registro Nazionale Malattie Rare. Epidemiologia di 44 Malformazione Congenite Rare. Rapporto ISTISAN 02/36. 2002.
- Italia (2014): Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2153_allegato.pdf)
- Pierini A, Bianchi F, Salerno P, Taruscio D. Rapporto ISTISAN 06/34. 2006.
- Taruscio D (ed.) (2011) Il Registro Nazionale e I Registri regionali / interregionali delle malattie rare. Rapporto anno 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità Rapporto ISTISAN 11/20.
- Taruscio D, Kodra Y, Ferrari G, Vittozzi L, National Rare Diseases Registry Collaborating Group. The Italian National Rare Diseases Registry. *Blood Transfus.* 2014;12 Suppl 3:s606-13.

SORVEGLIANZA DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE E COORDINAMENTO NAZIONALE DEI REGISTRI DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE

Pietro Carbone (a), Marzia Loghi (b), Fabrizio Bianchi (c), Elisa Calzolari (d), Orietta Granata (a),
Domenica Taruscio (a)

(a) *Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Servizio sanità e assistenza, Istituto Nazionale di Statistica, Roma*

(c) *Registro Toscano Difetti Congeniti, Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche
e Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa*

(d) *Registro IMER (Indagine sulle Malformazioni in Emilia Romagna), Azienda Ospedaliero-
Universitaria, Ferrara*

Secondo quanto stabilito dal DPCM del 9/7/1999 pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 170 del 22/7/1999 tutte “le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, dovrebbero attuare programmi di ricerca epidemiologica sulle malformazioni congenite, afferendo a specifici registri regionali, interregionali e delle province autonome e i relativi dati dovrebbero confluire (Italia, 1999).

Nonostante questa base normativa di riferimento in Italia solo in alcune realtà territoriali sono attivi e operativi dei Registri delle Malformazioni Congenite (RMC) (Carbone P *et al.*, 2014): Veneto e Trentino (ex Registro Nord Est Italia - NEI - che originariamente includeva nel proprio programma di sorveglianza il Friuli-Venezia Giulia e le Province Autonome (PA) di Trento e Bolzano; oggi la Regione Friuli-Venezia Giulia e la PA di Bolzano hanno un sistema autonomo di registrazione); Toscana; Emilia Romagna; Campania; Sicilia. In Lombardia esiste il Registro istituito dalla ASL di Mantova, oltre ad un Registro “su base volontaria” che afferisce alla Fondazione IRCCS – Istituto Nazionale dei Tumori di Milano e copre il territorio delle province di Sondrio, Varese e la ASL1 della provincia di Milano. In altre regioni sono state avviate alcune esperienze pilota (es. Piemonte) o esplorative (es. Sardegna e Puglia) per l’avvio di un sistema di sorveglianza delle MC. In Calabria esisteva già da diversi anni un’attività di rilevazione delle MC non a copertura regionale presso l’Università di Catanzaro ma solo nel 2012 mediante decreto della Giunta Regionale (Decreto n. 6396 del 10 maggio 2012) questa attività è stata formalizzata, assegnando la gestione del Registro al Dipartimento “Tutela della Salute e Politiche Sanitarie” in collaborazione con la Cattedra di Pediatria dell’Università di Catanzaro.

I registri della Toscana (RTDC - <http://www.rtdc.it/>), dell’Emilia Romagna (IMER - <http://www.registroimer.it/>), sono ad oggi gli unici due RMC che fanno parte di EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies; indirizzo web: <http://www.eurocat-network.eu/>), un network internazionale che sorveglia 1,7 milioni di nati per anno (con una copertura del 29% dell’Europa) attraverso 43 registri partecipanti in 23 Paesi europei. Questo network opera ormai da molti anni e mantiene un registro per la sorveglianza delle malformazioni congenite e che ha definito gli standard della raccolta dati.

La distanza della situazione italiana per la sorveglianza delle MC rispetto agli standard europei e internazionali definiti da questi network e che emerge da questi progetti, è breve o addirittura inesistente se si pensa alle situazioni regionali più avanzate del nostro Paese, mentre è più marcata per altre situazioni territoriali. Per favorire il processo di crescita e collaborazione tra gli RMC a livello nazionale, nel 2008 si è costituito presso l’Istituto Superiore di Sanità

(ISS) il Coordinamento Italiano degli RMC, una collaborazione scientifica coordinata dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR – <http://www.iss.it/cnmr>). Tra le malattie incluse in questo programma di sorveglianza rientra anche un consistente gruppo di MC rare. Sono scaturiti pertanto diversi momenti di collaborazione tra l’RNMR e gli RMC e la pubblicazione di diversi documenti scientifici sulla sorveglianza delle MC (Bianchi *et al.* 2002; Pierini *et al.* 2006).

Queste esperienze di collaborazione sono state la base di partenza per la costituzione del Coordinamento Italiano stabile degli RMC presso il Centro Nazionale Malattie Rare (ISS) che si è concretizzato nel gennaio 2008. Questa collaborazione scientifica promossa dall’ISS, ha visto l’adesione di tutti i registri attivi o in corso di attivazione sul territorio nazionale unitamente alla partecipazione di rappresentanti dell’Istituto Nazionale di Statistica (Servizio Sanità e Assistenza - ISTAT) e del Ministero della Salute (Direzione Generale del sistema informativo e statistico sanitario) (Carbone *et al.*, 2011).

Nel 2012 il CNMR ha inoltre avviato una collaborazione scientifica con il CNR di Pisa nell’ambito del progetto “Valutazione del rischio riproduttivo in aree a forte pressione ambientale (RISCRIPRO_SENTIERI) – Programma CCM 2012”. Il CNMR in questo progetto ha sviluppato una serie di attività finalizzate a rafforzare la rete dei registri delle MC e a potenziare la collaborazione tra soggetti diversi del sistema sanitario nazionale e regionale nel campo della salute riproduttiva per trasferire le evidenze di rischio e di impatto delle azioni di prevenzione”. Inoltre, ha sviluppato e curato l’aggiornamento del lavoro statistico “ISS-00041 Integrazione delle fonti di dati per la stima e le analisi delle Malformazioni Congenite” incluso nel Programma Statistico Nazionale (PSN) 2014-2016 del Sistema Statistico Nazionale (SISTAN). Il lavoro statistico di cui sopra si configura come una “Statistica da fonti amministrative – SDA” del PSN che si sviluppa in stretta collaborazione con i Registri delle MC, l’ISTAT e il Ministero della Salute, e intende valutare la fattibilità dell’integrazione dei dati sulle MC tra i principali flussi sanitari correnti (SDO, Cedap, e rilevazioni ISTAT su cause di morte, dimissioni da istituti di cura per aborti spontanei e interruzioni volontarie della gravidanza”), i dati dei programmi di sorveglianza delle malformazioni congenite e i dati del Registro Nazionale Malattie Rare (Carbone *et al.*, 2014). Infatti, in questo momento, la valutazione della capacità degli RMC di interfacciarsi e dialogare con altri flussi sanitari correnti è oggetto di discussione nell’ambito di una strategia nazionale di sviluppo delle capacità di sorveglianza e registrazione ad uso preventivo che attui il Piano Nazionale di Prevenzione (PNP) 2010-2012 (Carbone *et al.*, 2014). L’integrazione tra diverse fonti di dati permetterebbe alla sorveglianza delle MC di fare un salto di qualità e in particolare consentirebbe di:

1. valutare la congruenza delle informazioni presenti nel registro e tra le diverse fonti ai fini di un miglioramento delle procedure di rilevazione;
2. aumentare e migliorare l’informazione sulle MC già desumibile dagli RMC già attivi;
3. recuperare dati epidemiologici sulle MC in regioni che non hanno ancora istituito un registro;
4. studiare prevalenza/incidenza di specifiche patologie congenite ed evidenziare variazioni di queste nello spazio e nel tempo (fluttuazioni a breve termine e a lungo termine o cluster geografici);
5. valutare l’appropriatezza nella prescrizione di farmaci in gravidanza;
6. valutare l’efficacia di azioni/strategie di prevenzione primaria e secondaria delle MC;
7. rafforzare la partecipazione degli RMC a Network internazionali;
8. valutare i percorsi socio-assistenziali.

L'integrazione dei dati rappresenta inoltre un elemento essenziale per adeguare e uniformare la sorveglianza delle MC con i principali sistemi di sorveglianza di patologia in ambito sanitario. Diversi RMC hanno già a regime dei programmi di integrazione delle loro banche dati con i principali flussi sanitari correnti. Queste procedure sono sostanzialmente finalizzate alla verifica delle informazioni errate, alla integrazione dei dati mancanti nei propri database, alla valutazione della copertura del registro, ad aumentare/recuperare la casistica sfuggita alla rilevazione diretta.

Le attività inerenti la sorveglianza delle MC sono state utilizzate per la redazione del capitolo "Malformazioni congenite" della "Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2007-2008", della "Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2009-2010" e della "Relazione sullo Stato di Salute del Paese 2012-2013" edite dal Ministero della Salute (Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, 2010; Ministero della Salute, 2011; Ministero della Salute, 2014). Inoltre il CNMR ha curato la redazione del capitolo "Malformazioni congenite" nell'ambito del Rapporto ISTISAN 14/23. "Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza" (Carbone *et al.*, 2014).

Conclusioni

Gli RMC rappresentano un utile strumento per la sorveglianza, prevenzione e programmazione e possono dunque contribuire in modo originale ad ancorare il sistema sanitario allo stato di salute della popolazione e a verificare/valutare l'efficacia delle azioni di sanità pubblica intraprese, con particolare riferimento all'area della prevenzione primaria e secondaria della salute riproduttiva (Ministero della Salute, 1999).

Lo sviluppo di un sistema unitario e centralmente coordinato per la sorveglianza delle MC prevede una pianificazione specifica e risorse dedicate, diversificate secondo il tipo di scenario da considerare. Il quesito al quale oggi occorre dare prioritariamente una risposta è quindi se nel nostro Paese ci si possa "accontentare" di una sorveglianza delle MC con una copertura basata solo su alcuni registri con specifiche competenze e coperture territoriali oppure se vuole darsi l'obiettivo più ambizioso di sviluppare un sistema di sorveglianza nazionale delle MC. Il CNMR, considerate le attività sino ad oggi condotte nel settore della sorveglianza e prevenzione delle MC sarebbe l'interlocutore ideale per avviare concretamente un progetto nazionale per il rilancio dei Registri regionali delle MC e per un sorveglianza nazionale e integrata con i flussi sanitari correnti già in essere nel nostro Paese.

Bibliografia

- Bianchi F, Taruscio D (Ed). Registro nazionale malattie rare. Epidemiologia di 44 malformazioni congenite rare in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità 2002. (Rapporti ISTISAN 02/36)
- Carbone P, *et al.* (2011): Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite. [Congenital malformations in Italy. A network to monitor the phenomenon]. *Epidemiol Prev.* 2011 Sep-Dec;35(5-6 Suppl 2):90-1
- Carbone P, Loghi M, Bianchi F, Calzolari E, Taruscio D (2014): Malformazioni Congenite. In: Costa G, Salmaso S, Cislighi C (Ed.). *Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Aspetti generali.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (Rapporti ISTISAN 14/23).
- Italia (1999). Decreto del Presidente Del Consiglio Dei Ministri (DPCM) 9 luglio 1999. Atto di indirizzo e coordinamento alle regioni e alle province autonome di Trento e Bolzano in materia di accertamenti utili alla diagnosi precoce delle malformazioni e di obbligatorietà del controllo per

l'individuazione e il tempestivo trattamento dell'ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale*, n.170 del 22 luglio 1999

Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, 2010. Direzione Generale del Sistema Informativo. Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2007-2008 (RSSP). Roma: Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, 2010

Ministero della Salute, 2011. Direzione Generale del Sistema Informativo e Statistico Nazionale. Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2009-2010 (RSSP). Roma: Ministero della Salute 2011.

Ministero della Salute, 2014. Direzione Generale del Sistema Informativo e Statistico Nazionale. Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2012-2013 (RSSP). Roma: Ministero della Salute 2014.

Pierini A, Bianchi F, Salerno P, Taruscio D (Ed). Registro nazionale malattie rare: malformazioni congenite e acido folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità 2006; (Rapporti ISTISAN 06/34)

REGISTRO NAZIONALE FIBROSI CISTICA

Marco Salvatore (a), Annalisa Amato (a), Virgilia Toccaceli (b), Luigina Ferrigno (b), Luca Ferrari (a), Natalia Cirilli (c), Rita Francesca Padoan (d), Serena Quattrucci (e), Antonia Stazi (b), Domenica Taruscio (a)

(a) *Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(c) *AOU Ospedali Riuniti – Presidio “G. Salesi”, Ancona*

(d) *Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica – Regione Lombardia, Brescia*

(e) *Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica – Regione Lazio, Roma*

Il Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC) si concretizza grazie ad un accordo di collaborazione scientifica tra la componente clinica rappresentata dai Centri Regionali di Riferimento e i Servizi di Supporto per la Fibrosi Cistica e la componente di ricerca e sorveglianza in Sanità Pubblica rappresentata dall’Istituto Superiore di Sanità (Centro Nazionale Malattie Rare e Centro Nazionale Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute). L’obiettivo primario di questo accordo è la realizzazione dei flussi informativi dai Centri di Riferimento Regionale e i Servizi di Supporto all’ISS, riguardanti i dati socio demografici e clinici dei pazienti affetti da Fibrosi Cistica nel nostro Paese.

Fibrosi cistica e registri di patologia

I registri di patologia rappresentano uno strumento fondamentale per ampliare le conoscenze relative a diagnosi, trattamenti ed esiti clinici di una determinata malattia. In particolare, le informazioni cliniche e demografiche raccolte in un registro concorrono alla migliore definizione dei profili clinici dei pazienti. Un registro è uno strumento essenziale per la ricerca sulle malattie rare, in quanto l’esiguità dell’incidenza e della prevalenza di queste malattie rappresenta spesso un limite per la messa a punto di studi e trial clinici.

La Fibrosi Cistica (FC) è una malattia ereditaria che colpisce 1 neonato su 2.500-2.700, è dunque una malattia che può essere definita rara e viene trasmessa con meccanismo autosomico recessivo. È la più comune delle malattie genetiche gravi della razza caucasica e si stima che nel mondo ne siano colpite circa 100.000 persone. La cura e il follow-up del paziente affetto da FC è in costante evoluzione. Il continuo miglioramento nella sopravvivenza dei pazienti rappresenta il risultato principale della miglior comprensione dei meccanismi patogenetici, nonché degli sviluppi di nuovi protocolli e terapie. Le informazioni raccolte nel RIFC rappresentano, pertanto, un importante punto di partenza per effettuare studi di pianificazione clinica e sanitaria, promuovere nuove ricerche e trattamenti innovativi.

Il RIFC è stato uno dei primi registri nazionali nel mondo per la FC. Fu infatti istituito nel 1988 per effettuare una caratterizzazione epidemiologica della malattia nel nostro Paese. Per molti anni la raccolta dei dati fu stimata essere pari a circa il 95% della popolazione FC italiana e questo soprattutto grazie alla legge 548/1993 (Disposizioni per la prevenzione e la cura della Fibrosi Cistica, *Gazzetta Ufficiale* 30 dicembre 1993, n°305) che portò all’istituzione per ogni Regione di un Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica. A questi Centri veniva affidata l’erogazione delle cure mediante un team multidisciplinare, inclusa la prescrizione di farmaci e

presidi senza oneri di partecipazione alla spesa da parte dei pazienti affetti. L'obiettivo principale del RIFC è quello di contribuire al miglioramento della gestione del paziente affetto da FC attraverso i) la raccolta di dati epidemiologici sulla prevalenza e incidenza della FC; ii) l'analisi delle tendenze di medio e lungo periodo nelle caratteristiche clinico epidemiologiche della malattia; iii) l'identificazione delle principali necessità assistenziali sul territorio nazionale utili per la programmazione sanitaria e per la distribuzione di risorse.

L'analisi dei dati del Registro ha permesso nel tempo di definire il numero dei pazienti con FC in Italia e di descrivere le loro caratteristiche (Bossi *et al.*, 1999), di stabilire una stima dell'incidenza della FC nel nostro Paese (Bossi *et al.*, 2004), le sue variazioni nelle diverse Regioni (e gli andamenti nell'epoca di diagnosi e della sopravvivenza nel periodo dal 1988 al 2004 (Viviani *et al.*, 2003). Attualmente, il RIFC sta finalizzando la pubblicazione del Rapporto dati 2010. Da questi dati emerge che, ad oggi, sono stati censiti un totale di 4159 pazienti contro 3939 censiti nel report precedente (SIFC, 2006); i dati relativi agli anni 2011, 2012 e 2013 sono stati appena raccolti e per loro è stata avviata la prima fase del controllo di qualità. Il RIFC partecipa, inoltre, al Registro Europeo Fibrosi Cistica (<https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro>).

I dati che afferiscono al RIFC sono inviati dai Centri FC all'Istituto Superiore di Sanità prevalentemente attraverso l'impiego di un software in uso ai Centri per la gestione della Cartelle Cliniche. Si prefigura la necessità della creazione di un software dedicato al Registro che renda efficiente il sistema. Condizioni indispensabili affinché ogni caso di fibrosi cistica possa essere incluso nel RIFC sono: a) la sottoscrizione di un consenso informato da parte del paziente (Padoan *et al.*, 2001) o di un genitore in caso di minori), in quanto in riferimento alla legge che tutela di dati personali e sensibili (DL.vo 196, 30 giugno 2003) il flusso dei dati al RIFC non è al momento regolato da una disposizione di legge, e b) la presenza dell'informazione sul tipo di presa in carico del paziente da parte dei Centri che indichi, per ogni specifico anno, se un paziente è seguito da uno specifico Centro ed è quindi in follow up presso questo, oppure se il paziente ha solo eseguito presso il Centro una visita per consulenza oppure se il paziente è seguito da due Centri in regime di cogestione. Prima di qualunque analisi, i dati del RIFC vengono sottoposti ad un Controllo di Qualità che è ora in fase di proceduralizzazione e che mira al superamento delle problematiche di incompletezza e/o inaccuratezza del dato.

Bibliografia

- Bossi A, Battistini F, Braggion C, Magno EC, Cosimi A, de Candussio G, Gagliardini R, Giglio L, Giunta A, Grzincich GL, La Rosa M, Lombardo M, Lucidi V, Manca A, Mastella G, Moretti P, Padoan R, Pardo F, Quattrucci S, Raia V, Romano L, Salvatore D, Taccetti G, Zanda M. Italian Cystic Fibrosis Registry: 10 years of activity. *Epidemiol Prev* 1999; 23: 5-16.
- Bossi A, Casazza G, Padoan R, Milani S; Assemblea Dei Direttori Dei Centri. What is the incidence of cystic fibrosis in Italy? Data from the National Registry (1988-2001). *Hum Biol* 2004; 76(3):455-67.
- Padoan R., Pardo F., Giglio L, Bossi A. Regional differences in the incidence of cystic fibrosis in Italy. *Ital J Pediatr* 2001; 27: 876-886.
- SIFC (2006): Report del Registro Italiano Fibrosi Cistica. *Orizzonti*, Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica Volume 2, Numero 3, 23 Novembre 2006.
- Viviani L, Padoan R, Giglio L, Bossi A. The Italian registry for cystic fibrosis: what has changed in the last decade. *Epidemiol Prev* 2003; 27(2):91-6.

ACCORDO DI COLLABORAZIONE TRA CENTRO NAZIONALE MALATTIE RARE E REGIONE SICILIA

Domenica Taruscio

Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

L'Accordo di collaborazione tra Centro Nazionale Malattie Rare e Regione Sicilia "Rafforzamento e integrazione del Registro Malattie Rare e della sorveglianza delle malformazioni" attua un progetto di collaborazione tra il CNMR e la Regione Sicilia, Assessorato regionale della Salute – Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico finanziato nell'ambito dei progetti Obiettivo di Piano Sanitario Nazionale (Intesa Stato Regione del 20/2/2014), nello specifico linea progettuale 9 "Interventi per l'implementazione della Rete per le Malattie Rare e per la promozione della rete dei tumori rari" e linea progettuale 9.2 "Cooperazione tra regioni attraverso accordi interregionali".

Obiettivi e risultati attesi

Obiettivo generale del progetto è il rinforzo delle attività del Registro Regionale delle Malattie Rare in Sicilia attraverso:

- l'ampliamento degli obiettivi con finalità non solo di sorveglianza epidemiologica e di programmazione sanitaria ma anche di monitoraggio dell'operatività della rete regionale delle MR;
- il miglioramento del percorso clinico-assistenziale e terapeutico delle persone con MR e della loro presa in carico;
- l'integrazione del registro regionale MR con i flussi esistenti amministrativi regionali;
- l'interconnessione con piattaforme europee per la registrazione delle MR.

Risultati attesi sono:

- realizzazione e implementazione del nuovo software per la gestione del Registro Regionale MR, in collaborazione con il CNMR;
- realizzazione interfaccia gestionale per i centri/presidi della rete regionale malattie rare e per il referente del registro regionale in collaborazione con il CNMR;
- realizzazione dei corsi di formazione rivolto agli operatori sanitari coinvolti nelle attività dell'invio dati al registro regionale, in collaborazione con il CNMR;
- studio di fattibilità di linkage con altri flussi informativi regionali (database mortalità, schede di dimissione ospedaliera, ecc.);
- realizzazione del manuale di qualità e documentazione del Registro Regionale MR.

Lo sviluppo di un nuovo sistema di gestione del Registro regionale MR, inteso non solo come uno strumento utile alla programmazione regionale ma anche come uno strumento di monitoraggio dell'operatività della rete regionale delle MR avrà delle importanti ricadute sulle capacità assistenziali dell'intero sistema. Un miglior monitoraggio della rete assistenziale e in particolare dei presidi accreditati della rete regionale MR, permetterebbe la valutazione del funzionamento e delle attività di queste strutture dell'SSN, l'identificazione di percorsi

assistenziali adeguati ai bisogni dei pazienti con MR e alla loro presa in carico. Inoltre l'integrazione con altre fonti informative permetterà una miglior completezza della raccolta dei dati ed di conseguenza una miglior programmazione dei servizi socio-sanitari sul territorio.

Programma di attività

1. Progettazione preliminare e riunione con i referenti dei centri/presidi delle rete regionale MR;
2. L'elaborazione del tracciato record che costituirà la struttura della banca dati del registro regionale MR. L'insieme delle variabili richieste comprenderà le variabili del data set comune che tutti i registri regionali/interregionali inviano all'RNMR e ulteriori variabili che il registro regionale intende raccogliere per il raggiungimento dei suoi obiettivi specifici.
3. Realizzazione del nuovo software per la gestione del registro regionale. Questa attività verrà svolta presso il centro Nazionale MR in collaborazione con il referente del registro MR in Sicilia.
4. Attività di consultazione degli altri archivi amministrativi regionali per individuare i casi che potrebbero essere stati omessi dalla rilevazione mediante il Registro regionale MR.
5. Beta-test del nuovo software. Questa attività si riferisce ad una fase di prova del nuovo software non ancora pubblicato con lo scopo di trovare eventuali errori. Questa attività sarà svolta in collaborazione con alcuni referenti dei centri/presidi accreditati che inseriranno i dati al registro regionale MR.
6. Elaborazione della versione definitiva del nuovo software
7. Realizzazione del corso di formazione per l'utilizzo del nuovo software rivolto ai referenti dei centri/presidi della rete regionale MR.
8. Realizzazione interfaccia web per il referente del registro regionale, mediante la quale è possibile l'esportazione dei dati relativi al registro regionale MR.
9. Realizzazione del manuale di qualità del registro regionale MR
10. Elaborazione del report finale

Conclusioni

Questo progetto, che avvia una collaborazione concreta tra il CNMR, che cura il Registro Nazionale delle Malattie Rare, e la Regione Sicilia, che cura uno dei registri che invia dati all'RNMR in base all'accordo Stato-Regioni del 2007 sulle procedure di comunicazione e il set minimo di dati, offre l'opportunità di superare gradualmente i limiti di questo accordo e dare migliore attuazione alle disposizioni del DM 279/2001. Infatti, il set minimo di dati, definito nel 2007 in base ad una rigida divisione di competenze tra livello nazionale e livello regionale relativamente alla programmazione sanitaria, riduce notevolmente la possibilità di analisi dei dati raccolti a fini di valutazioni epidemiologiche e di ricerca clinica previsti dal DM 279/2001. Infatti il livello regionale, che potrebbe accedere a tutti i dati raccolti localmente, non ha a disposizione la numerosità complessiva dei casi raccolti a livello nazionale, mentre l'RNMR, che dispone della numerosità dei casi diagnosticati su tutto il territorio nazionale, non ha la disponibilità dei dati clinici che caratterizzano la storia clinica dei pazienti.

Pertanto, questo accordo, che stabilisce una collaborazione su aspetti concreti della sorveglianza delle malattie rare e malformazioni congenite in Sicilia e sul flusso di dati verso

l'RNMR, ha un impatto che va oltre l'ottimizzazione delle attività del registro regionale e la qualità dei dati inviati all'RNMR. Infatti, questo rappresenta una importante opportunità per mostrare l'utilità di una maggiore integrazione dei dati raccolti e di una collaborazione più ampia tra livello centrale e livello locale nel settore delle malattie rare.

Il potenziamento della gestione del Registro regionale MR, avrà delle ricadute sia sul versante programmatico regionale sia sul versante dell'assistenza e cura delle persone con MR. Infatti il registro regionale MR, è inteso non solo come uno strumento di sorveglianza epidemiologica e di programmazione regionale ma anche uno strumento di monitoraggio dell'operatività della rete regionale delle MR dedicata agli aspetti clinici assistenziali delle persone con MR. Un miglior monitoraggio dei presidi accreditati della rete regionale MR, permetterebbe la valutazione del funzionamento e delle attività di queste strutture del SSN, l'identificazione di percorsi assistenziali adeguati ai bisogni dei pazienti con MR e alla loro presa in carico. Inoltre l'integrazione con altre fonti informative permetterà una miglior completezza della raccolta dei dati ed di conseguenza una miglior programmazione dei servizi socio-sanitari sul territorio.

Promozione di buone pratiche

NOMENCLATURA E CODIFICA DELLE MALATTIE RARE

Yllka Kodra

Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità

Introduzione

Un importante problema connesso alle Malattie Rare (MR) è la loro nomenclatura/classificazione e codifica che risultano estremamente complesse e difficoltose a causa di vari fattori, fra i quali eterogeneità delle patologie, difficoltà dell'accuratezza diagnostica, inadeguatezza dei correnti sistemi di codifica e classificazione. Questi ultimi sono processi di traduzione della diagnosi di una malattia in codici e rappresentano un'operazione difficile, nella misura in cui la terminologia medica utilizzata è diversa da quella contenuta nella classificazione adoperata. In modo particolare per le MR, i problemi riguardanti la codifica hanno un impatto ancora maggiore. Codici inappropriati possono, infatti, influenzare in maniera significativa le statistiche di queste malattie che per definizione, essendo rare, si basano su pochi casi. L'attuale riferimento internazionale per la classificazione delle malattie è l'*International Classification of Diseases (ICD)*, coordinato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Considerando che i sistemi attuali di classificazione (ICD-9 CM e ICD 10) non sono soddisfacenti per la maggior parte delle MR, il miglioramento della loro codifica e classificazione è un obiettivo prioritario a livello nazionale e internazionale per migliorare la rintracciabilità dei casi nei sistemi informativi sanitari (es. Schede di Dimissioni Ospedaliere-SDO e Base dati di Mortalità). Tali flussi rappresentano una fonte informativa importante sui bisogni assistenziali, costituiscono una delle basi di dati per la produzione di statistiche di morbosità e di efficacia e qualità dei sistemi sanitari, e rappresentano uno strumento indispensabile per adottare appropriate ed efficaci misure di sanità pubblica. Con tale consapevolezza, nel 2004 la Commissione Europea (CE) ha istituito un Gruppo di Lavoro (GdL) sulla Codifica e classificazione delle MR. Questo Gruppo, coordinato dalla chairperson dell'EUCERD (*European Union Committee of Experts on Rare Diseases*), collabora con l'OMS per il processo di revisione dell'ICD. Uno degli obiettivi principali di questo GdL, al quale collaborano direttamente il CNMR e come Coordinatori di work-packages alcune Regioni italiane, è di creare un forum di discussione e di confronto tra vari operatori interessati alla classificazione e codifica (clinici, epidemiologi, statistici, ecc.) per contribuire attivamente al processo di revisione dell'ICD, in particolare, della revisione dell'ICD-10 e alla realizzazione dell'ICD-11.

In armonia con le iniziative europee, il CNMR, oltre a partecipare al GdL internazionale, ha collaborato con le Regioni, il Ministero della Salute e altri esperti del settore a varie attività a livello nazionale, finalizzate a migliorare la codifica e classificazione delle MR. Di particolare rilievo è stata la creazione e il coordinamento di una community italiana (Gruppo di lavoro italiano) con lo scopo di a) condividere la codifica ICD-9-CM delle MR incluse nell'allegato del DM 279/2001; b) contribuire al processo di aggiornamento e revisione dell'ICD-10 verso l'ICD-11. Per quanto riguarda la codifica ICD-9-CM delle MR incluse nell'allegato del DM 279/2001, il Gruppo di lavoro italiano (costituito da componenti delle Regioni, del Ministero, dell'ISTAT e dell'ISS), ha completato la codifica delle malattie rare dell'Allegato 1 del DM 279/2001. È stato prodotto un file finale contenente tutte le malattie dell'Allegato 1 codificate con l'ICD-9-CM. Per quanto riguarda il processo di aggiornamento e revisione dell'ICD-10

verso l'ICD-11, le attività del Gruppo di Lavoro Italiano si sono focalizzate sul processo di aggiornamento e revisione dell'ICD10; in particolare, il Gruppo di lavoro si è concentrato su modalità e contenuti per sviluppare proposte di modifica e di integrazione delle MR all'interno del sistema di codifica ICD 10. Nell'ambito di questa attività sono state elaborate 70 proposte relative al Capitolo III dell'ICD 10: "Malattie del Sangue e degli organi ematopoietici e alcuni disturbi del sistema immunitario". Nella Tabella 1 sono riportate le tipologie delle proposte.

Tabella 1. Proposte elaborate relativamente al Capitolo III dell'ICD10

Tipo di proposta	Numero	%
Miglioramento della terminologia	25	35,7
Introduzione di una nuova malattia	20	28,6
Spostamento della malattia in un'altra categoria o capitolo	3	4,3
Eliminazione della malattia dalla classificazione	18	25,7
Errori tipografici	4	5,7
Totale	70	100,0

Come si nota dalla tabella, la maggior parte delle proposte riguarda il miglioramento della terminologia clinica (35,7%) e l'introduzione di nuove malattie all'interno del sistema di classificazione (28,6%). A seguito di questo lavoro, il capitolo III, che nella versione attuale dell'ICD-10 include solo le forme acquisite delle malattie del sangue e non le forme congenite o costituzionali è stato modificato con l'aggiunta di un nuovo capitolo "Anemie deficitarie costituzionali".

Inoltre, relativamente al IV capitolo dell'ICD, sono state elaborate dal GdL italiano 16 proposte riguardanti le "Patologie del sistema endocrino". In sintesi i risultati delle proposte sono riportati nella Tabella 2. Come si nota dalla Tabella, la maggior parte delle proposte riguardano il miglioramento della terminologia clinica (50%) e l'introduzione di nuove malattie all'interno del sistema di classificazione (37,5%). Inoltre, questa parte ha subito un cambiamento importante nella struttura generale. Infatti, la classificazione dell'attuale versione dell'ICD-10 si basa principalmente sull'asse anatomico (tipo di ghiandola coinvolta), mentre la struttura della classificazione futura ICD-11 sarà basata sul criterio funzionale.

Parallelamente a questa attività internazionale di revisione, il CNMR ha anche curato l'allineamento dei codici delle malattie rare dell'Allegato 1 del DM 279/2001 con gli ORPHAcodes, che sono i codici attribuiti ad ogni malattia rara nell'ambito della classificazione di Orphanet dedicata specificamente alle malattie rare e che è anche un riferimento importante nella revisione del sistema ICD. La codifica mediante Orphacode e la sua integrazione nei flussi informativi correnti è infatti fortemente promossa da una Joint Action tra gli Stati Membri dell'Unione Europea.

Tabella 2. Proposte elaborate relativamente al Capitolo IV dell'ICD-10

Tipo di proposta	Numero di proposte presentate	%
Miglioramento della terminologia	8	50,0
Introduzione di una nuova malattia	6	37,5
Eliminazione della malattia dalla classificazione	2	12,5
Totale	16	100,0

Bibliografia

- Kodra Y, Fantini B, Taruscio D. Classification and codification of rare diseases. *J Clin Epidemiol.* 2012 Sep;65(9):1026-7.
- Kodra Y, Gainotti S, Taruscio D. Classificazione e codifica delle malattie rare. *L'ARCO DI GIANO* n° 71 - 2012

LINEE GUIDA E MALATTIE RARE

Paola Laricchiuta, Cristina Morciano, Paolo Salerno, Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

La produzione di linee guida per l'assistenza sanitaria è cresciuta rapidamente a partire dagli anni '80 (Alonso-Coello, 2010). In tutti i Paesi europei esistono iniziative di elaborazione di linee guida, sebbene molto spesso esse non facciano parte di sistemi strutturati e sostenuti a livello legale. (Legido-Quigley, 2013).

Accanto ai limiti e alla qualità spesso carente delle linee guida, oggetto di un florido dibattito in letteratura (Kung, 2012; Shaneyfelt, 2012; Lenzer, 2013; Sniderman, 2009; Shaneyfelt, 2009; Alonso-Coello, 2010; Woolf, 1999) sono stati messi in luce anche gli enormi potenziali benefici. Le linee guida, se di qualità, accelerano il trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica clinica, riducono la variabilità non giustificata nei comportamenti dei professionisti della salute, migliorano gli esiti del paziente, offrono una sintesi aggiornata dei benefici e rischi di un intervento, possono essere un riferimento nei processi di audit, se corredate da una versione divulgativa informano il paziente, sono uno strumento di formazione dei professionisti della salute. Le linee guida consentono inoltre di definire le aree per le quali manca conoscenza e di orientare ricerca e finanziamenti verso queste aree (Woolf, 1999; IOM, 2011; Legido-Quigley, 2013)

Le linee guida hanno un forte potenziale per le malattie rare, permettendo di riunire le conoscenze e le competenze disponibili, di assicurare un utilizzo efficiente delle risorse esistenti e di contribuire al miglioramento degli esiti e della assistenza del paziente. Il valore delle linee guida nel campo delle malattie rare è stato recentemente riconosciuto dalla Commissione Europea. La Direttiva 2011/24/EU, oltre a definire le regole per facilitare l'accesso ad una assistenza transfrontaliera di elevata qualità, incoraggia lo sviluppo degli European Reference Network(ERN) nell'area delle malattie rare. Tra le condizioni che gli ERN dovranno soddisfare per la loro designazione vi è l'offerta di un elevato livello di expertise e la capacità di "elaborare linee guida per la pratica clinica" (art. 12 della Direttiva 2011/24/EU e successive Decisione Delegata 2014/286/EU e Decisione di esecuzione 2014/287/EU) (Unione Europea, 2011; Commissione Europea, 2014a,b).

In Italia, il Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 in più punti richiama l'importanza della produzione di linee guida per le malattie rare come supporto per la ricerca e la gestione delle malattie rare e come base per la definizione dei protocolli diagnostico-terapeutici. Il Piano incoraggia, inoltre, la formazione allo sviluppo e uso delle linee guida per le malattie rare.

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è stato particolarmente attivo nella produzione di linee guida per le malattie rare e, in particolare nell'ultimo quinquennio, ha svolto, a livello nazionale e internazionale, attività di ricerca, promozione e formazione allo sviluppo e uso di linee guida per le malattie rare. Di fatto ha quindi contribuito già da tempo e contribuisce tuttora agli obiettivi che sono stati inclusi nel Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016.

Sviluppo di linee guida

L'elaborazione di linee guida per le malattie rare impegna il CNMR sin dalla sua costituzione. Questa attività è sostenuta dal Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), nato nel 2006 da una convenzione tra la Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute e l'ISS (<http://www.snlg-iss.it/>). Di seguito viene presentata una breve descrizione delle linee guida prodotte e in corso di elaborazione.

Diagnosi delle epidermolisi bollose ereditarie

Gruppo ampio ed eterogeneo di patologie rare che clinicamente si caratterizzano per la fragilità cutanea e delle mucose e da formazione di lesione bollose a seguito di traumatismi anche minime. L'età di esordio, l'estensione delle lesioni, la prognosi, gli esiti variano notevolmente in funzione della forma clinica. Molto variabile è anche l'interessamento di altri apparati rispetto alla cute e agli annessi cutanei quali l'apparato gastro-enterico, respiratorio, genito-urinario, muscolo scheletrico.

Per tutti questi motivi è stata realizzata questa linea guida al fine di migliorare la possibilità di una diagnosi appropriata e tempestiva di queste patologie ma soprattutto il più possibile specifica sulla base delle conoscenze medico-scientifiche attualmente disponibili.

La linea guida, pubblicata nel marzo 2011, è stata realizzata attraverso un coordinamento congiunto del CNMR, Laboratorio di biologia molecolare e cellulare - Istituto dermatologico dell'Immacolata – IRCSS, Sezione di biologia e genetica, Dipartimento di scienze biomediche e biotecnologiche Facoltà di medicina e chirurgia Università degli studi di Brescia, Associazione per la ricerca sull'epidermolisi bollosa – DEBRA Italia Onlus. Oltre a rappresentare un strumento utile per questo gruppo di patologie, questa linea guida fornisce raccomandazioni che, su alcuni argomenti come il counselling genetico e la comunicazione, possono essere utilizzate trasversalmente (http://www.iss.it/binary/lgmr4/cont/LG_epidermolisi_finale.pdf).

Assistenza alle persone con emiplegia alternante e loro familiari

Questa patologia è caratterizzata da episodi parossistici emiplegici o distonici, risolti dal sonno. La malattia, pur avendo le caratteristiche proprie delle malattie rare (bassa prevalenza, andamento cronico, esiti invalidanti, elevato peso socio-economico) non è inserita nell'elenco allegato al DM 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative spese sanitarie". Anche per questo è stata accolta l'istanza dell'AISEA (Associazione Italiana Sindrome da Emiplegia Alternante) per l'elaborazione di questa linea guida. L'AISEA ha collaborato con il CNMR per la realizzazione del documento, pubblicato nel marzo 2009. La linea guida è focalizzata non solo su aspetti sanitari, ma anche su altre realtà, quali la scuola il lavoro e in generale gli ambiti comunitari (http://www.iss.it/binary/lgmr4/cont/LG_emiplegia_completo.pdf).

Gestione dell'aniridia congenita

L'aniridia è caratterizzata da ipoplasia congenita dell'iride di grado variabile, sino a completa aplasia bilaterale. Si associa precocemente a nistagmo, fotofobia, ambliopia e grave riduzione dell'acuità visiva. Può presentarsi come anomalia oculare isolata senza un apparente coinvolgimento sistemico, oppure può essere parte di uno spettro sindromico più complesso.

Questa linea guida ha affrontato sia gli aspetti clinici di diagnosi e trattamento con particolare attenzione agli aspetti genetici sia aspetti più prettamente socio-sanitari con particolare riguardo alla scuola, andando così a coprire tutto lo spettro dell'assistenza. Coordinata dal CNMR e con il fondamentale contributo dell'Associazione Aniridia Italia, questa linea guida è stata pubblicata nell'Aprile 2013. (http://www.iss.it/binary/lgmr4/cont/LGANiridia24_04Web.pdf).

Polimiosite, dermatomiosite e miosite da corpi inclusi

La polimiosite, dermatomiosite e miosite da corpi inclusi sono affezioni muscolari acquisite a eziologia sconosciuta e patogenesi autoimmune caratterizzate da un processo infiammatorio a carico della muscolatura scheletrica. Nella dermatomiosite alle manifestazioni muscolari si associano tipiche manifestazioni cutanee. La miosite da corpi inclusi è caratterizzata dalla presenza di inclusioni proteiche presenti nel citoplasma delle cellule colpite e riscontrabili all'esame microscopico della biopsia di muscolo.

La linea guida affronterà i temi della diagnosi e del monitoraggio della polimiosite, dermatomiosite e miosite da corpi inclusi. Il progetto di sviluppo della linea guida, in corso, è nato da una collaborazione tra CNMR, UO Reumatologia di Pisa e Regione Toscana.

Ricerca

Con lo scopo di discutere lo stato dell'arte delle linee guida sulle malattie rare e di identificare le specifiche problematiche legate al loro sviluppo, il 23 e 24 febbraio 2012 il CNMR ha organizzato il workshop internazionale "Clinical practice guidelines for rare diseases", tenuto presso l'ISS. Durante i due giorni di workshop, esperti in materia di malattie rare, metodologi di linee guida, esperti di politiche sanitarie, pazienti e loro rappresentanti hanno avuto l'occasione di condividere e scambiare le loro esperienze e conoscenze. Diverse le istituzioni, organizzazioni e reti nazionali e internazionali coinvolte. Tra le altre: *European Commission Directorate General Health and Consumers* (DG SANCO), *European Union Committee of Experts on Rare Diseases* (EUCERD, oggi *European Expert Group on Rare Diseases*), WHO, *Guidelines International Network* (G-I-N), IOM, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Healthcare Improvement Scotland* (HIS), SNLG, *European Organization for Rare Diseases* (EURORDIS), Uniamo Federazione Italiana Malattie Rare onlus.

Questa attività ha avuto anche lo scopo di fondare le basi per la creazione di un network di esperti per facilitare la collaborazione nel campo della produzione e diffusione di linee guida per le malattie rare. Molti dei partecipanti al workshop sono stati, infatti, coinvolti in RARE-Bestpractices – Platform for sharing best practices for management of rare diseases (<http://www.rarebestpractices.eu/>), un progetto collaborativo quadriennale finanziato dal Settimo Programma Quadro dell'Unione Europea (gennaio 2013-dicembre 2016). RARE-Bestpractices è coordinato dal CNMR e coinvolge in totale 15 partner appartenenti a 9 Paesi membri (Taruscio, 2014). I relativi dettagli sono forniti nella sezione del presente rapporto dedicata al progetto.

Formazione

Il CNMR è fortemente impegnato nel promuovere il miglioramento delle conoscenze relative al processo di elaborazione delle linee guida e intende favorire la creazione di competenze in questo specifico settore sia tra coloro che intendono dedicarsi allo sviluppo di linee guida sia tra coloro che intendono utilizzarle. Di seguito si descrivono gli eventi formativi organizzati dal CNMR in questo ambito. I dettagli relativi al International Course “Health care guidelines on rare diseases: Quality assessment” (23-24 febbraio 2015), organizzato nell’ambito delle attività di capacity building del progetto RARE-Bestpractices, sono forniti nella sezione del presente rapporto dedicata al progetto.

Corso “Linee guida per le malattie rare: introduzione ai metodi di sviluppo”

Svolto dal 21 al 23 novembre 2011 presso l’ISS, è stato il primo corso organizzato dal CNMR in questo ambito. Il corso, nazionale, ha coinvolto professionisti sanitari interessati all’apprendimento dei principi della metodologia di elaborazione di documenti basati sulle prove di efficacia. I 30 partecipanti, prevalentemente medici, hanno potuto acquisire nozioni relative alla elaborazione delle strategie di ricerca per l’interrogazione di banche biomediche di letteratura scientifica, alla formulazione di un quesito clinico, all’interpretazione della letteratura scientifica.

International Summer School “Clinical practice guidelines on rare diseases”, prima edizione

A partire dal 2012 l’attività di formazione del CNMR si è aperta alla comunità internazionale, anche in risposta alle disposizioni sullo sviluppo degli ERN della Direttiva europea che regola l’assistenza sanitaria transfrontaliera (Unione Europea, 2011). La International Summer School “Clinical practice guidelines on rare diseases”, tenuta presso l’ISS dal 9 al 11 luglio 2012, è il primo risultato di questo processo.

Alla scuola hanno partecipato professionisti della salute e rappresentanti dei pazienti interessati ad apprendere le fasi principali del processo di sviluppo e di valutazione di una linea guida per le malattie rare. Nove sono stati i Paesi europei ed extraeuropei di provenienza dei partecipanti (Italia, Polonia, Grecia, Spagna, Croazia, Canada, Germania, Malta, Russia).

Durante i tre giorni di corso si sono alternati docenti provenienti non solo dal mondo accademico e della ricerca, ma anche dalle maggiori organizzazioni e agenzie internazionali che producono linee guida e altri documenti basati sulle prove di efficacia (Associazione per la ricerca sull’Efficacia dell’Assistenza Sanitaria Centro Cochrane Italiano, HIS, German Cochrane Center e GRADE Working Group).

Diverse le tematiche affrontate. I partecipanti hanno potuto ripercorrere il processo di elaborazione di una linea guida, acquisendo conoscenze riguardo la definizione degli scopi e dei destinatari di una linea guida, la formazione del gruppo di lavoro, la formulazione di quesiti, la conduzione di un’appropriata strategia di ricerca. Una sessione dell’ultimo giorno è stata dedicata alla presentazione del GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, <http://www.gradeworkinggroup.org/>), un approccio sistematico ampiamente utilizzato a livello internazionale per valutare e comunicare la qualità delle prove scientifiche e la forza delle raccomandazioni. Sempre nell’ultimo giorno è stato presentato AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*, <http://www.agreetrust.org/>), lo strumento per la valutazione della qualità delle linee guida validato e riconosciuto a livello

internazionale (Brouwers 2010a,b). La struttura del corso è stata concepita per facilitare un clima informale e interattivo, abbinando a brevi presentazioni frontali l'approfondimento e la pratica attraverso esercitazioni di gruppo. Il team internazionale di docenti ha seguito i discenti anche durante le sessioni pratiche, proponendo spunti utili per la discussione e stimolando il confronto diretto con i partecipanti.

Questa esperienza di apprendimento è stata nel complesso valutata positivamente dai discenti. Tra gli aspetti della scuola considerati maggiormente positivi dai partecipanti vi sono la scelta dei docenti, le sessioni pratiche e l'ambiente interattivo e amichevole. Altri aspetti considerati positivi sono la scelta dei temi proposti in agenda, i materiali distribuiti prima e durante il corso, la chiarezza delle presentazioni, la gratuità del corso. Non sono mancati suggerimenti per migliorare la qualità del corso, tra gli altri: introdurre una lecture di statistica, incrementare ancora la lunghezza del corso, approfondire alcuni argomenti.

International Summer School “Clinical practice guidelines on rare diseases”, seconda edizione

Considerato il successo della prima edizione, il CNMR ha organizzato la seconda edizione della scuola, che si è svolta presso l'Istituto Superiore di Sanità dal 8 al 12 luglio 2013. L'agenda è stata parzialmente modificata rispetto a quella proposta nella prima edizione. Sono aumentati i giorni di corso (da 3 a 5). A seguito della lettura introduttiva sul ruolo delle linee guida nel miglioramento degli esiti di salute e della qualità dell'assistenza sanitaria, già presente nella prima edizione, è stato predisposto un approfondimento sulle strategie e le politiche di coinvolgimento del paziente nelle agenzie dedicate alla produzione e diffusione di linee guida. Un'intera giornata di corso è stata dedicata alla presentazione del GRADE. L'ultimo giorno di corso è stato dedicato alla descrizione degli standard e tool disponibili per lo sviluppo e la valutazione delle linee guida, permettendo ai partecipanti un cambio di prospettiva, dallo sviluppo di linee guida, alla valutazione critica delle linee guida già prodotte.

Il gruppo dei docenti è stato in parte costituito dagli esperti presenti alla prima edizione della scuola, provenienti da Associazione per la ricerca sull'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria Centro Cochrane Italiano e HIS, in parte da nuovi docenti provenienti da McMaster University, Comprehensive Cancer Centre the Netherlands, e dall'associazione dei pazienti Lungfonds.

Anche in questa edizione della scuola internazionale i partecipanti, provenienti da dieci Paesi (Italia, Lituania, Romania, Ungheria, Slovacchia, Egitto, Austria, Regno Unito, Polonia, Spagna), hanno particolarmente apprezzato le sessioni pratiche dedicate agli esercizi di gruppo che hanno consentito, oltre alla discussione sugli argomenti affrontati, anche la conoscenza reciproca e lo scambio di esperienze tra colleghi di nazionalità diverse.

Conclusioni

Il CNMR è impegnato nella elaborazione e promozione di linee guida per le malattie rare, nella formazione al loro sviluppo e uso, nella ricerca nel campo delle metodologie di elaborazione delle linee guida. Il CNMR ha promosso la creazione di collaborazioni in questo ambito, a livello nazionale e internazionale, coinvolgendo strutture sanitarie, associazioni di pazienti, istituzioni accademiche, network, organizzazioni professionali.

Le attività del CNMR realizzate e da realizzare sono coerenti con le attività di ricerca e sviluppo dell'ISS nel settore delle linee guida. Sono inoltre in linea con gli obiettivi del Piano Nazionale Malattie Rare, che incoraggia la produzione di linee guida per le malattie rare:

- richiamandone l'importanza nella ricerca e nella pratica clinica (punto 3.6);
- sostenendo la contestualizzazione delle raccomandazioni contenute nelle linee guida agli ambiti locali per la definizione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (punto 3.4);
- incentivando la formazione allo sviluppo di linee guida per le malattie rare e all'uso di quelle già prodotte (punto 3.7).

Bibliografia

- Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I, *et al.* The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: asystematic review of guideline appraisal studies. *Qual Saf Health Care.* 2010 Dec;19(6):e58.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, *et al.* (2010a). Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. *CMAJ.* 2010;182(10):1045-52.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, *et al.* (2010b) Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *CMAJ* 2010;182(10):E472-8
- Commissione Europea (2014a): Commission Delegated Decision 2014/286/EU of 10 March 2014 setting out criteria and conditions that European Reference Networks and healthcare providers wishing to join a European Reference Network must fulfill. *Official Journal of the European Union L147/ 57: 71-78*
- Commissione Europea (2014b): Commission Implementing Decision 2014/287/EU of 10 March 2014 setting out criteria for establishing and evaluating European Reference Networks and their Members and for facilitating the exchange of information and expertise on establishing and evaluating such Networks *Official Journal of the European Union L147/ 57: 79-87.*
- Institute of Medicine of the National Academies. Clinical practice guidelines we can trust. 2011. http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=13058&page=1; ultima consultazione 08/05/2015.
- Kung J, Miller RR, Mackowiak PA, Failure of Clinical Practice Guidelines to Meet Institute of Medicine Standards: two more decades of little, if any, progress. *Arch Intern Med.* 2012;172(21):1628-1633.
- Legido-Quigley H, Panteli D, Brusamento S *et al.* Clinical guidelines in the European Union: mapping the regulatory basis, development, quality control, implementation and evaluation across member states. *Health Policy.* 2012 Oct;107(2-3):146-56
- Lenzer J, Hoffman J, Furberg C, Ensuring the integrity of clinical practice guidelines: a tool for protecting patients, *BMJ*;347:f5535.
- Shaneyfelt T, In Guidelines We Cannot Trust, Comment on “Failure of Clinical Practice Guidelines to Meet Institute of Medicine Standards”, *Arch Intern Med.* 2012;172(21): 1634.
- Shaneyfelt TM, Centor RM. Reassessment of clinical practice guidelines: go gently into that good night. *JAMA.* 2009 Feb 25;301(8):868-9.
- Sniderman AD, Furberg CD. Why guideline-making requires reform. *JAMA.* 2009; 301(4):429-431.
- Taruscio D, Morciano P, Laricchiuta P, *et al.* RARE-Bestpractices: a platform for sharing best practices for the management of rare diseases. *RARE Journal,* 2014; 1 (1): 5-9.
- Unione Europea (2011). Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross border health care.” *Official Journal of the European Union L88: 48-65*
- Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, *et al.*, Potential Benefits, limitations and harms of clinical guidelines. *BMJ.* 1999;318:527-30.

CONTROLLO ESTERNO DI QUALITÀ DEI TEST GENETICI E TEST DEL SUDORE

Giovanna Floridia, Marco Salvatore, Federica Censi, Fabrizio Tosto, Maria Chiara de Stefano,
Daniele Savino, Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità

Il Controllo Esterno di Qualità (CEQ) è un sistema obiettivo di controllo della performance di un laboratorio da parte di un ente esterno (disponibile all'indirizzo http://www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/10_b_eqa_contents.pdf). Lo scopo del CEQ non è verificare giorno per giorno il lavoro del laboratorio, ma stabilire la compatibilità dei risultati tra laboratori, confrontando i risultati delle analisi effettuate sullo stesso campione in condizioni differenti e con differenti metodologie. L'obiettivo principale è la valutazione oggettiva e indipendente della qualità del processo analitico e rappresenta il principale strumento a disposizione del laboratorio per valutare i suoi risultati e per aumentare il suo standard di qualità. Il compito del CEQ non si limita alla valutazione della performance del laboratorio, ma alla promozione, attraverso formazione e disseminazione delle conoscenze, dell'uso di linee guida e della buona pratica di laboratorio (Libeer, 2001). La partecipazione a Schemi di CEQ fornisce una misura di prestazioni tecniche, analitiche e interpretative ed è essenziale per l'accreditamento dei laboratori con le norme ISO di riferimento 17025 e 15189 (Berwouts, 2010; Berwouts, 2012).

Dal 2001 il Centro Nazionale Malattie Rare - Istituto Superiore di Sanità (ISS) – svolge attività di Controllo Esterno di Qualità (CEQ) dei test genetici (Taruscio, 2004; Taruscio, 2014). Tale attività è stata finanziata fino al 2009 da Progetti di ricerca del Ministro della Salute; dal 2009 il CEQ dei test genetici è stato riconosciuto come servizio reso a terzi (*Gazzetta Ufficiale*, 2009; *Gazzetta Ufficiale*, 2015). Nel 2014 è stato avviato un programma pilota per il CEQ dei test biochimici relativo al test del sudore per la diagnosi di fibrosi cistica, riconosciuto anche esso nel 2015 come servizio reso a terzi (*Gazzetta Ufficiale*, 2015).

CEQ dei test genetici

Per test genetico si intende l'analisi a scopo clinico di DNA, RNA, cromosomi, proteine, metaboliti o altri prodotti genici per evidenziare genotipi, mutazioni, fenotipi o cariotipi correlati o meno con patologie ereditabili umane. I risultati di queste analisi si possono applicare a molti campi di indagine quali: diagnosi e la prognosi di malattie ereditarie, predizione del rischio-malattia, identificazione dei portatori sani, correlazioni genotipo-fenotipo, accertamenti di paternità, genetica forense, farmacogenetica.

La qualità dei dati di un test genetico è strettamente legata all'esperienza e alla professionalità dell'operatore, al quale è affidata l'esecuzione del test. Parimenti, l'interpretazione dei dati ottenuti con questo tipo di analisi è quasi totalmente affidata alle competenze in materia dello specialista.

I test genetici sono analisi uniche nel loro genere: il risultato non cambia mai nel corso della vita del probando e coinvolge non solo chi vi si è sottoposto, ma l'intera famiglia. Le conseguenze di un risultato errato possono essere dannose in quanto possono determinare un

percorso clinico-terapeutico inadeguato, e influenzare in modo determinante le scelte di vita del paziente e dei suoi familiari. Per tali motivi è molto importante assicurare la qualità dei test genetici.

Gli schemi di CEQ sono gli strumenti principali per misurare la qualità dei risultati del laboratorio e per migliorare gli standard di assicurazione di qualità. Il CEQ ha soprattutto un ruolo educativo, che si esplica anche attraverso raccomandazioni, elaborazioni e diffusione di linee guida e di informazioni metodologiche (Libeer, 2001). Il ruolo del CEQ nell'assicurare la buona pratica di laboratorio rappresenta un valido strumento del Sistema Sanitario Nazionale per garantire la salute e la qualità di vita dei cittadini ed è riconosciuto anche a livello internazionale.

Fin dall'inizio degli anni 80 in Europa sono state intraprese molte iniziative per migliorare la qualità dei servizi di genetica medica; il primo programma di Controllo Esterno di Qualità (CEQ) dei test genetici, in citogenetica e genetica molecolare, è stato istituito nel Regno Unito dalla UK NEQAS. Ad oggi esistono diverse organizzazioni europee quali il *Cystic Fibrosis Quality Network* e lo *European Molecular Quality Network* (EMQN) per il CEQ in Genetica Molecolare e il Cytogenetic European Quality Assessment Service per il CEQ in Citogenetica. Le linee guida, redatte nel 1998 dal Gruppo di Lavoro del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze per la Vita, sottolineavano la necessità della partecipazione dei laboratori al CEQ e riconoscevano l'ISS come l'organo deputato al coordinamento di tale attività (CNBBSV, 1998). Successivamente le linee guida per le attività di genetica medica, elaborate nell'ambito della conferenza Stato-Regioni del 15 luglio 2004, ribadiscono ancora una volta l'importanza dei CEQ e che i programmi di CEQ dei Test Genetici debbano essere coordinati a livello nazionale dall'ISS (Conferenza Stato-Regioni, 2004).

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'ISS ha avviato nel 2001 il primo CEQ italiano dei test genetici per i laboratori pubblici (Taruscio, 2004). Dal 2009 tale attività è stata riconosciuta a livello governativo (*Gazzetta Ufficiale* Serie Generale n.199 del 28 agosto 2009) e dal 2010 la partecipazione è disponibile a tutti i laboratori pubblici e privati sul territorio nazionale (Censi, 2013). Il programma italiano CEQ è parte del network di eccellenza EuroGentest (disponibile all'indirizzo www.eurogentest.org), riconosciuto dalla Comunità Europea (CE), che ha l'obiettivo di standardizzare e armonizzare la qualità dei test genetici tra gli Stati Membri.

Ad oggi, il CNMR ha completato 10 turni di CEQ in cui sono stati monitorati circa 200 differenti laboratori. Gli schemi attualmente offerti sono tre per la diagnosi Citogenetica (prenatale, postnatale e oncologica) e tre per la diagnosi in genetica molecolare (Fibrosi Cistica, Beta Talassemia e Sindrome dell'X-Fragile) (Taruscio, 2004; Salvatore, 2007; Falbo, 2008; Florida, 2008; Tosto, 2009; Censi, 2010; Censi, 2013). Per lo schema della Sindrome X-Fragile, dal nono turno di CEQ sono stati attivati due schemi separati: uno schema completo e uno schema pre-screening.

Nel 2014 è stato, inoltre, avviato un programma pilota per il CEQ in Genetica Molecolare Oncologica che comprende 3 schemi: Sindrome di Lynch, Poliposi Adenomatosa del Colon e Tumore Ereditario della Mammella e dell'Ovaio. Tale attività è stata anche essa riconosciuta come servizio reso a terzi e inserita nel Tariffario dell'ISS (*Gazzetta Ufficiale* serie generale n.82 del 9 aprile 2015).

In tutti questi anni è stata osservata un aumento progressivo dei laboratori partecipanti: da 60 nel primo turno a 113 nel decimo turno (CEQ 2014) di cui 24 partecipano costantemente dal primo turno. La distribuzione geografica dei laboratori partecipanti al CEQ riflette quella dei laboratori di genetica medica in Italia, con un gradiente decrescente nord-sud dovuto alla maggiore concentrazione delle strutture nelle regioni settentrionali (Dallapiccola, 2010;

Censimento SIGU, 2011). In Figura 1 è mostrata la distribuzione geografica dei laboratori partecipanti al X turno.



Figura 1. Distribuzione geografica dei laboratori partecipanti al CEQ 2014 - X turno

Metodi

All'avvio di ciascun turno di CEQ i laboratori italiani, sia pubblici che privati, sono arruolati attraverso la registrazione volontaria. Un gruppo di lavoro formato dal CNMR e da esperti nazionali è coinvolto nella impostazione metodologica e scientifica degli schemi. Dal 2008 l'attività è supportata da una piattaforma informatica per facilitare la condivisione dei dati tra ISS, laboratori e Gruppo di Lavoro di Esperti. Ai laboratori vengono assegnati un codice identificativo e una password per accedere all'area riservata in cui sono presenti le informazioni e le istruzioni per l'invio dei dati. I laboratori hanno la possibilità di sottomettere i risultati secondo tempistiche definite dall'ISS; alla scadenza dei termini tali dati saranno resi accessibili agli esperti per la valutazione. Gli schemi sono rigorosamente anonimi e l'identità dei laboratori è nota solo al CNMR.

Formato degli schemi

Il CEQ è suddiviso nelle due macro-aree di Citogenetica Classica e Genetica Molecolare, che includono 3 schemi ciascuna. In particolare la Citogenetica comprende gli schemi di Citogenetica Costituzionale, sia Prenatale che Postnatale, e Citogenetica Onco-ematologica; la Genetica Molecolare comprende gli schemi di Fibrosi Cistica, Beta Talassemia e Sindrome X-Fragile (Pre-screening e completo).

Il CEQ ha un formato retrospettivo per la Citogenetica e prospettico per la Genetica Molecolare. Il formato retrospettivo prevede che i laboratori inviino materiale relativo a casi clinici già analizzati nel laboratorio mentre il formato prospettico prevede l'invio di campioni di DNA genomico in cieco da analizzare sulla base di una specifica indicazione clinica fornita con i campioni. Il vantaggio dell'approccio retrospettivo è la possibilità di esaminare la reale pratica del laboratorio mentre lo svantaggio è rappresentato dalla difficoltà di confrontare le prestazioni dei laboratori a causa della differente complessità dei casi sottomessi. D'altra parte l'approccio prospettico permette di valutare la correttezza del genotipo e comparare i risultati con gli altri laboratori ma risulta difficile stabilire se i risultati inviati riflettono la reale pratica del laboratorio.

Per quanto riguarda la Citogenetica i laboratori inviano, secondo indicazioni dell'ISS, le immagini (tre metafasi con due cariotipi ricostruiti) e relativo referto originale, in formato anonimo, di due casi analizzati precedentemente all'avvio del CEQ (Floridia G, 2008); dal 2010 è richiesto l'invio di un caso con anomalia e uno "random". Dall'XI turno (in corso di svolgimento) è richiesto, per lo schema di Citogenetica Onco-ematologica, l'invio di due casi con anomalia. I laboratori devono inviare i dati entro 30 giorni dall'apertura degli schemi attraverso la piattaforma informatica.

Per la Genetica Molecolare ad ogni turno vengono inviati 4 campioni di DNA genomico, validati da due unità operative indipendenti, accompagnati da dati identificativi fittizi e una indicazione clinica simulata al fine di inserire i campioni in un contesto clinico. Ai laboratori è chiesto di analizzare i casi secondo i protocolli in uso e di elaborare un referto secondo lo schema del laboratorio. I risultati devono essere inviati all'ISS, attraverso la piattaforma informatica, entro 30 giorni per gli schemi di Fibrosi Cistica e Beta Talassemia e 60 giorni per gli schemi di X-Fragile (Censi, 2013).

Valutazione dei risultati

Esperti Nazionali scelti in collaborazione con la Società Italiana di Genetica Medica (SIGU) valutano i risultati del laboratorio in due momenti differenti: prima online attraverso la piattaforma informatica e successivamente in riunioni presso l'ISS.

Dal IX turno (2013) sono state definite, in armonia con gli schemi di CEQ europei, due categorie di performance: sufficiente e insufficiente. La performance insufficiente viene attribuita quando nel referto sono presenti uno o più omissioni/errori critici, ovvero errori che possono portare ad una analisi errata e/o ad interpretazione non corretta del risultato.

Le valutazioni per gli schemi di Citogenetica e Genetica Molecolare tengono in considerazione la correttezza e la completezza dell'analisi: dalla genotipizzazione /cariotipo all'interpretazione e refertazione. I criteri sono definiti e modulati in base allo schema in questione e ai casi da valutare.

Per la Citogenetica la valutazione dei laboratori prende in considerazione la performance tecnica e analitica, l'utilizzo della nomenclatura ISCN (International System for Human Cytogenetic Nomenclature), la descrizione scritta del risultato e tutte le informazioni incluse nei referti, tra cui l'interpretazione del risultato citogenetico e i tempi di refertazione. I criteri di valutazione (disponibili all'indirizzo <http://www.iss.it/tege/index.php?lang=1&id=146&tipo=27>) sono stati definiti in accordo a Linee Guida nazionali e internazionali (SIGU, 2007; SIGU, 2013; ECA, 2013).

Per la Genetica Molecolare le valutazioni prendono in considerazione la correttezza e completezza del test eseguito e il corretto utilizzo della nomenclatura (genotipizzazione), l'abilità del laboratorio di interpretare il dato sulla base delle informazioni cliniche inviate

(interpretazione) e la capacità del laboratorio di produrre un referto chiaro e accurato (refertazione).

I criteri di valutazione (disponibili all'indirizzo <http://www.iss.it/tege/index.php?lang=1&id=147&tipo=27>) sono stati elaborati dal CNMR in collaborazione con esperti nazionali, tenendo conto dei criteri dell'EMQN e le linee guida nazionali e internazionali (Traeger-Synodinos J, 2014).

Per tutti gli schemi, alla fine di ogni turno, i partecipanti ricevono un report in cui sono riportati punteggio e commenti/suggerimenti per un miglioramento delle analisi; il report è accompagnato da una lettera in cui sono riportate informazioni riguardo ai risultati generali del CEQ nello schema in questione e raccomandazioni. I laboratori hanno 30 giorni di tempo per discutere e/o chiedere chiarimenti circa i risultati ottenuti.

Ogni anno viene, inoltre, organizzata in ISS una giornata di lavoro in cui si presentano i dati generali del turno concluso e nel dettaglio si discutono per ciascuno schema i risultati e le maggiori problematiche, in sessioni separate per area di CEQ.

Risultati e discussione

Nel 2013, come sopra menzionato, sono state definite due categorie di performance: sufficiente e insufficiente. Nel CEQ 2013 e 2014 hanno partecipato rispettivamente 112 e 113 laboratori per uno o più schemi. In particolare nel 2013 hanno partecipato: 53, 68, 26 laboratori rispettivamente per gli schemi di Citogenetica Prenatale, Postnatale e Onco-ematologica; 54, 16, 12, 3, 5 rispettivamente per gli schemi di Fibrosi Cistica, Beta Talassemia, X-Fragile Completo, X-Fragile Pre-screening e Poliposi Adenomatosa Familiare del Colon.

Nel 2014 hanno partecipato: 52, 64, 28 laboratori rispettivamente per gli schemi di Citogenetica Prenatale, Postnatale e Onco-ematologica; 59, 13, 12, 6 rispettivamente per gli schemi di Fibrosi Cistica, Beta Talassemia, X-Fragile Completo, X-Fragile Pre-screening.

Nel 2013 e 2014 sono stati valutati dagli esperti rispettivamente 654 e 648 differenti casi clinici e inviate ai laboratori 236 e 234 schede di valutazione.

Schemi di Citogenetica Classica

Nel 2013 e nel 2014 hanno partecipato agli Schemi di Citogenetica Classica rispettivamente 77 e 75 laboratori per uno o più schemi. Per quanto riguarda la citogenetica costituzionale, in questi due anni, sono stati valutati 474 casi clinici inviati dai laboratori. Un giudizio di performance sufficiente è stato dato al 77% dei partecipanti nel 2013 e all'84% nel 2014. Gli errori critici più frequenti sono stati causati da un utilizzo non corretto della nomenclatura ISCN. In particolare, per il X turno del 2014, il 23% dei partecipanti allo schema Prenatale ha ricevuto il punteggio massimo, pari a 15,5; gli errori critici che hanno portato a performance insufficiente per lo schema Prenatale- X turno sono stati dovuti ad errori di ricostruzione del cariotipo, qualità del bandeggio inadeguato e utilizzo non corretto della nomenclatura ISCN. Per quanto riguarda lo schema Postnatale, il 31% dei partecipanti al X turno ha ricevuto il punteggio massimo, pari a 15,5; gli errori critici che hanno portato a performance insufficiente nello schema Postnatale sono stati dovuti a diagnosi citogenetica non corretta, descrizione sbagliata del risultato e utilizzo errato della nomenclatura ISCN.

È opportuno infine osservare che la maggior parte dei laboratori partecipanti agli schemi di Citogenetica Costituzionale che aveva ricevuto un giudizio di performance insufficiente al IX turno, ha partecipato al X turno ottenendo un giudizio di performance sufficiente. Questi dati confermano l'utilità e il ruolo educativo del Controllo Esterno di Qualità.

Negli ultimi due anni, per quanto riguarda la Citogenetica Onco-ematologica, sono stati valutati 108 casi clinici inviati. Un giudizio di performance sufficiente è stato dato all' 81% dei partecipanti nel 2013 e al 75% nel 2014. Gli errori critici riscontrati i più frequentemente riguardano l'analisi inadeguata o incompleta: nella diagnosi onco-ematologica infatti il livello di analisi è in funzione dell'indicazione all'indagine e i limiti del test usato devono essere riportati nel referto. È opportuno osservare al riguardo che un'analisi non appropriata o non completa può portare ad una interpretazione fuorviante e quindi a diagnosi, prognosi e terapie non corrette. Altri errori critici sono stati dovuti a diagnosi citogenetica non corretta, assenza della descrizione scritta del risultato e interpretazione non corretta. Carenze interpretative sono state riscontrate anche nei laboratori che hanno ottenuto un giudizio di performance sufficiente. La European Cytogeneticists Association raccomanda di riportare sempre l'associazione di ogni anomalia trovata all' indicazione all' indagine o alle possibili patologie correlate.

Nello schema di Citogenetica Oncoematologica, data la complessità del test relativo all'indicazione all'indagine, è difficile confrontare i risultati tra turni diversi. Comunque, non è superfluo rilevare che la maggior parte dei laboratori con un giudizio di performance insufficiente al IX turno del 2013, ha partecipato al X turno ottenendo un giudizio di performance sufficiente, e ciò evidenzia il valore formativo del CEQ.

Schemi di Genetica molecolare

Nel 2013 e nel 2014 hanno partecipato agli Schemi di Genetica Molecolare rispettivamente 69 e 71 laboratori per uno o più schemi. In questi due anni sono stati valutati complessivamente 744 casi inviati dai laboratori. Un giudizio di performance sufficiente è stato assegnato nel 2013 all'87% dei laboratori per gli schemi di Fibrosi Cistica e Beta Talassemia, 93% per lo schema di X-Fragile completo, 100% per gli schemi di X-Fragile pre-screening e Poliposi Adenomatosa Familiare del Colon. Nel 2014 il giudizio di performance sufficiente è stato assegnato all'86% dei laboratori per lo schema Fibrosi Cistica, 92% per lo schema Beta Talassemia, 93% per lo schema di X-Fragile completo, 100% per lo schema di X-Fragile pre-screening.

Gli errori critici riscontrati più frequentemente sono stati causati da problemi nell'ambito della genotipizzazione.

In particolare nell'ultimo turno (2014) per lo schema Fibrosi Cistica le maggiori problematiche sono state riscontrate nella genotipizzazione per errore di lettura del dato grezzo. Per lo schema di Beta Talassemia un laboratorio ha commesso un errore critico nella genotipizzazione, per aver riportando nel referto in modo errato il genotipo di un campione, pur in presenza di un dato grezzo corretto e di buona qualità. Per lo schema X-Fragile completo è stata assegnata il giudizio di performance insufficiente ad un laboratorio che ha riportato un genotipo errato a fronte di un dato grezzo corretto. Infine, nell'ultimo turno la maggior parte dei laboratori di Genetica Molecolare con performance sufficiente hanno ottenuto un punteggio prossimo al massimo.

Complessivamente i dati raccolti per tutti gli schemi di Citogenetica Classica e Genetica Molecolare sono in linea con i risultati evidenziati negli schemi di CEQ europei e sottolineano la necessità e l'importanza di proseguire questa attività, al fine di migliorare la performance dei laboratori e di raggiungere standard di qualità elevati per i test genetici eseguiti in tutti i laboratori.

Esperti partecipanti ai gruppo di lavoro

Schemi Sindrome dell'X-Fragile: Dott.ssa Marina Grasso (E.O. Ospedali Galliera, S.C. Laboratorio di Genetica, Genova); Dott.ssa Anna Ravani (U.O. di Genetica Medica,

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna, Ferrara); Dott.ssa Silvia Russo (Laboratorio di Genetica Molecolare, Istituto Auxologico Italiano, Cusano Milanino); Dott.ssa Maria Antonietta Melis (Università di Cagliari, Cagliari)

Schema di Fibrosi Cistica: Dott.ssa Ave Maria Baffico (E.O. Ospedali Galliera, S.C. Laboratorio di Genetica, Genova); Dott.ssa Alessandra Coiana (Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina clinica e molecolare - Sezione di Scienze Biomediche e Biotecnologie - Università di Cagliari, Cagliari); Dott. Marco Lucarelli (Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia – Sapienza Università di Roma); Dott.ssa Elisabetta Pelo (SOD Diagnostica - AOU Careggi – Firenze); Dott.ssa Manuela Seia (Laboratorio di Genetica Medica, Fondazione IRCCS Policlinico Ca' Granda Ospedale, Milano);

Schema di Beta Talassemia: Dott.ssa Anna Ravani (U.O. di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna, Ferrara); Prof.ssa Maria Cristina Rosatelli (Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina clinica e molecolare - Sezione di Scienze Biomediche e Biotecnologie - Università di Cagliari, Cagliari)

Schema di Citogenetica Costituzionale: Dott.ssa Daniela Giardino (Istituto Auxologico Italiano, Cusano Milanino); Dott.ssa Elisabetta Lenzini (Dipartimento di Pediatria, Università di Padova); Dr. Antonio Novelli (CSS-Mendel, Roma); Dr. Giuseppe Piombo, Laboratorio Genetica Umana E.O. Galliera – Genova)

Schema di Citogenetica Onco-ematologica: Dott.ssa Barbara Crescenzi (Laboratorio Genetica Ematologica e Oncologia – A.O. Perugia); Prof. Marco Mancini (Unità di Ematologia, Azienda Policlinico Umberto I – Roma); Dott.ssa Sabine Anne Stioui (Azienda Ospedaliera di Legnano)

Programma Pilota: CEQ test genetici in Genetica Molecolare Oncologica 2014

Il CEQ dei test genetici coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare e avviato operativamente nel 2001, ha incluso fino al 2014 due grandi macroaree: Genetica Molecolare e Citogenetica Classica. Nella macroarea di Genetica Molecolare per i primi nove turni sono stati offerti 4 differenti schemi riguardanti Fibrosi Cistica, Beta Talassemia, X-Fragile e Poliposi Adenomatosa Familiare del Colon (APC).

Nel dicembre 2014 è stato messo a punto un programma pilota per la macroarea di Genetica Molecolare Oncologica con tre differenti schemi:

- a. Poliposi adenomatosa del colon (gene APC e MUTYH)
- b. Tumore ereditario della mammella e dell'ovaio (geni BRCA1 e BRCA2)
- c. Sindrome di Lynch (geni MLH1 e MSH2)

Obiettivo è ottenere una refertazione chiara, uniforme e completa tra i laboratori nazionali con particolare riferimento all'interpretazione del risultato che porterà al miglioramento e alla standardizzazione della performance dei laboratori. Ciò mantenendo il ruolo educativo del CEQ.

Formato degli schemi

Il formato degli schemi è di tipo retrospettivo: al laboratorio è chiesto di inviare dati grezzi e referti di casi analizzati nel laboratorio nei mesi precedenti il CEQ, selezionati secondo le indicazioni dell'ISS. In particolare, per ciascuno gene coinvolto nello schema, è chiesto di selezionare: 1 caso patologico, 1 caso di Variante a Significato Incerto (VUS), 1 caso con esito negativo. I casi inviati devono essere selezionati tra casi clinici di probandi sottoposti al test non per familiarità, ma per presenza del fenotipo, al fine di valutare al meglio le capacità

interpretative del laboratorio. L'invio dei dati viene effettuato in totale anonimato per il rispetto della privacy. Ai laboratori viene inoltre inviata una scheda con degli esercizi, con varianti patologiche, a significato incerto o nullo, per valutare la loro capacità interpretativa in situazioni particolari e per poter confrontare tra loro l'operato. I risultati degli esercizi non rientrano nella valutazione della performance finale del laboratorio, ma hanno uno scopo esclusivamente educativo.

Piattaforma informatica

In previsione dell'avvio del Programma Pilota è stata ampliata la piattaforma informatica del CEQ (Censi F. 2013) dedicando un'area a questi nuovi tre schemi. Ai laboratori al momento della registrazione viene assegnato un codice identificativo e una password per l'accesso ad una propria area riservata in cui possono inserire i dati e ricevere i risultati.

Gruppo di lavoro di esperti

È stato costituito un gruppo di lavoro di esperti, esterni all'ISS, coinvolto nella impostazione metodologica e scientifica degli schemi, nella valutazione dei risultati e nelle azioni educative. Prima dell'avvio del programma pilota sono stati preparati dei criteri di valutazione sulla base di quelli impostati per il CEQ in APC e facendo riferimento alle linee guida nazionali e internazionali.

Arruolamento dei laboratori

L'arruolamento dei laboratori è stato effettuato mediante invito diretto del laboratorio attraverso una mail informativa. Sono stati arruolati su invito 23 laboratori. I risultati sono stati inviati, per uno o più schemi, da 21 laboratori. I due laboratori che non hanno partecipato hanno dichiarato di aver avuto problemi tecnici che hanno impedito la partecipazione.

Le valutazioni dei dati, come per gli altri schemi di CEQ, sono state effettuate dai valutatori in due momenti differenti, prima online, poi in riunione presso l'ISS. I risultati preliminari sono stati presentati al Convegno Nazionale Annuale del CEQ a cui i laboratori sono stati inviati a partecipare. Al momento sono in fase di preparazione le schede dei risultati per l'invio ai laboratori. Dal prossimo turno è previsto l'inserimento del giudizio di performance sufficiente e insufficiente. La performance insufficiente sarà assegnata ai laboratori che commetteranno errori critici, cioè errori che possano indurre ad un errore diagnostico o ad un'interpretazione ambigua o errata del risultato ottenuto.

Dal 2015 il programma in Genetica Molecolare Oncologica è stato riconosciuto come attività governativa e inserito nel tariffario conto terzi dell'ISS (G.U Serie Generale n.82 del 09/04/2015).

Esperti partecipanti al gruppo di lavoro

Gli esperti sono: Dott.ssa Liliana Varesco – IRCCS – AOU San Martino – IST – Genova; Dott. Paolo Radice – Fondazione IRCCS – Istituto Nazionale dei Tumori – Milano; Dott.ssa Alessandra Viel – IRCCS - Centro Riferimento Oncologico Aviano; Dott. Marco Montagna - Istituto Oncologico Veneto (IRCCS-IOV)

CEQ del test del sudore per fibrosi cistica

Il test del sudore è il test “gold” standard per la diagnosi della fibrosi cistica (FC) e si basa sulla misurazione della concentrazione di cloro nel sudore. Come stabilito dalle Linee Guida internazionali per il test del sudore e più in generale per tutti i test di medicina di laboratorio, c'è l'obbligo per i laboratori che effettuano test biochimici di partecipare a programmi di controllo esterno di qualità (CEQ).

Il Centro Nazionale Malattie Rare, dal 2014 si è fatto promotore di un programma nazionale di CEQ per il test del sudore, coinvolgendo in questa attività la Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica (SIFC), la Società Italiana Per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale (SIMMESN), la Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBiOC). Al progetto pilota, che si è concluso a Maggio 2015, hanno partecipato 10 laboratori pubblici selezionati sulla base del metodo impiegato per effettuare il dosaggio del cloro nel sudore (metodo Gibson-Cooke).

Il principale obiettivo del CEQ per il test del sudore è creare un programma nazionale per l'assicurazione e la standardizzazione della qualità nell'esecuzione e nell'interpretazione del risultato. In particolare, si intende a) rispondere alle raccomandazioni nazionali e internazionali relative alla richiesta di corretta esecuzione e interpretazione dei risultati relativi al test del sudore, in modo da rendere uniformi i comportamenti dei vari operatori e ridurre la disomogeneità; b) valutare la performance analitica dei laboratori italiani che eseguono l'analisi del cloro nel sudore a fini diagnostici per FC; c) aumentare il livello di performance dei laboratori che eseguono l'analisi del cloro nel sudore.

A ciascun Laboratorio sono state inviate 3 aliquote di campione di surrogato di sudore a titolo sconosciuto. Ogni partecipante ha determinato la concentrazione di cloro di ognuno di questi 3 campioni a tempi fissati e inviato il risultato all'ISS, unitamente ad una copia del referto solitamente impiegato per descrivere e interpretare il risultato raggiunto. Per lo svolgimento del programma di qualità sono stati istituiti uno specifico Gruppo Tecnico incaricato della gestione e coordinazione di tutte le attività e un Gruppo di Valutatori per la valutazione dei risultati ottenuti. È stata realizzata inoltre una web-utility denominata “CQTS Controllo Esterno di Qualità Test Sudore” (<http://www.iss.it/site/cnmr/privato/cqts/entry.asp>) alla quale accedono i Centri / Laboratori partecipanti e i membri del Gruppo di valutazione. I primi per inserire i risultati delle analisi e ricevere le risposte della valutazione, i secondi per effettuare una prima valutazione dei casi online. L'area web viene costantemente aggiornata con documenti dalla letteratura scientifica e dalla letteratura grigia in modo da renderla uno strumento di informazione e dialogo continuo tra tutti gli attori coinvolti nel programma di qualità.

Dal 2015 il programma CEQ del Test del Sudore per Fibrosi Cistica è stato riconosciuto come attività governativa e inserito nel tariffario conto terzi dell'ISS (G.U Serie Generale n.82 del 09/04/2015).

Esperti partecipanti al Gruppo Tecnico

Centro Nazionale Malattie Rare – Istituto Superiore di Sanità: Dr.ssa Domenica Taruscio, Dr. Marco Salvatore, Dr.ssa Annalisa Amato, Dr. Gianluca Ferrari, Dr. Claudio Carta, Dr.ssa Federica Censi, Dr. Fabrizio Tosto, Dr.ssa Maria Chiara de Stefano

Rappresentante SIMMESN: Dr. Carlo Corbetta

Rappresentante SIBiOC: Dr. Ettore Capoluongo

Rappresentante SIFC: Dr.ssa Natalia Cirilli

Esperti partecipanti al Gruppo di Valutatori

Centro Nazionale Malattie Rare – Istituto Superiore di Sanità: Dr.ssa Giovanna Florida
Rappresentante SIMMESN: Dr. Ubaldo Caruso
Rappresentante SIBioC: Prof. Giuseppe Castaldo
Rappresentanti SIFC: Dr.ssa Rita Francesca Padoan, Dr.ssa Valeria Raia

Bibliografia

- Berwouts S, Morris MA, Dequeker E. Approaches to quality management and accreditation in a genetic testing laboratory. *Eur J Hum Genet.* 2010 Sep;18 Suppl 1:S1-19.
- Berwouts S, Fanning K, Morris MA, Barton DE, Dequeker E. Quality assurance practices in Europe: a survey of molecular genetic testing laboratories. *Eur J Hum Genet.* 2012 Nov;20(11):1118-26.
- Censi F, Falbo V, Florida G, Salvatore M, Tosto F, De Rosa M, Resta N, Izzo P, Guanti G, Taruscio D. The Italian external quality control program for familial adenomatous polyposis of the colon: five years of experience. *Genet Test Mol Biomarker* 2010; 14: 175-81
- Censi F, Tosto F, Florida G, Marra M, Salvatore M, Baffico AM, Grasso M, Melis MA, Pelo E, Radice P, Ravani A, Rosatelli C, Resta N, Russo S, Seia M, Varesco L, Falbo V, Taruscio D. The Italian National External quality assessment program in molecular genetic testing: results of the VII round (2010-2011). *Biomed Res Int.* 2013; 739010. Epub 2013 Jan 29
- Censimento SIGU 2011 – XVI Convegno SIGU 2013 comunicazione Prof. B Dallapiccola
- CNBBSV (1998): Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze per la Vita. Linee Guida per Test Genetici. 19 maggio 1998
- Conferenza Stato-Regioni (2004): Linee Guida per le Attività di genetica Medica. 15 luglio 2004
- Dallapiccola B, Torrente I, Agolini E, Morena A, Mingarelli R. A nationwide genetic testing survey in Italy, year 2007. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2010 Feb;14(1):17-22
- ECA (2013): Linee Guida dell'European Cytogeneticists Association- 2013 "Guidelines and Quality Assurance for Acquired Cytogenetics"
- Falbo V, Florida G, Tosto F, Censi F, Salvatore M, Ravani A, Ferlini A, Melis MA, Grasso M, Bricarelli FD, Taruscio D. The Italian External Quality Assessment scheme for fragile x syndrome: the results of a 5-year survey. *Genet Test.* 2008; 12: 279-88
- Florida G, Falbo V, Censi F, Tosto F, Salvatore M, Baroncini A, Battaglia P, Conti A, Donti E, La Starza R, Nitsch L, Pierluigi M, Piombo G, Susca F, Mancini M, Mecucci C, Calzolari E, Dagna Bricarelli F, Guanti G, Taruscio D. The Italian external quality assessment scheme in classical cytogenetics: four years of activity. *Community Genet.* 2008; 11: 295-303
- Gazzetta Ufficiale* (2009): *Gazzetta Ufficiale*, Serie Generale n.199 del 28 agosto 2009
- Gazzetta Ufficiale* (2015): *Gazzetta Ufficiale*, Serie Generale n.82 del 9 aprile 2015
- Libeer JC. Role of External quality assurance schemes in assessing and improving quality in medical laboratories. *Clinica Chimica Acta* 309. 2001 173-177
- Salvatore M, Falbo V, Florida G, Censi F, Tosto F, Bombieri C, Castaldo G, Pignatti PF, Rosatelli MC, Taruscio D. The Italian External Quality Control Programme for cystic fibrosis molecular diagnosis: 4 years of activity. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45: 254-60
- SIGU (2007): Linee Guida per la diagnosi Citogenetica Consensus
- SIGU (2013): Linee Guida per la diagnosi Citogenetica
- Taruscio D, Agresta L, Amato A, Bernardo G, Bernardo L, Braguti F, Carbone P, Carta C, Ceccarini M, Censi F, Coppola S, Crialesi P, De Santis M, Diemoz S, Donati C, Gainotti S, Ferrari G, Florida G,

- Frank C, Frazzica RG, Gentile AE, Granata O, Kodra Y, Latrofa M, Laricchiuta P, Magrelli A, Morciano C, Polizzi A, Razeto S, Salvatore M, Sanseverino A, Savini D, Torreri P, Tosto F, Villani F, Vincenti G, Vittozzi L. The Italian National Centre for Rare Diseases: where research and public health translate into action. *Blood Transfus.* 2014 Apr;12 Suppl 3: s591-605.
- Taruscio D, Falbo V, Florida G, Salvatore M, Pescucci C, Cantafora A, Marongiu C, Baroncini A, Calzolari E, Cao A, Castaldo G, Bricarelli FD, Guanti G, Nitsch L, Pignatti PF, Rosatelli C, Salvatore F, Tosto F, Salvatore M, Falbo V, Florida G, Censi F, Bombieri C, Rosatelli MC, Taruscio D. The Italian scheme of External Quality Assessment for beta-thalassemia: genotyping and reporting results and testing strategies in a 5-year survey. *Genet Test Mol Biomarkers* 2009; 13: 31-6
- Traeger-Synodinos J, Harteveld CL, Old JM, Petrou M, Galanello R, Giordano P, Angastioniotis M, De la Salle B, Henderson S, May A. EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. *Eur J Hum Genet.* 2014 Jul 23.
- Zuffardi O. Quality assessment in cytogenetic and molecular genetic testing: the experience of the Italian Project on Standardisation and Quality Assurance. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(8):915-21

Formazione degli operatori

FORMAZIONE ED EMPOWERMENT DEI MEDICI DI MEDICINA GENERALE E DEI PEDIATRI DI LIBERA SCELTA

Amalia Egle Gentile (a), Marta De Santis (a), Rita Ferrelli (b), Agata Polizzi (a),
Antonella Sanseverino (a), Giovanni De Virgilio (b), Domenica Taruscio (a)
(a) *Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*
(b) *Ufficio Relazioni Esterne, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Formare in sanità significa accrescere le competenze di cittadini, pazienti e professionisti, ovvero promuoverne l'empowerment, affinché tutti - singoli, organizzazioni e comunità - siano attivamente coinvolti e in grado di prendere decisioni che riguardano la salute e la pianificazione, la gestione, la valutazione, l'equità e la sostenibilità dei servizi e dei sistemi sanitari. Oltre alle attività di formazione su tematiche specifiche, trattate successivamente in questa sezione, il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) da diversi anni progetta e sperimenta modelli di intervento formativo nell'ambito delle malattie rare, per professionisti dell'ambito sanitario (in particolare Medici di Medicina Generale, MMG, e Pediatri di Libera Scelta, PLS) e sociale, pazienti e loro familiari (cfr. la sezione sui Rapporti con le associazioni ed empowerment dei pazienti e loro familiari). Un ruolo importante nell'indirizzare tali attività è stato giocato dal progetto "Implementation and evaluation of a training programme on orphan drugs targeting patients' associations and families of patients with rare diseases" (CNMR, 2010), finanziato dall'Agenzia Italiana per i Farmaci. In tale progetto, i project work realizzati nel 2010 da membri delle Associazioni di pazienti partecipanti in tale ambito hanno evidenziato la necessità di realizzare corsi di formazione sulle malattie rare per MMG e PLS. Di fatto, questi ultimi sono la "porta d'accesso" al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per i cittadini, i primi interlocutori cui si rivolgono. Fornire a MMG e PLS elementi utili a formulare un sospetto diagnostico, sulla presenza e l'articolazione della Rete Nazionale malattie rare e sulla comunicazione efficace, può contribuire a ridurre il ritardo diagnostico e a realizzare una continuità assistenziale tra presidi della rete e territorio, per migliorare la tempestività della diagnosi, l'appropriatezza della terapia e l'adeguato follow-up dei malati a livello locale. A questo scopo sono stati utilizzati, in collaborazione con l'Ufficio Relazioni Esterne dell'Istituto Superiore di Sanità, metodi e tecnologie didattiche rilevanti ed efficaci per adulti, quali l'apprendimento per problemi (*Problem-Based Learning*, PBL), l'apprendimento cooperativo (*Cooperative Learning*), il role-play, e l'uso di gruppi esperenziali. La collaborazione CNMR-URE è stata sperimentata con successo in numerose delle attività di formazione descritte qui di seguito.

Progetto di ricerca nella formazione: "Narrazioni e malattie rare. Conoscenze, vissuti e bisogni di medici di medicina generale"

Al fine di individuare elementi utili per predisporre azioni formative rispondenti alle esigenze degli MMG e dei loro pazienti è stato condotto lo studio pilota "Narrazioni e malattie rare. Conoscenze, vissuti e bisogni di Medici di Medicina Generale" in collaborazione con

l'Ambulatorio "Supporto psicologico al paziente con patologie croniche e degenerative" del Distretto38-ASL Na2 Nord, che prende in carico pazienti con MR e loro famiglie. Da tale esperienza clinica è emersa la percezione del MMG come "punto di riferimento" nella gestione "quotidiana" del paziente con MR. Gli MMG hanno un ruolo importante sia perché si occupano della gestione assistenziale "quotidiana" dei pazienti, inclusi quelli con MR, sia perché sono il primo interlocutore del SSN cui si rivolgono pazienti con sintomi ma senza diagnosi. In letteratura scientifica, tuttavia, esistono pochi studi riguardanti MMG e MR.

Dal confronto professionale e dalla collaborazione tra CNMR, Ambulatorio "Supporto psicologico al paziente con patologie croniche e degenerative" e MMG del Distretto 38-ASL Na2 Nord è sorta l'esigenza di approfondire tale tematica, principalmente attraverso le "narrazioni" dei MMG, con uno studio pilota. Obiettivo dello studio pilota è stato analizzare conoscenze, vissuti e bisogni di MMG del DS38 dell'ASL NA2 Nord riguardo le MR. Il campione è stato costituito da 19 MMG del Distretto38-ASL NA2Nord, studiato integrando metodi qualitativi e quantitativi: a) studio osservazionale riguardante i questionari autocompilati dai MMG relativi i propri pazienti con MR; b) studio qualitativo delle interviste narrative ai MMG. Le interviste, condotte da psicologi, sono state focalizzate sulla esperienza professionale con pazienti con malattie rare. Sono state codificate, organizzate e analizzate con il software Tlab. Sono state esplorate le seguenti aree tematiche: conoscenza malattie rare e percorsi e soggetti della rete nazionale MR; vissuti nella relazione medico-paziente-familiari; fabbisogni formativi e organizzativi. Le interviste hanno sollecitato negli MMG intervistati implicazioni relative alla loro identità professionale e al contesto dove tale esercizio si dispiega.

Dall'analisi tematica delle immagini è stato possibile evidenziare quattro differenti rappresentazioni di MMG: 1) "ideologici" (17%), per i quali la MR si configura come sfida da affrontare ideologicamente sul piano degli intenti e delle volontà; 2) "operativi" (23%), che affrontano la MR in termini di problem solving; 3) "tecnici" (35%), per i quali la MR è un elemento intrusivo e minacciante l'integrità disciplinare; 4) "assistenziali" (25%), per i quali la MR è soprattutto un problema sociale. Le dinamiche che organizzano le immagini descritte, emergono dall'analisi delle dimensioni latenti, in due dimensioni: 1) l'identità di ruolo degli MMG (tra vocazione e servizio) e 2) la rappresentazione del contesto (tra trasformare e sostenere). L'"oggetto" malattia rara è sembrato elicitare un nuovo assetto identitario nella relazione medico/paziente rispetto a quello tradizionale. La rarità e la complessità del tema possono evocare sentimenti di impotenza negli MMG, impotenza che può tradursi sul piano simbolico in una sfida al male da bonificare e allora la professione assume i connotati di una missione, oppure la stessa impotenza può organizzarsi in aumento della complessità delle procedure di gestione e intervento attraverso l'incremento di conoscenza. Nello stesso distretto, emergono però "culture" differenti. Un indice di diversificazione delle conoscenze e dei punti di vista: tale aspetto è foriero di sviluppi, in opposizione a una vision "monopolistica" che appiattisce le differenze.

La natura esplorativa dell'indagine condotta e l'esiguità del campione non consentono generalizzazioni ad altri contesti. Sarebbe interessante comprendere se le dimensioni analizzate sono trasversali alle diverse organizzazioni e alle diverse regioni. Ciò consentirebbe di comprendere se sussiste una cultura medica condivisa sul tema MR: se così non fosse, sarebbero i contesti locali gli organizzatori prevalenti delle rappresentazioni riscontrate.

La ricerca ha fornito una "fotografia" di conoscenze, vissuti e bisogni degli MMG, che può consentire di predisporre azioni formative e organizzative concretamente rispondenti alle esigenze di tale categoria professionale e dei pazienti del territorio. Un ulteriore passo per la riduzione del ritardo diagnostico nelle malattie rare: MMG formati sul tema delle malattie rare, e in particolare sul sospetto diagnostico, potranno indirizzare i pazienti direttamente ai presidi della rete, evitandone la peregrinazione attraverso il Servizio Sanitario Nazionale.

Corsi di formazione: “Malattie rare: sospetto diagnostico e comunicazione efficace”

Nel 2010 CNMR e URE hanno realizzato il primo corso di formazione accreditato ECM per MMG e PLS “Malattie rare: sospetto diagnostico e comunicazione efficace”. Tale attività, destinata agli operatori del territorio (in particolare MMG, PLS), è stata realizzata in collaborazione con l’ASL Roma G (RM-G). Nello sviluppo del corso, il personale dell’URE si è occupato degli aspetti metodologici del PBL e il personale del CNMR dei contenuti e dell’organizzazione delle giornate formative. I docenti sono stati identificati tra personale dell’ISS (équipe del TVMR, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e immunomediate - Unità Operativa Telefono Verde AIDS) e clinici della Rete Nazionale Malattie Rare.

L’apprendimento per problemi (PBL) è un approccio formativo che utilizza un problema come stimolo didattico iniziale e dove l’apprendimento avviene lavorando alla spiegazione o alla soluzione del problema in piccoli gruppi assistiti da un facilitatore. Nei corsi in collaborazione con l’URE è stato utilizzato il metodo One Day-One Problem Problem-based Learning (ODOP-PBL), sviluppato in ISS per i propri corsi brevi destinati al personale del Servizio Sanitario Nazionale italiano (De Virgilio, 2011). Questo approccio andragogico ad alta interattività, che l’Istituto Superiore di Sanità ha iniziato ad utilizzare dal 2003, completa il ciclo del PBL (analisi del problema, studio, definizione della soluzione) in una giornata e ha visto un elevato gradimento tra i partecipanti ai corsi (>90%) (De Virgilio, 2011). Tale dato suggerisce che possa essere utilizzato in corsi brevi per la formazione continua delle professioni sanitarie e non solo nella formazione universitaria di base.

Il corso realizzato in collaborazione con l’ASL RM-G era finalizzato a fornire ai partecipanti strumenti per facilitare il sospetto diagnostico di MR, ridurre il ritardo diagnostico e comunicare in maniera appropriata ed efficace con pazienti affetti da MR e con i relativi familiari. La partecipazione dei discenti è stata attiva e tutti hanno superato con risultati positivi il questionario ECM di valutazione dell’apprendimento. Anche i questionari di gradimento dell’evento hanno riportato giudizi prevalentemente positivi.

Per rendere il modello formativo flessibile e utilizzabile in molteplici contesti territoriali, il corso è stato replicato in Toscana presso l’ASL 8 di Arezzo, nel febbraio 2011. Tale attività formativa è stata promossa da ASL 8, FIMMG, SIMG, in collaborazione con il Centro “Francesco Redi” e l’Ordine dei Medici di Arezzo. A differenza del primo percorso effettuato, non sono stati inseriti interventi di clinici (ad eccezione della relazione di carattere generale sugli elementi per il sospetto diagnostico, realizzata da personale dell’équipe del TVMR) e il ciclo del PBL si è sviluppato in due mattinate (invece di due giornate intere). Il confronto tra i due percorsi depone a favore di una articolazione temporale nella giornata intera piuttosto che in due mattinate, in quanto comporta minori interruzioni della continuità didattica. Il modello formativo “Malattie rare: sospetto diagnostico e comunicazione efficace” è stato presentato ai Training Manager della Regione Sardegna, nel corso della visita di studio effettuata presso l’URE nell’ottobre 2010. L’interesse suscitato ha reso possibile una collaborazione tra il CNMR, l’URE e la Regione Sardegna per la sperimentazione del modello formativo in tale regione, nell’ambito di una collaborazione sulla formazione nelle MR di più ampio respiro. In collaborazione con la Regione Sardegna, è stato poi realizzato il Convegno ECM “Malattie rare: sospetto diagnostico, percorsi assistenziali e comunicazione”, organizzato dalla Regione Sardegna e dalla ASL di Olbia nel 2011.

La formazione effettuata per MMG e PLS sulle MR si configura come un efficace esempio di integrazione di competenze tecniche e metodologiche nell’ISS. I risultati della

sperimentazione in atto porranno le basi per la messa a punto di un modello d'intervento formativo su sospetto diagnostico e comunicazione efficace e per l'identificazione di variabili critiche per l'organizzazione dei percorsi formativi e la loro replicabilità nelle varie regioni, sviluppando un modello di formazione a cascata, che preveda la formazione formatori su tali tematiche. Particolare attenzione si dovrà riservare alla valutazione di efficacia dei percorsi formativi, al fine di sviluppare attività di reale miglioramento della qualità dell'assistenza e della salute dei cittadini.

Corso: “Le malformazioni vascolari congenite: dal sospetto diagnostico alla comunicazione efficace”

In questi anni, sono pervenute numerose richieste di organizzazione del percorso formativo in altre città e regioni, cui è stato possibile fornire un riscontro positivo parziale vista la numerosità delle richieste. Nel 2014, a Venosa, il modello formativo su sospetto diagnostico e comunicazione efficace è stato sperimentato per un gruppo di patologie specifico: le Malformazioni Vascolari Congenite, sempre destinato a MMG e PLS, in collaborazione con la Fondazione Alessandra Bisceglia “W Ale” Onlus, attiva per le MVC sul territorio della Basilicata e del Lazio, e con il patrocinio dell'ASP di Potenza e della Società Italiana di Pediatria. Obiettivo generale del corso è stato incrementare le conoscenze sulle malattie rare specificamente sulle MVC e sugli strumenti informativi e formativi, attualmente esistenti, a disposizione degli operatori sanitari. Al termine del corso, che ha ottenuto una buona risposta fra gli addetti al settore di Basilicata e Puglia, è stato realizzato un CD-rom con i materiali del corso per i medici che vi hanno partecipato. Tra gli aspetti più apprezzati, si annoverano le conoscenze acquisite per una gestione appropriata del percorso dei pazienti e delle loro famiglie, nella Rete territoriale e nazionale delle malattie rare, unitamente ad aspetti di comunicazione efficace utili agli operatori sanitari nel confrontarsi con i pazienti e i loro familiari. Sono in studio le modalità di disseminazione del materiale documentale a MMG e PLS su scala nazionale.

Bibliografia

- CNMR (2010). La formazione dei formatori sull'uso dei farmaci orfani. *Not Ist Super Sanità* 2010;23 (6 Suppl. 1):8-12
- De Virgilio G. One day-one problem Problem-Based Learning (ODOP-PBL) for continuing education of health professionals. *Education for Health* 2011;24(2).

FORMAZIONE DEGLI OPERATORI SANITARI NELLA PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA DELLE MALATTIE RARE

Pietro Carbone (a), Alfonso Mazzaccara (b), Orietta Granata (a), Agata Rita Maria Polizzi (a), Antonella Sanseverino (a), Donatella Barbina (b), Debora Guerrera (b), Domenica Taruscio (a)

(a) Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Ufficio Relazioni Esterne, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Premessa

L'adozione dell'approccio della "promozione della salute", come principale modalità per affrontare i problemi della salute e della malattia è un processo finalmente consolidato oramai in progressiva espansione. Fondamentale caposaldo della promozione della salute è l'acquisizione da parte dei cittadini della conoscenza, della responsabilizzazione e dell'autogestione della propria salute, in riferimento all'evidenza che, tra i suoi determinanti, i fattori soggetti al controllo individuale, ovvero i comportamenti e gli stili di vita, assumono una rilevanza significativa rispetto ad altri elementi. Questi concetti generali di salute pubblica si applicano anche alle Malattie Rare (MR), e in particolar modo per quei gruppi di MR per cui sono possibili interventi di prevenzione e primaria e secondaria.

Attualmente il gruppo di patologie rare sulle cui sono possibili efficaci interventi di prevenzione primaria sono le Malformazioni Congenite (MC). Le MC sono quei difetti caratterizzati da una anomalia della funzione, della forma, della posizione o della struttura di un organo o parte di esso, o di una ampia sezione corporea, per lo più macroscopica, determinatasi prima della nascita. I difetti strutturali e funzionali si determinano durante lo sviluppo prenatale e normalmente si manifestano alla nascita o, in una minoranza di casi, più tardivamente (Mastroiacovo *et al.*, 1990). La prevenzione primaria per le MC si attua nel periodo pre-concezionale e peri-concezionale attraverso misure di salute pubblica volte a promuovere nelle donne fertili stili di vita sani ad evitare l'esposizione a sostanze teratogene e genotossiche presenti nell'ambiente di vita e di lavoro a cui possono essere inconsapevolmente esposte (Taruscio *et al.*, 2015).

Sul versante della prevenzione secondaria il gruppo di MR maggiormente coinvolto sono le Malattie Metaboliche Congenite (MMC) (Pampols, 2010). Le MMC esordiscono molto spesso già in età neonatale con un coinvolgimento multisistemico, e sono caratterizzate da un decorso generalmente progressivo, che causa importanti disabilità fisiche e mentali conducendo in alcuni casi a morte precoce (Saudubray *et al.*, 2002). Programmi di Screening Neonatale Esteso (SNE) sono oggi in grado di modificare sensibilmente e in modo positivo la storia naturale di queste patologie con la somministrazione di efficaci trattamenti conseguenti alla avvenuta diagnosi precoce (Burton *et al.*, 2010).

Le donne, nel corso del periodo peri-concezionale, e peri-natale, devono attivamente mettere in atto scelte salutogeniche. Questo obiettivo prioritario di empowerment per la promozione della propria salute è raggiungibile solo con il completo e fondamentale coinvolgimento attivo della medicina di base territoriale (medici di medicina generale, e pediatri di libera scelta), e degli operatori sanitari principalmente coinvolti nei percorsi nascita (specialisti in ginecologia e ostetricia, ostetriche/ci, neonatologi), necessario per sensibilizzare e rendere pienamente

consapevoli le donne di queste opportunità di prevenzione primaria e secondaria (Wallerstein, 2006). L'empowerment della popolazione richiede interventi integrati rivolti anche agli operatori sanitari, infatti interventi di prevenzione delle malattie rivolti unicamente alla popolazione sono depotenziati se non trovano negli operatori sanitari un momento di attivazione volto a promuovere la consapevole scelta di salute per se e per il proprio bambino. La relazione tra l'operatore sanitario e il suo utente abituale è quindi da promuovere per consolidare queste opportunità di prevenzione.

Su queste basi, negli anni, il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) ha investito risorse umane e finanziarie su iniziative di Formazione a Distanza (FAD) realizzando con l'Ufficio Relazioni Esterne (URE) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) due corsi che sono stati erogati attraverso la piattaforma per la formazione a distanza dell'ISS www.eduiss.it. Il primo corso è stato realizzato ed erogato nel 2009 ed è stato sviluppato intorno alla tematica della prevenzione primaria di MC nel periodo peri-concezionale e peri-natale. Nel 2015 è stato invece lanciato un nuovo corso FAD sul tema della prevenzione secondaria delle MR, incentrato sullo screening neonatale esteso per la prevenzione secondaria di MMC.

L'approccio formativo che caratterizza i due corsi è il risultato di una rielaborazione del metodo didattico per adulti promosso dall'ISS in funzione del web-based learning e rappresenta il punto di forza delle attività formative a distanza. Il metodo didattico adottato si ispira ai principi dell'apprendimento per problemi, cioè il *Problem-Based Learning* (PBL), composto tradizionalmente da un ciclo di sette passi, che si caratterizza per essere il motore di un processo di apprendimento che i singoli partecipanti attivano attraverso la definizione di propri obiettivi di apprendimento e la comprensione e soluzione di un problema, ispirato al loro contesto professionale. Il problema, posto all'inizio del corso, è finalizzato a stimolare i partecipanti al confronto con le proprie esperienze professionali e conoscenze pregresse e all'identificazione dei bisogni formativi personali in relazione alla problematica proposta. Attraverso lo studio del materiale didattico selezionato dagli esperti e la ricerca di ulteriore materiale scientifico per raggiungere i propri obiettivi di apprendimento, il partecipante acquisisce nuovi elementi di conoscenza e nuove capacità per la risoluzione del problema stesso. Domande poste alla fine del problema orientano il processo di apprendimento verso un approccio applicativo, parole chiave fornite successivamente nel medesimo contesto rappresentano lo stimolo per la ricerca autonoma di materiale di studio. In questo modo il partecipante, sollecitato ad acquisire conoscenze e competenze per la risoluzione del caso, è da subito il principale artefice del processo di apprendimento (Barrows *et al.*, 1986). Originariamente concepito per la modalità residenziale, il PBL, attraverso opportuni adattamenti è stato trasposto e adattato al contesto del web-based learning dal Gruppo di lavoro FAD dell'Ufficio Relazioni Esterne dell'ISS (Bonciani *et al.*, 2013).

Corso FAD su prevenzione primaria dei difetti congeniti nel periodo peri-concezionale e peri-natale

L'ISS, e nello specifico il CNMR e l'URE, ha realizzato nel 2009, nell'ambito del progetto di ricerca "Riduzione del rischio di difetti congeniti mediante la somministrazione di acido folico in epoca periconcezionale" (finanziato dal Dipartimento Generale dei Farmaci e Dispositivi Medici del Ministero della Salute), un percorso di formazione e-learning assistito da tutor regionali opportunamente formati attraverso momenti di formazione residenziale. I tutor, per lo più afferenti alla rete dei Servizi di Igiene degli Alimenti e Nutrizione, servizi che operano all'interno Dipartimenti di prevenzione delle Aziende sanitarie locali, hanno pertanto

seguito gli iscritti della loro stessa area geografica di provenienza su base regionale e interregionale, offrendo un supporto sulle procedure di accesso e di fruizione del corso, sui materiali didattici e soprattutto stimolando gli iscritti a completare il percorso didattico. La partecipazione al corso era gratuita e per iscriversi era necessario registrarsi sulla piattaforma EDUISS. Il corso è stato disponibile e aperto in piattaforma dal 9 febbraio 2009 al 20 aprile 2009 per 71 giorni effettivi di fruizione.

Obiettivi formativi e struttura del corso

L'obiettivo generale del corso FAD è stato quello di fornire elementi metodologici e conoscitivi di base e di aggiornamento professionale in relazione ai rischi e ai fattori protettivi durante il periodo peri-concezionale e peri-natale. Per offrire ai partecipanti un percorso formativo completo sulla prevenzione delle MC il corso è stato organizzato in 5 moduli didattici:

– *Modulo 1 Propedeutico (obbligatorio)*

Fattori protettivi per la gravidanza e il nascituro: acido folico e folati in gravidanza e allattamento al seno

Obiettivo generale: fornire informazioni sui benefici dell'assunzione di acido folico e dell'allattamento al seno alle donne che programmano una gravidanza o che non la escludono attivamente.

Obiettivi specifici

1. Descrivere le principali differenze tra acido folico e folati.
2. Identificare dosaggi, tempi e modalità di assunzione dell'acido folico per una efficace prevenzione dei difetti congeniti, anche in riferimento a specifiche condizioni di rischio della donna.
3. Fornire indicazioni sulla politica sanitaria italiana per la prevenzione delle malformazioni congenite in riferimento ai concetti di supplementazione e fortificazione.
4. Descrivere attraverso dimensioni epidemiologiche il fenomeno malformazioni congenite con particolare riferimento ai difetti congeniti prevenibili mediante acido folico.
5. Descrivere quali sono i benefici dell'allattamento al seno per la donna e per il neonato.

– *Modulo 2 Complementare (facoltativo)*

Fattori comportamentali e stili di vita: quali rischi in gravidanza

Obiettivo generale: indicare e correggere nelle donne in età fertile (e in particolare nelle donne che stanno programmando una gravidanza) i fattori comportamentali di rischio di gravidanza quali fumo, alcool, droghe e scorretta alimentazione.

Obiettivi specifici

1. applicare corrette tecniche di comunicazione indirizzate alla donna in gravidanza o che intende programmarla, per promuovere stili e vita salutari e sana alimentazione;
2. illustrare e fornire informazioni aggiornate sulla correlazione tra fattori comportamentali specifici durante la gravidanza e rischi per la salute del feto: fumo, alcool, sostanze di abuso, obesità;

3. identificare le migliori metodiche (*Evidence-Based Medicine*, EBM; *Evidence-Based Behavioral Practice*, EBBP) atte a modificare i comportamenti materni al fine di rimuovere i fattori di rischio per la salute materna, fetale e infantile;
4. definire i test più opportuni per monitorare la salute materno-fetale in relazione agli stili di vita.

– *Modulo 3 Complementare (facoltativo)*

Consulenza genetica nelle malformazioni congenite

Obiettivo generale: identificare in un contesto familiare il rischio di occorrenza o ricorrenza di una anomalia congenita e la conseguente necessità di ricorrere ad una consulenza genetica.

Obiettivi specifici

1. identificare quali sono le condizioni di base che possono rappresentare un motivo sufficiente per avviare una coppia che programma una gravidanza verso una consulenza genetica;
2. informare adeguatamente la coppia sulla importanza di avere una precisa conoscenza dell'anamnesi familiare al fine di permettere al genetista di ricostruire l'albero genealogico;
3. descrivere in quali fasi del percorso nascita concepimento-gravidanza-nascita è possibile effettuare una consulenza genetica e quali sono i differenti approcci tra una consulenza preconcezionale, durante la gravidanza e postnatale;
4. comprendere la relazione esistente tra screening neonatale, diagnosi precoce e malformazioni congenite.

– *Modulo 4 Complementare (facoltativo)*

Fattori di rischio ambientali e occupazionale

Obiettivo generale: evidenziare quali fattori ambientali e occupazionali possono rappresentare un rischio per la salute riproduttiva e nello specifico per le MC.

Obiettivi specifici

1. individuare quali mansioni lavorative possono determinare esposizioni pericolose per l'esito della gravidanza e nel periodo del concepimento;
2. illustrare la normativa che tutela le gestanti lavoratrici;
3. individuare le situazioni ambientali che possono rappresentare un reale rischio per l'esito della gravidanza e che possono interferire con il normale sviluppo embrio-fetale: malformazioni congenite e altri esiti che riconoscono, quali fattori codeterminanti, l'esposizione a xenobiotici ambientali;
4. comunicare adeguatamente e senza creare allarmismi i possibili effetti di esposizioni a xenobiotici durante la gravidanza.

– *Modulo 5 Complementare (facoltativo)*

Evidenze sulla teratogenicità di alcune malattie infettive e principali farmaci teratogeni

Obiettivo generale: identificare gli aspetti inerenti la teratogenicità di alcune malattie infettive e principali farmaci teratogeni.

Obiettivi specifici

1. individuare i farmaci che possono essere assunti in gravidanza senza un significativo aumento del rischio di anomalie dello sviluppo fetale;
2. individuare lo specifico periodo della gravidanza in cui un farmaco potrebbe determinare anomalie dello sviluppo fetale/alterazioni funzionali;

3. Informare la donna/coppia in epoca pre-concezionale e in gravidanza per un “corretto” uso dei farmaci;
4. segnalare alla donna/coppia in epoca pre-concezionale e in gravidanza i rischi dell’automedicazione e dell’uso dei farmaci di origine vegetale;
5. valutare i rischi da esposizione ad esami radiologici in gravidanza.

Il primo modulo propedeutico, obbligatorio, era vincolante per poter accedere ai moduli successivi, che invece erano facoltativi. Al partecipante è stata lasciata la discrezionalità di completare il proprio percorso formativo approfondendo altre tematiche di prevenzione primaria delle MC. Questa struttura è stata adottata per assicurare a tutti i partecipanti una formazione di base sulla prevenzione dei difetti del tubo neurale mediante supplementazione con acido folico (coerentemente al progetto del Ministero della Salute che ha finanziato e promosso la realizzazione del corso FAD), e per garantire allo stesso tempo un percorso formativo che potesse adattarsi a bisogni formativi dei singoli partecipanti che potevano scegliere se completare il proprio percorso formativo su tutte le altre tematiche e solo su alcune di queste. Il corso ha erogato 16 crediti ECM per il modulo propedeutico e 11 per ciascun modulo facoltativo.

Metodo didattico

In questo corso FAD è stato riprodotto l’intero ciclo del PBL, sebbene ai partecipanti non sia stato richiesto di interagire fornendo la propria analisi del problema. Il problema è stato comunque proposto all’inizio di ogni modulo didattico e i partecipanti sono stati invitati ad analizzarlo in autonomia, a identificare i propri obiettivi di apprendimento e a cercare i materiali di studio per ipotizzare una soluzione del problema stesso. Sono stati quindi costruiti cinque distinti problemi, in forma di brevi storie che riproducevano situazioni verosimili, dove una donna o una coppia si consultava con un medico sulle diverse tematiche di prevenzione trattate. Il processo ha cercato quindi di stimolare il partecipante ad acquisire nuove conoscenze e competenze per la risoluzione dei problemi proposti. Ogni problema era infatti seguito da una serie di domande che avevano l’obiettivo di orientare il processo di apprendimento verso un approccio applicativo. Delle parole chiave rappresentavano invece lo stimolo per la ricerca autonoma di materiale di studio.

Risultati e conclusioni

Il corso FAD accreditato in ECM ha contato 1310 iscritti, di cui i partecipanti attivi, ovvero coloro che realmente hanno fruito del corso, sono stati 1070. Gli utenti che hanno superato con esito positivo il Modulo Propedeutico sui folati, acido folico e allattamento (80% di risposte esatte al Test di valutazione delle competenze) sono stati 670 (il 63% degli utenti che hanno realmente fruito del corso). L’analisi del profilo professionale degli iscritti ha evidenziato un’alta partecipazione di medici (44%) seguiti da farmacisti (22%), ostetriche (20%) e biologi (10%). Tra i medici la disciplina più rappresentata è stata “Igiene, epidemiologia e sanità pubblica” seguita da “Igiene degli alimenti e della nutrizione”, mentre tra i biologi la più rappresentata è stata “Laboratorio di genetica medica”. La percentuale di utenti che hanno superato i moduli complementari è stata superiore a quella osservata per il modulo propedeutico. Mediamente i diversi moduli sono stati superati dal 70-80 % degli utenti che hanno effettuato almeno un accesso al modulo stesso.

Dalla valutazione di efficacia del corso si è osservato un chiaro incremento delle conoscenze acquisite (Tabella 1). Considerando i partecipanti attivi che hanno compilato correttamente i due questionari pre- e post- formativi (sono esclusi gli utenti che hanno compilato solo uno dei due questionari e gli utenti che erroneamente hanno chiuso per errore il post test senza registrare le risposte fornite) è stato osservato un incremento delle conoscenze di circa il 20% per il modulo propedeutico e per i moduli complementari 2 e 5. Inferiore l'incremento osservato per i moduli complementari 3 e 4 (rispettivamente 6% e 10 %). Questi risultati devono essere letti anche in riferimento al grado di difficoltà delle domande proposte e al livello di conoscenze pregresse dei partecipanti. Infatti, i partecipanti hanno ottenuto in tutti i moduli proposti una alta percentuale di risposte esatte nel post test intorno (pari circa all'80%).

Tabella 1. Incremento delle conoscenze nei singoli moduli didattici per gli utenti che hanno compilato correttamente i due questionari di valutazione formativa

Modulo	N. utenti che hanno compilato correttamente i due questionari	% risposte esatte nel pre-test	% risposte esatte nel post-test	% incremento conoscenze
Prop 1	717	55	74	19
Compl 2	393	68	87	19
Compl 3	361	82	88	6
Compl 4	361	73	84	10
Compl 5	372	58	77	19

Altro elemento di valutazione interessante è il dato relativo al numero dei partecipanti attivi che hanno riportato un incremento di conoscenze (Tabella 2): ben il 74 % dei partecipanti ha incrementato le conoscenze iniziali in riferimento ai contenuti didattici del modulo propedeutico. Nei moduli complementari questa percentuale oscilla tra il 33% del modulo 3 e il 63% del modulo 1.

Tabella 2. Percentuale di utenti che mostrato un incremento delle conoscenze

Modulo	N. utenti che hanno compilato correttamente i due questionari	N. utenti che hanno aumentato le proprie conoscenze	% utenti che hanno incrementato le proprie conoscenze
Prop 1	717	532	74
Compl 2	393	246	63
Compl 3	361	118	33
Compl 4	361	164	45
Compl 5	372	209	56

Al fine di evidenziare ulteriormente l'efficacia formativa del corso FAD sono stati calcolati una serie di indicatori utilizzati proprio per valutare l'efficacia della formazione a distanza in confronto con quella residenziale. In particolare come mostrato nella Tabella 3 sono stati calcolati i *Key Performance Indicator* (KPI) per i singoli moduli didattici e si evidenziano un livello di partecipazione al corso (tasso di completamento) superiore o uguale al 60% degli iscritti per tutti i moduli e un percentuale media del 50% di iscritti che hanno superato i diversi moduli proposti. Percentuali variabili tra il 18% e il 30% si osservano in riferimento al tasso di

inattività che esprime la % di iscritti che non hanno poi iniziati il corso. Si osservano chiaramente percentuali più alte per alcuni moduli complementari in quanto erano gli utenti abilitati alla loro fruizione (dopo il superamento del modulo propedeutico) a decidere quali moduli iniziare.

Tabella 3. Key Performance Indicator (KPI) per i singoli moduli didattici del corso FAD

Caratteristiche del corso	Prop. 1	Compl.2	Compl.3	Compl.4	Compl.5
Numeri					
N. Iscrizioni (partecipazioni previste)	1310	650	650	650	650
N. Fruizioni (partecipazioni attive*)	1070	522	450	452	457
N. Completati (partecipazioni effettive**)	796	449	393	393	402
N. Completati con successo	669	394	348	302	365
N. Non iniziati***	240	128	200	198	193
N. Abbandoni	274	73	57	59	55
KPI					
Tasso di completamento	60,1	69,1	60,5	60,5	61,8
Tasso di completamento con successo	51,1	60,6	53,5	46,5	56,1
Tasso di inattività	18,3	19,7	30,8	30,5	29,7
Tasso di abbandono	25,6	14,0	12,7	13,1	12,0

* almeno un accesso web all'interno del modulo

** almeno un tentativo di risposta al test finale

*** dopo l'iscrizione non hanno mai effettuato alcun accesso al corso

Esplicativo sui KPI:

Tasso di completamento: % di iscritti che hanno completato il corso rispetto al totale

Tasso di completamento con successo: % di iscritti che hanno superato il corso (test finale) rispetto al totale

Tasso di inattività: % di iscritti che non hanno iniziato il corso rispetto al totale

Tasso di abbandono: % di iscritti che hanno iniziato, non completato, il corso rispetto al totale

Nell'ambito di questa attività di formazione è stato anche realizzata una valutazione di follow-up a un anno dalla chiusura del corso relativamente agli obiettivi di apprendimento proposti nel modulo propedeutico. In tal senso è stato richiesto a tutti i partecipanti che avevano superato il modulo propedeutico di compilare un questionario prima di poter accedere al proprio certificato ECM. Il questionario presentava domande utili a:

- valutare le competenze e conoscenze a distanza di un anno dalla chiusura del corso;
- registrare la percezione individuale circa l'impatto che ha avuto il corso sulla pratica professionale dei discenti;
- registrare la percezione individuale circa il cambiamento sulle attitudini e atteggiamenti sulle tematiche trattate.

Dalle domande di carattere generale del questionario di follow-up è emerso che per il 76% dei partecipanti il corso FAD seguito è stato l'unico momento di approfondimento sull'acido folico e i folati per la prevenzione primaria di MC. Dall'analisi del questionario, secondo l'autovalutazione dei partecipanti al corso FAD, è emerso un positivo cambiamento di attitudini e comportamenti. Infatti, a un anno dalla fine del corso, i partecipanti percepiscono un miglioramento della qualità nella loro pratica professionale, con una maggiore attenzione alla promozione attiva dell'acido folico e, più in generale, alla prevenzione primaria delle MC. In particolare rispetto ai comportamenti, ben l'80% dei rispondenti ha dichiarato che quanto appreso durante il corso ha contribuito a modificare (abbastanza 60%; molto 21%) la propria attività professionale. Questo dato è stato confermato dall'analisi dei dati sulla frequenza con cui questi operatori hanno informato le donne sulla prevenzione delle malformazioni congenite con acido folico e folati prima e dopo il corso FAD (la percentuale di "spesso" o "molto spesso" è ad esempio passata dal 14% - prima del corso - al 40% - dopo il corso).

Corso FAD su prevenzione secondaria delle MMC mediante SNE

Lo SNE mediante *Tandem Mass Spectrometry* (TMS) rappresenta attualmente la più concreta opzione di prevenzione per gli esiti invalidanti delle MMC. L'uso di questa tecnologia analitica consente infatti di implementare il numero di metaboliti valutabili sullo spot di sangue prelevato alla nascita per gli screening neonatali obbligatori, permettendo una diagnosi tempestiva di oltre 40 MMC per le quali esistono trattamenti e terapie in grado di migliorarne la prognosi limitando gli esiti invalidanti.

In Italia, solo alcune regioni hanno avviato programmi regionali e progetti pilota di SNE, offrendo questa opzione di prevenzione secondaria per i neonati di specifiche realtà e contesti territoriali. Il Governo ha recentemente disposto, attraverso le leggi di stabilità 2014 2015, un incremento del finanziamento del Servizio sanitario nazionale cui concorre ordinariamente lo Stato e l'emanazione di un decreto da parte del Ministero della Salute con l'obiettivo di favorire massima uniformità dell'applicazione dello SNE sul territorio nazionale.

In questo scenario il CNMR e l'URE dell'ISS hanno organizzato, messo a punto e aperto alla fruizione nel 2015 il corso FAD "Screening neonatale esteso per la prevenzione di malattie metaboliche congenite (malattie rare)".

Il corso è stato realizzato con il supporto finanziario del Ministero della salute nell'ambito del progetto "Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse Regioni - Programma CCM 2011" che prevedeva tra gli obiettivi specifici di progetto proprio la realizzazione di attività di formazione e di pubblica divulgazione su queste tematiche di sanità pubblica. Il corso disponibile gratuitamente sulla piattaforma per la formazione a distanza dell'ISS (EDUISS - www.eduiss.it), aperto al pubblico dal 18 marzo 2015 sarà fruibile fino al 29 febbraio 2016

Obiettivi formativi e struttura del corso

L'obiettivo generale del corso, sulla base del quale è stata definita la struttura e le tematiche da trattare, è quello di fornire elementi di base e di aggiornamento professionale in relazione allo screening neonatale esteso o allargato alle malattie metaboliche ereditarie, con particolare riferimento alla legislazione vigente in materia, alle fasi dello screening neonatale, ai percorsi per la presa in carico, ai processi comunicativo-relazionali e alle implicazioni etiche.

Per coprire le diverse tematiche il corso è stato organizzato in due unità didattiche:

- *Unità didattica 1 - Screening neonatale esteso: strumento di prevenzione per malattie congenite rare*

Obiettivo generale: Al termine dell'unità il partecipante sarà in grado di riconoscere la rilevanza dello SNE alle MMC quale strumento di prevenzione secondaria delle MR

Obiettivi specifici

1. descrivere gli elementi essenziali dello SNE delle MMC in quanto azione rilevante di salute pubblica;
2. inquadrare le diverse tipologie di screening neonatale eseguito su spot ematico nel contesto della normativa nazionale, con riferimento anche all'attuale dibattito scientifico nell'UE;

3. identificare i nodi della Rete Nazionale delle malattie rare con specifico riferimento ai presidi accreditati per le MMC al fine di orientare l'utenza.

– *Unità didattica 2 - Le fasi dello screening neonatale esteso e le sue implicazioni etiche*

Obiettivo generale: Al termine dell'unità il partecipante sarà in grado di avviare una buona pratica informativa al fine di facilitare processi di empowerment di tutti gli attori coinvolti nello SNE: dai familiari agli operatori sanitari.

Obiettivi specifici

1. descrivere/riassumere le differenti fasi dello SNE (preanalitica, analitica e di conferma diagnostica);
2. riassumere i passaggi principali di un intervento comunicativo efficace sullo SNE (chi come quando dove perché);
3. descrivere le principali implicazioni etiche e le informazioni collegate all'esecuzione dello SNE.

Le due unità didattiche sono sequenziali. Alla fine della prima Unità è previsto lo svolgimento di un test di valutazione finale, al superamento del quale si può accedere alla seconda unità. La seconda unità prevede a sua volta un test di valutazione finale. Solo superando anche questo secondo step di valutazione della seconda unità didattica il corso è considerato concluso e superato con esito positivo.

Il corso è stato accreditato con 32 crediti ECM e si rivolge a specifiche discipline afferenti alle seguenti professioni sanitarie: Medico chirurgo, Farmacista, Biologo, Chimico, Fisico, Psicologo, Assistente sanitario, Dietista, Fisioterapista, Educatore professionale, Infermiere pediatrico, Logopedista, Ostetrica/o, Tecnico della riabilitazione psichiatrica, Tecnico sanitario laboratorio biomedico, Tecnico di neuro fisiopatologia, Terapista della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, Terapista occupazionale.

Metodo didattico

Anche in questo caso l'approccio formativo che caratterizza il corso si ispira ai principi del PBL e offre l'opportunità di confrontarsi in maniera più attiva/interattiva con il problema iniziale. Sebbene ogni partecipante fruisca in autonomia e in modalità asincrona del percorso formativo, una delle principali novità di questo corso riguarda la modalità e la struttura con cui sono proposti gli step iniziali del PBL, ovvero l'analisi del problema e la definizione degli obiettivi di apprendimento.

Questa fase, consistente in un'esercitazione realizzata con un software apposito, è stata realizzata considerando che il *digital story telling* ovvero una narrazione con strumenti digitali, rende il discente maggiormente coinvolto e partecipe rispetto al problema presentato.

Il partecipante deve rispondere a delle domande sulle sue conoscenze ed esperienze pregresse sui punti sollevati dal problema e ad altre domande per identificare i propri obiettivi di apprendimento, per arrivare a ipotizzare una soluzione del problema.

Oltre a rappresentare una modalità per riprodurre più fedelmente il ciclo del PBL, l'esercitazione permette la raccolta e la successiva analisi delle risposte dei partecipanti, offrendo così ulteriori strumenti per la valutazione della ricaduta formativa. Inoltre, sia l'esercitazione sia i tutorial (ovvero le sintesi) degli esperti sono supportati da tracce audio per facilitare la comprensione delle slide presentate e per supportare l'attenzione sui punti focali del corso.

Risultati iniziali

Dopo circa 50 giorni dalla sua apertura, il corso ha registrato un interesse notevole contando quasi 3000 iscrizioni. L'analisi del profilo professionale degli iscritti (Tabella 4) evidenzia un forte interesse all'argomento da parte dei medici (24%) seguiti dai tecnici sanitari di laboratorio biomedico (17%) e dai biologi (10%) e fisioterapisti (9%). Le discipline specialistiche maggiormente rappresentate per la figura professionale del medico Chirurgo afferiscono all'area della pediatria di base e specialistica (30%) e della medicina generale (27%).

Tabella 4. Distribuzione per Professione sanitaria ECM

Professione ECM	n.
Assistente sanitario	151
Biologo	284
Chimico	8
Dietista	194
Educatore professionale	57
Farmacista	118
Fisico	2
Fisioterapista	241
Infermiere pediatrico	130
Logopedista	54
Medico chirurgo:	710
Ostetrica/o	201
Psicologo	116
Tecnico della riabilitazione psichiatrica	3
Tecnico di neurofisiopatologia	27
Tecnico sanitario laboratorio biomedico	491
Terapista della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva	103
Terapista occupazionale	10
Totale	2900

Gli iscritti al corso che hanno già completato il corso superando entrambi i test certificativi finali delle due unità didattiche sono stati circa 260 su 277 che hanno tentato l'esecuzione di questi test di valutazione finale. La percentuale di superamento del corso è attualmente quindi intorno al 96%. Il gradimento parziale registrato risulta al momento molto alto sulla scala di valutazione riportata nel grafico radar (Figura 1).

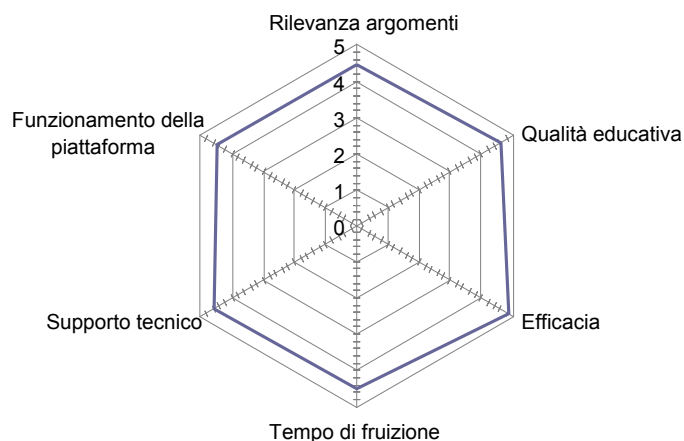


Figura 1. Valutazione del corso, risultante dai questionari di valutazione della qualità percepita

La Figura 1 considera 6 item di riferimento: qualità educativa, rilevanza degli argomenti trattati, efficacia formativa, supporto tecnico offerto, tempo di fruizione e utilizzo della piattaforma ISS. Dal grafico si osservano chiaramente ottime valutazioni che, in una scala da 1 (insufficiente) a 5 (eccellente) si collocano mediamente in un punteggio di 4,5. Questi risultati, sebbene iniziali e del tutto parziali, testimoniano comunque la qualità complessiva del corso proposto.

Conclusioni

Questa esperienza formativa conferma pienamente che i campi innovativi di apprendimento come la FAD, unitamente a metodi didattici più stimolanti rispetto alle classiche lezioni frontali sono straordinarie opportunità per il continuo aggiornamento su tematiche sanitarie di grande interesse e attualità, anche mediatico, quali sono le malattie rare.

Il corsi FAD hanno, come mostrano i dati presentati, suscitato un notevole interesse da parte della platea di operatori sanitari a cui questi si rivolgevano. Allo stesso tempo, anche altre figure professionali, per le quali non era stato previsto l'accREDITAMENTO ECM, hanno manifestato interesse alla partecipazione al corso e alle tematiche trattate. In tal senso è importante considerare l'opportunità di aprire questi spazi di formazione e aggiornamento ad un numero sempre più ampio di utenti e di professioni sanitarie fino a raggiungere finalmente anche i cittadini utenti

La possibilità di offrire corsi di formazione a un numero di professionisti della salute potenzialmente illimitato, potrebbe permettere di accelerare in modo rilevante la diffusione di concetti di base per la prevenzione primaria e secondaria delle MR. Si tratta infatti di concetti di base che troppo spesso restano poco conosciuti e/o per nulla applicati dagli operatori sanitari. La corretta prassi di supplementazione con acido folico per la prevenzione dei DTN, le diverse azioni utili ad una più ampia prevenzione primaria delle MC e più in generale degli esiti avversi della gravidanza, come anche la conoscenza dello SNE quale intervento prioritario di sanità pubblica per la prevenzione secondaria di specifiche MMC, rappresentano tematiche che interessano in modo ampio a diffuso tutti professionisti della salute.

Questi elementi sostengono quindi l'importanza di ampliare l'offerta didattica di corsi di formazione a distanza anche considerando che mediamente per corsi a bassa interazione docente-discente, quali quelli presentati in questo documento, mediamente si stimano costi di produzione e di gestione per partecipante di circa 10,66 euro per partecipante. Questo si traduce, in un fase di contenimento di risorse finanziarie, di una insostituibile opportunità di aggiornamento degli operatori sanitari su tematiche inerenti l'universo delle Malattie Rare che gravita attorno a sei bisogni centrali: la prevenzione, la diagnosi tempestiva, la presa in carico, la ricerca, l'empowerment dei pazienti e l'informazione.

Bibliografia

- Barrows HS. A taxonomy of problem-based learning methods. *Medical Teacher*. 1986;20: 481-6.
- Boncianni M., Barbina D., Guerrera D, Mazzaccara A. (2013). Problem Based Learning nella formazione a distanza in ambito sanitario. *TD Tecnologie Didattiche*, 21 (3), pp. 145-152
- Burton H, Moorathie S. PHG Foundation, 2010. Expanded newborn screening: A review of the evidence. Published by Foundation for Genomics and Population Health 2010. 172 p
- Mastroiacovo P *et al.*, 1990. Difetti congeniti e sindromi malformative. McGraw-Hill Libri Italia srl.

- Pampols T. Inherited metabolic rare disease. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:397-431. doi: 10.1007/978-90-481-9485-8_23
- Saudubray JM *et al.* Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatol* 2002; 7 (1): 3-15
- Taruscio D, Mantovani A, Carbone P *et al.* Primary prevention of congenital anomalies: recommendable, feasible and achievable. *Public Health Genomics.* 2015;18(3):184-91. doi: 10.1159/000379739].
- Wallerstein N. (2006), What is the evidence on effectiveness of empowerment to improve health?, Copenhagen, WHO Regional Office for Europe - Health Evidence Network report; <http://www.euro.who.int/Document/E88086.pdf>, December 2007

CONTROLLO ESTERNO DI QUALITÀ DEI TEST GENETICI: EDUCAZIONE E FORMAZIONE

Federica Censi, Fabrizio Tosto, Maria Chiara de Stefano, Marco Salvatore,
Giovanna Florida, Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità

Introduzione

L'attività di formazione svolta dal CNMR in questo settore è strettamente legata al Controllo Esterno di Qualità (CEQ) dei test genetici. Attraverso la fase di valutazione dei risultati prodotti dai laboratori partecipanti al CEQ, vengono riscontrati gli errori, le carenze o le incompletezze che permettono di identificare i bisogni formativi dei laboratori partecipanti nell'esecuzione del test genetico e nella refertazione del risultato ottenuto. Il CEQ dei test genetici ha un ruolo principalmente educativo (Libeer, 2001) e non comprende solo la valutazione delle prestazioni del laboratorio, ma anche la valutazione dei metodi, la formazione e il supporto. La partecipazione al CEQ contribuisce al percorso formativo del personale di laboratorio e, insieme alla formazione specifica, costituisce uno strumento importante per migliorare le competenze del personale del laboratorio e, quindi, la qualità dei test erogati (Reji, 2013; Qui, 2011).

L'obiettivo del CEQ-ISS (Istituto Superiore di Sanità) è quello di armonizzare i protocolli e la refertazione dei test genetici effettuati dai laboratori italiani e promuovere le conoscenze e la formazione degli specialisti del settore al fine di standardizzare i risultati dei test genetici erogati e raggiungere standard qualitativi elevati (Taruscio, 2004).

Metodi

Due momenti importanti nella formazione svolta dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) verso i laboratori partecipanti al CEQ sono l'invio di un report alla fine del turno e il workshop annuale svolto presso l'ISS. Il report ricevuto dai laboratori include sia punteggi, e commenti sulle analisi svolte e sulla refertazione dei casi inviati/analizzati nell'ambito del CEQ, che suggerimenti dati al fine di migliorare l'esecuzione del test genetico in tutte le sue fasi. Il report è accompagnato da una scheda generale con i risultati attesi, la descrizione degli errori più ricorrenti, l'andamento generale dei laboratori, raccomandazioni e indicazione bibliografiche riguardanti le linee guida in uso a livello nazionale e internazionale. I laboratori hanno successivamente la possibilità di chiedere spiegazioni circa le valutazioni ottenute e aiuti per la risoluzione delle problematiche emerse, discutendone direttamente con il CNMR e con i valutatori nel rispetto dell'anonimato del laboratorio partecipante.

Dal 2001 ad oggi sono stati svolti nove workshop finali con i laboratori partecipanti. L'obiettivo di tali incontri è quello di presentare i risultati generali del turno e discutere, in sessioni dedicate, i risultati dei singoli schemi di partecipazione con particolare riferimento alle maggiori problematiche emerse durante la valutazione in modo da stimolare la discussione diretta tra valutatori, ISS e partecipanti. Queste giornate formative sono rivolte al personale del laboratorio: medici e biologi specializzati, tecnici e specializzandi.

Il CNMR ha proposto, inoltre, in collaborazione con i differenti gruppi di valutazione degli schemi di genetica molecolare e la Società Italiana di Genetica Umana, modelli di refertazione per le patologie degli schemi di genetica molecolare in accordo con le linee guida internazionali (SSGM, 2003; Claustres, 2014).

Risultati e conclusioni

Nell'ambito di questa attività iniziata nel 2001, il CNMR, in collaborazione con gli esperti nazionali, ha promosso il corretto utilizzo delle linee guida nazionali e internazionali riferite ai metodi diagnostici, alla nomenclatura e alla refertazione.

Nei circa 200 laboratori che vi hanno preso parte si è registrato un significativo miglioramento in tutto il percorso diagnostico di laboratorio, dalla registrazione del campione alla refertazione. In particolare modo è stata evidenziata una progressiva standardizzazione e un netto miglioramento della refertazione dei dati, la cui completezza e accuratezza è stata individuata fin dal primo anno come carenza comune a molti laboratori. Prendendo come esempio la refertazione nello schema di beta talassemia la percentuale di incompletezza dei referti è passata da circa l'80% nei primi cinque turni (Tosto, 2009) al 35% nel settimo (Censi *et al.*, 2013). Nell'ultimo anno di partecipazione circa il 95% dei referti è risultato completo e le informazioni assenti sono state riferite a carenze minori (es. numero di pagina).

Questo è il risultato di un lungo processo educativo che ha portato alla standardizzazione del referto, grazie ai continui suggerimenti dati ai laboratori nelle valutazioni e al dialogo e discussione nei workshop annuali che ha portato prima alla formulazione e poi all'adozione del modello di refertazione da parte dei laboratori. I risultati ottenuti mostrano come la partecipazione attiva al CEQ e il dialogo tra laboratori, CNMR e i valutatori abbia avuto realmente un ruolo educativo e portato ad un miglioramento della qualità dei dati e alla completezza e standardizzazione dei risultati e del referto.

Bibliografia

- Censi F, Tosto F, Floridia G, Marra M, Salvatore M, Baffico AM, Grasso M, Melis MA, Pelo E, Radice P, Ravani A, Rosatelli C, Resta N, Russo S, Seia M, Varesco L, Falbo V, Taruscio D. The Italian National External quality assessment program in molecular genetic testing: results of the VII round (2010-2011). *Biomed Res Int.* 2013;2013:739010. doi: 10.1155/2013/739010. Epub 2013 Jan 29
- Claustres M, Koz'ich V, Dequeker E, Fowler B, Hehir-Kwa JY, Miller K, Oosterwijk C, B Peterlin, C van Ravenswaaij-Arts, U Zimmermann, O Zuffardi, R Hastings, DE Barton, on behalf of the ESHG. Quality committee. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *European Journal of Human Genetics.* 2014; 22, 160–170
- Libeer JC. Role of External quality assurance schemes in assessing and improving quality in medical laboratories. *Clinica Chimica Acta* 309. 2001 173-177
- Qui J, Hutter P, Rahner N, Patton S, Olschwang S. The educational Role of External Quality Assessment in Genetic Testing: A 7-year experience of the European Molecular genetics Quality Network (EMQN) in Lynch Syndrome. *Human Mut.* 2011; 32(6) 696-697
- Reji P, Aga G, Abele G.; The Role of AFB microscopy training in improving the performance of laboratory professionals: analysis of pre and post training evaluation scores. *BMC Health service research.* 2013; 13;392
- SSGM (2003): Swiss Society of Medical Genetic: Best practice guidelines on reporting in molecular genetic diagnostic laboratories in Switzerland. (Disponibile all'indirizzo: http://www.sgm.ch/user_files/images/SGMG_Reporting_Guidelines.pdf; ultimo accesso: 5 maggio 2015)

- Taruscio D, Falbo V, Floridia G, Salvatore M, Pescucci C, Cantafora A, Marongiu C, Baroncini A, Calzolari E, Cao A, Castaldo G, Bricarelli FD, Guanti G, Nitsch L, Pignatti PF, Rosatelli C, Salvatore F, Zuffardi O. Quality assessment in cytogenetic and molecular genetic testing: the experience of the Italian Project on Standardisation and Quality Assurance. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(8):915-21
- Tosto F, Salvatore M, Falbo V, Floridia G, Censi F, Bombieri C, Rosatelli MC, Taruscio D.. The Italian Scheme of external quality assessment for Beta Thalassemia: genotyping and reporting results and testing strategies in a 5-year survey. *Genetic testing and molecular biomarkers.* 2009: 13 (1):31-36

Attività finalizzate alla prevenzione

PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE

Pietro Carbone, Orietta Granata, Antonella Sanseverino, Agata Polizzi, Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Premessa

Si stima che l'80% delle Malattie Rare (MR) sia su base genetica, ciò significa che 8 malattie su 10 sono causate da alterazioni del DNA che si trasmettono per via ereditaria, per il restante 20% si riconosce invece una base multifattoriale con una eziopatogenesi caratterizzata, come nel caso di diverse anomalie congenite e di alcuni tumori rari pediatrici, da complesse e non del tutto note interazioni tra geni e ambiente (Posada de la Paz *et al.*, 2010). Una certa quota di MR riconosce quindi come concausa eziologica esposizioni a fattori di rischio esogeni, presenti nell'ambiente (contaminanti delle matrici ambientali e degli alimenti, esposizioni occupazionali, ecc.) e connessi a stili di vita non salutari (alcol, fumo, cattive abitudini alimentari, ecc.). Un impatto significativo potrebbe quindi risultare dall'attuazione, laddove esista la possibilità e le appropriate conoscenze, di interventi di prevenzione primaria delle MR, attraverso il contenimento dei fattori di rischio e il potenziamento di fattori protettivi, e di prevenzione secondaria mediante l'avvio di programmi su base di popolazione volti a identificare specifiche malattie in una fase asintomatica o pauci-sintomatica per iniziare tempestivamente interventi terapeutici che possono modificare in senso positivo la storia naturale della malattia.

Per perseguire efficaci interventi di prevenzione primaria e secondaria delle MR, è indispensabile dunque 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, della storia naturale della malattia e dell'efficacia degli interventi clinico-terapeutici.

Le patologie rare per cui sono possibili e attuabili efficaci interventi di prevenzione primaria sono in particolare le malformazioni congenite (MC), mentre la prevenzione secondaria è possibile per le Malattie Metaboliche Congenite (MMC) per le quali siano disponibili un test diagnostico applicabile nella fase asintomatica e un trattamento.

Per le malformazioni congenite, la prevenzione primaria si attua nel periodo pre-concezionale e peri-concezionale attraverso misure di sanità pubblica volte a promuovere nelle donne fertili stili di vita sani (con particolare riferimento all'abuso di alcol, al fumo di sigaretta e all'alimentazione) e ad evitare l'esposizione a sostanze teratogene e genotossiche (farmaci, agenti infettivi ad lato potenziale teratogeno, xenobiotici ambientali/occupazionali, ecc.) (Dolk, 2009). Per le MMC la prevenzione secondaria si attua attraverso lo screening neonatale. Come noto lo screening neonatale è obbligatorio per legge su tre malattie fenilchetonuria, ipotiroidismo congenito e fibrosi cistica (Italia, 1992; Italia 1999) e, grazie all'avvento di nuove tecnologie analitiche (Millington *et al.*, 1990; Schulze *et al.*, 2003), e attraverso programmi e progetti pilota avviati in alcune regioni, è stato allargato nell'ultimo decennio ad ulteriori malattie rare che afferiscono in particolare proprio al gruppo nosologico delle MMC (Cerone *et al.*, 2014). In questo contesto diventa fondamentale il ruolo e il coinvolgimento attivo della medicina di base territoriale (medici di medicina generale, e pediatri di libera scelta), e degli operatori sanitari principalmente coinvolti nel percorso nascita (specialisti in ginecologia e

ostetricia, ostetriche/ci, neonatologi). Essi rappresentano infatti i principali attori nella promozione di processi empowerment nella donna volti a facilitare scelte di salute consapevoli e informate rispetto alle opportunità di prevenzione primaria e secondaria delle MR (Taruscio *et al.*, 2015).

La potenziale rilevanza della prevenzione primaria delle MC e secondaria sulle MMC è esemplificata dai dati del Registro Nazionale Malattie Rare, che indicano che in età pediatrica (≤ 14 anno di età) i casi che afferiscono al gruppo delle MC sono circa il 45 %, e quelli che afferiscono al gruppo delle Malattie delle Ghiandole Endocrine, della Nutrizione, del Metabolismo e Disturbi Immunitari, (che include al suo interno tutte le MMC incluse nei programmi di Screening Neonatle Estes, SNE) sono circa il 21% (Kodra *et al.*, in corso di pubblicazione).

Malformazioni congenite

Le MC sono quei difetti caratterizzati da una anomalia della funzione, della forma, della posizione o della struttura di un organo o parte di esso, o di una ampia sezione corporea, per lo più macroscopica, determinatasi prima della nascita. I difetti strutturali e funzionali si determinano durante lo sviluppo prenatale e normalmente si manifestano alla nascita o, in una minoranza di casi, più tardivamente (Mastroiacovo, 1990). Le stime provenienti dai diversi Registri delle MC attivi nel nostro Paese, indicano una prevalenza totale superiore a 150 casi ogni 10.000 nati (Ministero della Salute, 2014). Si tratta di stime che includono nati vivi, aborti indotti per MC e morti fetali (che comprendono sia i nati morti sia le morti fetali successive alla 20° settimana gestazionale). Chiaramente si tratta di sottostime del fenomeno in quanto non è possibile quantificare la quota di aborti spontanei precoci, che intervengono nella maggioranza dei casi per anomalie strutturali nelle primissime fasi dello sviluppo embrionale e che sono incompatibili con una prosecuzione fisiologica della gravidanza. Il Libro bianco sull'invalidità civile in Italia riporta le MC come la seconda causa di patologie prevalenti (20,8%) che comportano una invalidità nei minori (Leonardi, 2008).

Le cause eziologiche delle MC possono essere classificate in tre gruppi principali:

– *Ad origine complessa o multifattoriale*

Le anomalie congenite sono causate solo in parte da fattori genetici mentre per la maggior parte è correlata ad un'interazione gene-ambiente, quando la cosiddetta responsabilità poligenica (predisposizione) è innescata da fattori di rischio ambientale attraverso l'esposizione della madre a fattori teratogeni.

Malformazioni congenite più comuni (es. isolati difetti del tubo neurale, schisi oro-facciali, malformazioni cardiovascolari, stenosi congenita del piloro, lussazione congenita dell'anca, testicolo ritenuto, ipospadia ecc.) appartengono a questo gruppo eziologico. La proporzione di origine multifattoriale è stimata circa il 60% del totale delle anomalie, e anomalie congenite di origine ignota sono anche incluse in questo gruppo.

– *Ad origine genetica*

Includono le aberrazioni cromosomiche (es. la sindrome di Down) e difetti mendeliani di un singolo gene (es. acondroplasia). La proporzione di origine genetica è stimata di circa il 25% del totale delle anomalie congenite.

– *Ad origine ambientale*

Comprendono le malattie infettive (es. la rosolia), le malattie materne (es. diabete mellito), farmaci teratogeni, alcol, fumo e inquinanti ambientali. La proporzione di origine ambientale è stimata pari a circa il 15% del totale delle anomalie congenite.

Nel corso dell'ultimo decennio le MC hanno assunto una posizione di primario interesse scientifico e di ricerca anche in relazione alle sempre più numerose indicazioni di sospetto dell'effetto di fattori esogeni (agenti infettivi, prodotti chimici, uso di farmaci e di altri agenti ambientali) sull'eziopatogenesi di molti difetti congeniti (Wigle *et al.*, 2008).

Le MC rappresentano un problema prioritario di sanità pubblica considerato l'incremento percentuale delle MC come causa di morbosità infantile e le rilevanti ricadute che queste hanno in ambito socio-sanitario (Ministero della Salute, 1999):

- ruolo predominante delle MC come causa di mortalità infantile e morbosità infantile;
- follow-up per valutare nel tempo la storia clinica della malattia e dei bisogni assistenziali dei pazienti e delle famiglie;
- gravità clinica, cronicità ed esiti invalidanti di molte MC con conseguenti alti costi socio-sanitari per la gestione del paziente e grave peso familiare e sociale.
- Alcuni interventi di prevenzione mirati alla promozione della salute riproduttiva e alla prevenzione primaria di alcuni difetti congeniti sono già attuati nei Paesi con sistemi sanitari avanzati e fanno riferimento in particolare a:
 - miglioramento della consapevolezza e la conoscenza sugli effetti preventivi dell'utilizzo dell'acido folico;
 - vaccinazione di massa contro la rosolia;
 - corretta gestione medico-assistenziale delle donne con epilessia o con diabete di tipo 1 o altre malattie croniche;
 - miglioramento della consapevolezza e delle conoscenze sui rischi legati al fumo di sigaretta e altri fattori di rischio legati agli stili di vita;
 - tutela della gestante lavoratrice;
 - disponibilità sul territorio di servizi di consulenza genetica pre- e peri-concezionale;
 - disponibilità di strumenti efficaci e sensibili per diagnostica strumentale e di laboratorio e per il monitoraggio dello stato di salute del neonato e della gestante;
 - controllo di fattori di rischio ambientali.

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) svolge da tempo attività di ricerca e di promozione della salute che trovano attualmente riscontro in quanto indicato nel Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR) 2013-2016 (Italia, 2014), per il quale obiettivo prioritario nella area della prevenzione primaria delle MR deve essere la promozione della salute riproduttiva con interventi già in epoca preconcezionale.

Malattie metaboliche congenite

Le MMC sono malattie rare che comprendono un esteso gruppo eterogeneo di condizioni caratterizzate clinicamente da un deterioramento progressivo e causate da un deficit specifico di una delle vie metaboliche (Saudubray *et al.*, 2002). Considerate nel loro insieme, le malattie congenite del metabolismo sono relativamente frequenti, più di 500 malattie sono attualmente attribuibili a difetti metabolici congeniti (Smith M, 2009). Si stima che in Italia, circa 1 neonato su 2500 nasce con una MMC, ma solo 3 neonati su 10 hanno avuto accesso, nel 2013, a programmi di prevenzione secondaria attraverso l'esecuzione dello SNE (Cerone *et al.*, 2014).

Alla base delle MMC vi è un'alterazione di quei processi biochimici che consentono alla cellula di scomporre e utilizzare i nutrienti ed eliminare le sostanze dannose. Esistono diversi criteri di classificazione delle malattie metaboliche. In rapporto al tipo di metabolita, cioè di sostanza o di organo cellulare coinvolto nel causare la sintomatologia, si distinguono: 1) malattie del metabolismo dei carboidrati, 2) degli aminoacidi, 3) dei lipidi, 4) malattie lisosomiali: a) da accumulo, b) da deficit di degradazione delle glicoproteine, c) da alterato trasporto degli enzimi e d) dei substrati lisosomiali, 5) disordini congeniti della glicosilazione, 6) malattie perossisomiali, 7) malattie mitocondriali, 8) malattie del metabolismo delle purine e pirimidine, 9) malattie del metabolismo intermedio, 10) iperammoniemie, 11) malattie del metabolismo di alcuni metalli, 12) malattie da alterazione dei neurotrasmettitori.

Le MMC hanno una fase preclinica di durata variabile, e l'esordio delle manifestazioni può riguardare diverse epoche di vita. Le forme ad esordio neonatale si manifestano con difficoltà nell'alimentazione, vomito ricorrente, acidosi metabolica, disturbi del tono muscolare, ritardo, convulsioni ed encefalopatia, più raramente dismorfie. In età successive, si osservano manifestazioni sistemiche come ritardo di crescita, epatomegalia, cardiomegalia e anomalie scheletriche. Il coinvolgimento neurologico è pressoché costante e si manifesta con ritardo psicomotorio di grado variabile, disturbi comportamentali, deficit neurosensoriali, alterazioni del tono e della forza muscolare e epilessia. All'anamnesi, si rileva una storia di progressivo peggioramento clinico e alla storia familiare sono spesso rilevabili rapporti di consanguineità tra i genitori o mortalità nel periodo neonatale. Il trattamento delle MMC ha compiuto notevoli progressi negli ultimi anni, una terapia idonea migliora la prognosi, la qualità di vita e la sopravvivenza dei soggetti affetti.

Lo SNE mediante spettrometria di massa tandem rappresenta oggi uno degli strumenti più avanzati della pediatria preventiva (Corbetta, 2009). Grazie alle potenzialità offerte da questa tecnologia analitica è infatti possibile una identificazione precoce di rischio per diverse MMC, prima dell'instaurarsi di danni cerebrali o d'organo irreversibili che caratterizzano queste patologie. Ciò consente la possibilità di ricorrere tempestivamente a trattamenti (ove disponibili) e a terapie di supporto (farmacologiche e/o dietetiche), che consentono di modificare sensibilmente la prognosi e allo stesso tempo la possibilità di offrire alla coppia un consiglio genetico mirato.

Allo stato attuale, i contenuti del PNMR 2013-2016 (Italia, 2014), riprendendo le raccomandazioni del Consiglio dell'Unione Europea (Unione Europea, 2009), propongono una serie di obiettivi, azioni e interventi per la prevenzione delle MR, considerando la prevenzione come una delle armi più efficaci per la tutela della salute pubblica. In particolare il PNMR 2013-2016 indica la necessità di realizzare, nell'ambito di una strategia integrata, "modelli operativi per i programmi di screening delle MR, inclusi gli screening di popolazione in epoca neonatale, basati su evidenze scientifiche, criteri di equità di accesso, aspetti etici, disponibilità di terapia di provata efficacia".

Il CNMR coerentemente con questo obiettivo, dopo aver coordinato il progetto EU Tender "Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in member states of the European Union", finanziato nel 2009 dalla Commissione Europea (Vittozzi *et al.*, 2012), sta concludendo un progetto nazionale finanziato dal Ministero della Salute (Programma CCM 2011) per sviluppare un modello operativo nazionale per l'applicazione dello SNE (Carbone *et al.*, 2013).

Prevenzione primaria delle malformazioni congenite

Valutazioni di rischio/beneficio ed elaborazione di raccomandazioni nazionali e internazionali

Il CNMR fin dai primi anni 2000 ha sviluppato varie attività nell'area della prevenzione primaria di malattie rare. In particolare nel 2002 si è fatto promotore dell'organizzazione di un workshop internazionale dal titolo "Folic Acid: from Research to Public Health Practice" in collaborazione con l'Ufficio Regionale per l'Europa dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Taruscio, 2004). L'obiettivo del workshop era quello di valutare le evidenze scientifiche per l'elaborazione di raccomandazioni sulla prevenzione dei Difetti Del Tubo Neurale (DTN) e di altri difetti congeniti mediante l'assunzione di acido folico (AF).

Questo evento promosso dal CNMR ha gettato le basi per avviare una discussione unitaria a livello nazionale sulla prevenzione dei DTN mediante supplementazione con AF che ha portato nel 2004 alla costituzione del "Network Italiano Promozione Acido Folico". Il Network AF si configura come una rete di organizzazioni di sanità pubblica, società scientifiche, associazioni di pazienti e organizzazioni cliniche, coordinate dal CNMR, unitamente impegnate nel promuovere e rendere più visibili azioni in favore di un maggior apporto di acido folico nel periodo peri-concezionale.

Sempre nel 2004 il CNMR e il Comitato Scientifico del Network AF raccolte e valutate le evidenze scientifiche sulla prevenzione di MC mediante questa vitamina, e dopo avere trasferito queste evidenze al contesto nazionale, ha formulato e approvato la "Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti" che viene pubblicata dall'AIFA sul Bollettino d'informazione sui farmaci (AIFA, 2004). Questo documento rappresenta ancora oggi la raccomandazione ufficiale per la prevenzione dei DTN mediante supplementazione con AF.

Nel 2006 la tematica della prevenzione primaria mediante acido folico e della sorveglianza delle MC folato sensibili è stata ampiamente trattata in un Rapporto ISTISAN (Pierini *et al.*, 2006). In questo documento è stata realizzata per la prima volta una valutazione di impatto/efficacia della supplementazione con AF attraverso l'aggregazione dei dati di diversi registri delle MC, per evidenziare eventuali andamenti temporali decrescenti connessi alla corretta assunzione di AF.

Nel 2008 è stata quindi pubblicata dall'ISS, in collaborazione con il registro toscano difetti congeniti, una review aggiornata sull'argomento, dove vengono discusse le diverse strategie per promuovere l'assunzione di AF nel periodo peri-concezionale. Gli autori evidenziano che la fortificazione obbligatoria degli alimenti, adottata in diversi Paesi extraeuropei, sta destando alcune preoccupazioni circa il rischio di un'assunzione eccessiva di AF, che potrebbe essere associata ad effetti avversi quali la promozione tumorale. Gli autori sostengono quindi la necessità di una valutazione basata sulle più recenti evidenze scientifiche che identifichi e quantifichi i possibili rischi per la salute e concludono che la supplementazione peri-concezionale e la promozione di stili alimentari salutari appare al momento la strategia più valida per la prevenzione primaria dei difetti congeniti (Salerno *et al.*, 2008). Nel 2013 il CNMR ha raccolto in un rapporto ISTISAN (Granata *et al.*, 2013) i contributi più significativi emersi in circa 10 anni di attività del Network AF.

Il CNMR, con la collaborazione del Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, e in sinergia con il Network AF, sta esercitando un ruolo fondamentale in questa direzione, promuovendo la supplementazione peri-concezionale di acido folico per la prevenzione dei DTN e tutelando, nello stesso tempo, la popolazione da eventuali rischi derivanti da un apporto eccessivo o squilibrato di questa vitamina. Il tema della prevenzione mediante assunzione di AF unitamente alla valutazione rischio-beneficio di una eccessiva

assunzione è stato sviluppato in particolare nell'ambito del Progetto "Prevenzione primaria di difetti congeniti mediante acido folico: valutazione rischio-beneficio, sorveglianza degli esiti, formazione e comunicazione". Il progetto, finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del programma CCM 2007, è stato coordinato dal CNMR dell'ISS, con la collaborazione scientifica rispettivamente dell'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa per le attività di sorveglianza epidemiologica e del Dipartimento Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare dell'ISS per le valutazioni di rischio-beneficio.

In riferimento alla valutazione del rapporto rischio-beneficio dell'assunzione di AF relativamente a tutte le possibili strategie di sanità pubblica attuabili (e con particolare riguardo alla fortificazione degli alimenti) il CNMR ha partecipato e contribuito anche ai lavori dell'EFSA Scientific Cooperation Working Group on Analysis of Risks and Benefits of Fortification of Food with Folic Acid (ESCO WG). A margine di queste attività è stato pubblicato nel 2009 un report nel quale vengono prese in esame le prove scientifiche relative ai rischi connessi all'assunzione di elevate quantità di AF, evidenziando la necessità di rivedere gli attuali documenti orientativi sulle quantità massime ammissibili di AF per tutti i gruppi di popolazione (EFSA, 2009). In questo documento vengono riportate alcune importanti considerazioni sull'assunzione di AF che indicano di attuare un principio di prudenza circa la fortificazione con AF degli alimenti:

1. le "attuali" evidenze scientifiche non permettono di trarre conclusioni e quindi di escludere, circa i possibili effetti avversi di assunzioni di alte dosi di acido folico;
2. si riconferma l'importanza della raccomandazione rivolta alle donne in procinto di iniziare una gravidanza di integrare l'assunzione di folati dalla dieta con altri 400 µg di acido folico al giorno, onde proteggersi dal rischio di DTN;
3. È necessario studiare e valutare i rischi di assunzione eccessiva derivanti da alimenti arricchiti con particolare riferimento a fasce vulnerabili della popolazione (bambini/adolescenti e adulti >60 anni);
4. le assunzioni alimentari di acido folico (da alimenti arricchiti, bevande e integratori) non devono superare la dose superiore tollerata stabilita dallo Scientific Committee on Food della Commissione Europea nel 2000:
 - adulti: 1 mg/giorno
 - bambini e adolescenti (valori aggiustati sulla base del peso corporeo):
 - 0,2 mg/giorno (1-3 anni); 0,3 mg/giorno (4-6 anni); 0,4 mg/giorno (7-10 anni);
 - 0,6 mg/giorno (11-14 anni); 0,8 mg/giorno (15-17 anni)

Nel 2011 attraverso una pubblicazione internazionale (Taruscio *et al.*, 2011) viene ribadita la posizione ISS rispetto alle strategie per aumentare l'assunzione di AF nella popolazione ai fini della prevenzione dei DTN. In particolare gli autori del lavoro ribadiscono che, in linea con le considerazioni espresse nel documento dell'European Food Safety Authority (EFSA) e dei risultati ottenuti nel progetto CCM 2007, l'ISS assume una posizione di cautela verso una diffusa fortificazione alimentare con AF, sostenendo quindi la prassi della supplementazione periconcezionale integrata con:

- la promozione di stili di vita salutari
- il rafforzamento del ruolo delle donne nella gestione delle scelte di vita per la loro salute e la gravidanza
- un aumento delle conoscenze scientifiche a supporto della prevenzione primaria delle MC

In linea con queste indicazioni il CNMR, con l'obiettivo di ampliare il concetto di prevenzione primaria delle MC mediante AF, verso una prevenzione primaria globale delle malformazioni, ha avviato una collaborazione con il network European Surveillance of

Congenital Anomalies (EUROCAT). In particolare il CNMR, attraverso il coordinamento del work package “Primary prevention” della EUROCAT Joint Action 2011-2013, ha formulato le prime raccomandazioni europee per prevenzione delle malformazioni congenite (Taruscio *et al.*, 2014). Maggiori dettagli in merito a questo progetto sono disponibili nella capitolo relativo ai progetti internazionali del CNMR di questo stesso rapporto.

Divulgazione delle Raccomandazioni al pubblico e agli operatori sanitari

Dopo la pubblicazione da parte dell’AIFA (AIFA, 2004) della “Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti”, il CNMR ha avviato numerose iniziative di promozione della salute attraverso la realizzazione di articoli divulgativi rivolti agli operatori sanitari e di diverse serie di opuscoli e poster rivolti alla popolazione generale (Figura 1), che richiamano i contenuti della raccomandazione.



Figura 1. Opuscoli divulgativi per la diffusione della raccomandazione

Nel 2005 il CNMR realizza il primo opuscolo “Acido Folico. Raccomandazione per la Riduzione del Rischio di Difetti Congeniti” (anche prodotto in una versione poster) per la diffusione della raccomandazione verso un target giovanile. L’opuscolo: “Salute e Folati: Oggi costruiamo il nostro domani”, realizzato nel 2007, in collaborazione con l’INRAN e la rete SIANET, è invece un libretto di 12 pagine, destinato agli adolescenti di età compresa tra i 14 e i 19 anni. Il terzo opuscolo, “Acido Folico – Un concentrato di protezione per il figlio che verrà” realizzato negli anni successivi, è un pieghevole a tre ante, più raffinato nella grafica e nei contenuti, che riporta in copertina, il logo kiwi/arancia identificativo del Network Promozione Acido Folico. Nell’ambito di un progetto Ministero della Salute CCM l’opuscolo è stato tradotto in 10 lingue con l’obiettivo di raggiungere anche le minoranze etnico-linguistiche presenti nel nostro Paese. Questo risponde alle evidenze emerse dalle indagini sul percorso nascita dell’ISS circa la bassa compliance di assunzione dell’AF nel periodo pre-concezionale tra le donne immigrate rispetto alle donne italiane (Lauria *et al.*, 2011). Sempre in questo ambito è stato anche realizzato un ulteriore prodotto divulgativo sotto forma di un libretto multilingue, ovvero di uno strumento più agile e fruibile rispetto ai singoli opuscoli, e caratterizzato da una grafica che ha tenuto conto anche di aspetti etnico-culturali.

Accanto a queste iniziative di carattere divulgativo, il CNMR ha programmato con cadenza annuale la realizzazione di incontri scientifici del Network AF con l’obiettivo di assicurare un

costante confronto e aggiornamento sulle attività di ricerca, sorveglianza, formazione e informazione nell'area prevenzione primaria delle MC. Contestualmente sono stati pubblicati diversi atti congressuali e rapporti che documentano l'intenso lavoro del CNMR e del Network AF. Infine, per il raggiungimento di questo obiettivo anche a seguito degli sviluppi internazionali derivanti dal progetto EUROCAT (v. il capitolo corrispondente nella sezione "Progetti internazionali" di questo rapporto), il CNMR ha anche:

- organizzato e realizzato in collaborazione con la Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute il primo Workshop nazionale "Prevenire le malformazioni congenite: dalle Raccomandazioni europee alle azioni nazionali – Roma 16 marzo 2015".
- curato la traduzione e adattamento in lingua italiana dei testi delle Raccomandazioni europee per la prevenzione primaria delle MC, pubblicate in italiano nel Rapporto ISTISAN 13/28 (op.ci) e utilizzate anche per la realizzazione di un poster divulgativo;

Attività per la prevenzione secondaria di malattie metaboliche congenite

Le attività del CNMR nell'area della prevenzione secondaria delle malattie rare è stata avviata nel 2009 con il progetto "Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in member states of the European Union" (v. la sezione "Progetti internazionali"). Per l'esecuzione di questo progetto, la Commissione Europea aveva lanciato una richiesta di servizio che è stata vinta da un consorzio internazionale coordinato dal CNMR. Nell'ambito di questo progetto è stata realizzata un'indagine sullo stato dell'arte dello screening neonatale in Europa ed è stata prodotta una un'opinione esperta sulla possibilità di avvicinamento delle attività di screening nei vari Stati Membri. L'indagine condotta ha fotografato la situazione dello screening neonatale in Europa al 1° settembre 2010 e ha mostrato l'estrema eterogeneità nei Paesi europei in merito alle patologie incluse nei diversi programmi nazionali di screening neonatale (Loeber *et al.*, 2012; Burgard *et al.*, 2012). Come si vede infatti dal grafico mostrato in Figura 2 le malattie incluse nei pannelli di riferimento nazionali variano da 2 a 29 e l'Italia si colloca tra i Paesi europei con un programma nazionale limitato a 3 patologie (ipotiroidismo congenito, fenilchetonuria e fibrosi cistica).

Dall'indagine è emerso inoltre che in quasi tutti i Paesi europei i pannelli di riferimento per lo SN si basano sui criteri formulati nel 1968 (Wilson & Jungner, 1968) unitamente a valutazioni circa la sostenibilità economica del programma di screening e sulla base di report e valutazioni fatte da esperti. L'altro rilevante risultato scaturito del Tender europeo è l'*Expert opinion document* (Cornel *et al.*, 2014) che raccoglie 70 pareri che affrontano aspetti specifici del sistema dello screening neonatale nelle seguenti aree tematiche:

- governance
- criteri per valutare se e come eseguire lo screening neonatale
- consenso informato
- campionamento e conservazione dello spot ematico
- procedure di laboratorio
- comunicazione del risultato positivo e dei risultati non intenzionali
- conferma della diagnosi e trattamento
- garanzia della qualità dei risultati di laboratorio
- valutazione dei programmi e la valutazione epidemiologica
- criteri da considerare nella graduale espansione degli screening neonatali

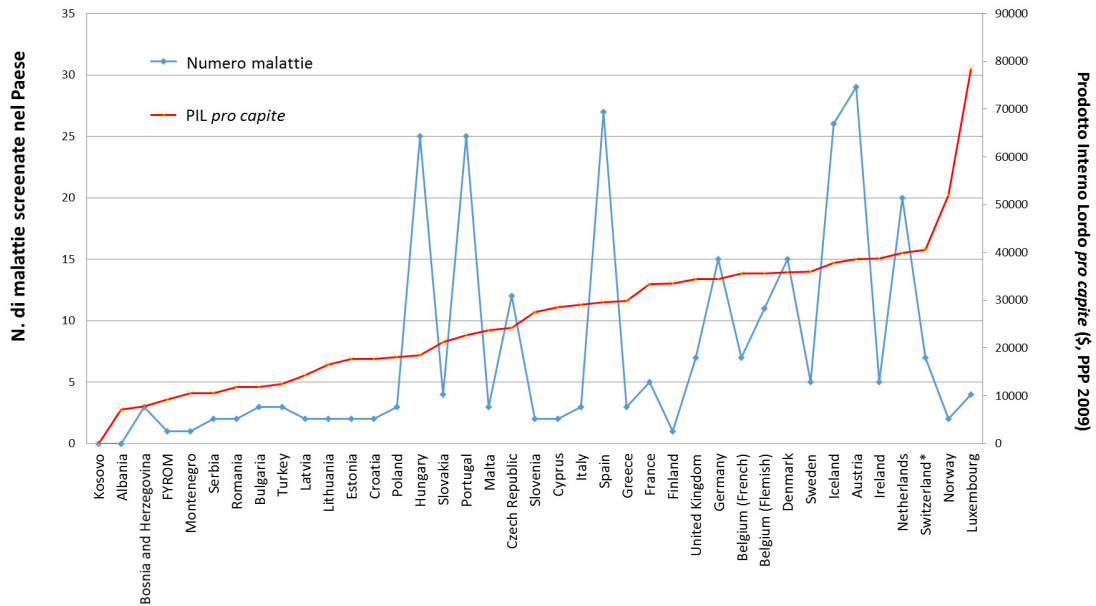


Figura 2. I programmi nazionali di screening neonatale in Europa

I pareri formulati dagli esperti consultati nel corso del progetto Tender spaziano quindi entro i diversi ambiti degli screening neonatali e si configurano come un utile contributo nella definizione di strategie e azioni di sostegno che la Commissione europea può adottare per promuovere la creazione e il miglioramento dei programmi di screening neonatale a livello comunitario.

In stretta connessione con le attività realizzate e sviluppate nel corso del Tender europeo sugli screening neonatali, il CNMR ha avviato nel 2011 un progetto nazionale sullo Screening Neonatale Esteso (SNE) finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma CCM 2011. Il progetto CCM "Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse regioni" coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità ha previsto la partecipazione del Tavolo Interregionale delle Malattie Rare, dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS), della Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale (SIMMESN) e della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU).

Obiettivo generale del progetto era quello di mettere a punto una strategia per lo sviluppo e l'applicazione di un disegno nazionale per lo SNE mediante utilizzo della *Tandem Mass Spectrometry* (TMS o MS/MS) che risponda a criteri di omogeneità, coerenza, efficacia, e trasferibilità nei differenti contesti regionali. La conoscenza degli specifici aspetti organizzativi e di gestione dell'intero percorso dello screening neonatale e l'attenta valutazione delle diverse esigenze organizzative regionali (costi di gestione dei laboratori, preparazione degli operatori, facilità ed equità di accesso al servizio, integrazione in reti di centri esperti per le specifiche patologie) sono stati un momento essenziale di approfondimento per poter definire una proposta di un modello operativo nazionale. Nell'ambito del progetto si è in tal senso definita la necessità di realizzare uno studio sull'organizzazione dei sistemi di screening esistenti a livello regionale con riferimento a tutte le sue fasi: dalla fase pre-analitica, a quella analitica fino ad arrivare alla fase post-analitica e di presa in carico del paziente da parte del centro clinico di riferimento. Una prima analisi dell'organizzazione dei sistemi di screening esistenti è stata realizzata attraverso la

consultazione dei Rapporti tecnici annuali della SIMMESN sui programmi di screening neonatale in Italia dal 2009 al 2014; delle “Linee Guida per lo Screening neonatale esteso e la conferma diagnostica” (Antonozzi *et al.*, 2008); e delle basi normative regionali sullo screening neonatale esteso, reperite consultando i siti web istituzionali di tutte le Regioni italiane e attraverso ricerche mirate con parole chiave all’interno dei Bollettini Ufficiali Regionali.

Al fine di approfondire alcuni aspetti ritenuti fondamentali per lo studio dell’organizzazione dei sistemi di screening esistenti è stata inoltre sviluppata una indagine conoscitiva attraverso la somministrazione di specifici questionari. Questa indagine conoscitiva ha previsto il coinvolgimento attivo dei referenti regionali per le MR e, attraverso questi, dei referenti/responsabili dei laboratori che eseguono lo screening e dei centri clinici di riferimento per lo SNE. Attraverso questa indagine sono state inoltre raccolte informazioni su quante e quali patologie per regione (o per centro di screening) sono analizzate per finalità dello screening neonatale. Uno specifico approfondimento ha riguardato anche i criteri/percorsi decisionali che le regioni hanno seguito per la definizione dei pannelli di patologie di riferimento per lo SNE. In particolare, si è cercato di evidenziare se, e quali, valutazioni di appropriatezza degli screening (evidenze scientifiche di efficacia, ricadute di natura clinica/assistenziale; implicazioni etiche, giuridiche e sociali, di valutazione costi/benefici) siano state applicate e quale documentazione scientifica sia stata presa in considerazione (pubblicazioni scientifiche, linee guida nazionali/internazionali, ecc.) per definire il pannello di patologie di riferimento. L’indagine conoscitiva ha esplorato infine alcuni aspetti generali sui programmi di assicurazione di qualità a cui aderiscono (ovvero hanno aderito) i laboratori che già eseguono lo SNE: Proficiency testing SIMMESN; ERNDIM-quality control (SSIEM); International Consortium on Inborn Errors of Metabolism (USA – Rinaldo); NSQAP Proficiency Testing - Center of Disease Control, Atlanta, USA.

Lo studio dell’organizzazione dei sistemi di screening esistenti, già completato nei primi semestri di attività del progetto, ha prodotto un documento finale che fotografa lo “Stato dell’arte dello SNE in Italia”, documento tuttora in fase di revisione e aggiornamento anche in considerazione delle recenti disposizioni del Governo in materia di SNE e della prossima emanazione di un Decreto sullo SNE del Ministero della Salute (Italia, 2013). Il documento che scaturirà a conclusione del progetto fornirà quindi lo stato dell’arte dello screening neonatale nelle regioni e province autonome fornendo uno specifico focus sull’organizzazione, sulle prassi e procedure attualmente seguite nei programmi e progetti pilota di SNE. In tal senso, questo documento, potrà rappresentare un utile riferimento per monitorare l’evoluzione dell’organizzazione dei programmi di SNE nel nostro Paese in applicazione di quanto sarà stabilito nel prossimo Decreto Ministeriale sullo SNE.

Altra rilevante attività che è stata sviluppata e portata a termine nell’ambito del progetto fa riferimento alla definizione, in stretta collaborazione con il gruppo di lavoro AGENAS sulle “Linee guida diagnostiche e cliniche per l’individuazione di protocolli organizzativi per lo screening neonatale esteso”, dei criteri di selezione delle malattie da sottoporre a SNE:

- gravità della malattia;
- esistenza di un test di laboratorio efficace nel discriminare soggetti potenzialmente affetti dalla popolazione normale;
- disponibilità di un trattamento efficace in grado di modificare sostanzialmente la storia naturale della malattia se adottato precocemente;
- raffronto con il grado di evidenza scientifica e la forza della raccomandazione riportate nelle “Linee guida per lo screening neonatale esteso e la conferma diagnostica”, pubblicate nel 2008 dalla Società Italiana per gli Screening Neonatali (SISN) e la Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie (SISMME);
- raffronto con l’esperienza internazionale sulla base dell’evidenza scientifica.

Sulla base di questi criteri sono stati definiti, sempre nell'ambito di questa collaborazione, i pannelli di riferimento per lo SNE. In particolare sono stati definiti 3 pannelli all'interno dei quali le singole condizioni sono state suddivise:

- il pannello primario comprende patologie per le quali sono rispettati tutti i criteri di selezione;
- il pannello secondario comprende patologie per le quali non sono rispettati tutti i criteri di selezione e/o condividono un biomarcatore con alcune condizioni elencate nel pannello primario;
- il pannello terziario comprende condizioni occasionalmente identificabili in corso di screening neonatale per malattie metaboliche.

La lista delle patologie, che è scaturita da questa attività, sarà parte integrante del Decreto Ministeriale sullo SNE di prossima emanazione.

Nel corso del progetto è stata anche realizzata una valutazione di altri importanti aspetti dello screening neonatale. In particolare sono stati individuati e discussi alcuni passaggi chiave da considerare in riferimento al rilascio dell'informativa e nella raccolta del consenso informato per lo SNE:

- rilascio dell'informativa sugli screening neonatali e sul trattamento dei campioni biologici raccolti per questa finalità
- consenso alla esecuzione degli screening non obbligatori per legge
- consenso al trattamento dei dati personali per le finalità degli screening non obbligatori
- consenso alla comunicazione dei risultati degli screening non obbligatori inclusi eventuali risultati inattesi scaturiti da questi;
- consenso alla conservazione e uso post screening del campione biologico raccolto alla nascita.

Data la rilevanza dell'opinione dei cittadini sulla valutazione di questi aspetti, sono state anche organizzate in collaborazione con la Federazione Italiana Malattie Rare UNIAMO, due "laboratori" sulla tematica "Insieme e informati sulle frontiere della ricerca e della cura". Hanno partecipato ai due Laboratori (due giornate di confronto e discussione) una pluralità di interlocutori in vario modo coinvolti nelle attività di screening neonatale: ricercatori e clinici esperti in malattie metaboliche ereditarie rare, responsabili di Centri/Laboratori di screening neonatale, esperti in bioetica, rappresentanti delle regioni e dell'ISS, associazioni dei pazienti, genitori dei pazienti affetti da malattie rare, giornalisti. Nell'ambito di questi Laboratori l'obiettivo è stato di individuare i requisiti di una buona pratica di Consenso informato e di approfondire il Consenso ad uso scientifico del materiale (biologico) residuo; è stato innanzitutto definito e concordato che l'informativa, e la conseguente raccolta del Consenso, non può essere considerata come un mero atto di natura legale-amministrativa, ma va inteso come "un processo continuo, modulato sulla persona, al fine di renderla partecipe ed edotta sulla scelta di salute in gioco". Inoltre sono stati condivisi i principali snodi per una buona pratica informativa nello screening neonatale con particolare riferimento allo SNE, attraverso la definizione:

- dei principali attori in gioco nel processo di screening;
- dei fattori determinati per la qualità dell'informazione;
- dei differenti livelli informativi, dall'informazione pubblica a quella dedicata;
- dei requisiti minimi da tenere in considerazione nel rilascio dell'informativa sullo screening neonatale ai soggetti esercenti la potestà genitoriale sul neonato.

Come ultimo step progettuale il CNMR ha curato la realizzazione di strumenti utili alla formazione degli operatori sanitari e informazione alla popolazione sullo SNE. In particolare CNMR sta finalizzando un opuscolo informativo sullo SNE e ha organizzato un corso di

formazione a distanza per l'aggiornamento professionale degli operatori sanitari. Quest'ultima attività è ampiamente descritta nel capitolo sulla formazione di questo stesso rapporto.

Conclusioni

Nell'ambito dei programmi e delle azioni intraprese in sanità pubblica, la prevenzione primaria delle MC e secondaria delle MMC rappresentano i paradigmi della prevenzione delle MR in cui è fondamentale far confluire tre obiettivi principali:

1. migliorare l'esperienza e la consapevolezza delle persone con malattia rara e degli operatori sanitari anche nei confronti delle opportunità offerte dalla prevenzione;
2. migliorare gli esiti clinici e riabilitativi di quelle patologie che pur non evitabili (perché su base ereditaria) possono trovare benefici non trascurabile da una diagnosi precoce;
3. considerare le valutazioni di costo/beneficio sul sistema sanità che discendono da interventi di prevenzione.

Tali obiettivi possono essere perseguiti e realizzati non senza difficoltà nell'ambito delle MR. Le maggiori complessità sono tuttavia legate allo sviluppo e alla possibilità di accesso a nuove terapie, alla produzione di conoscenze che chiariscano la causa e la storia naturale delle malattie, e alla realizzazione di modelli di ricerca di alta qualità che supportino in maniera efficace e appropriata i bisogni diagnostici, assistenziali e di cura delle persone con MR.

Ogni programma di prevenzione dovrebbe essere pilotato e realizzato da un sistema di prevenzione composto da una rete di soggetti (Ministero, Enti di Ricerca, Regioni, rete sanitaria locale) con diversi livelli di responsabilità, di competenze e di funzioni di riferimento, che agiscano tra loro in modo armonico e coordinato.

In questo contesto sarebbe opportuno riservare ad un ente centrale, non coinvolto nella erogazione dei servizi, quale il CNMR e l'ISS, oltre al ruolo di coordinamento e armonizzazione di queste azioni di prevenzione, anche la conduzione del monitoraggio di impatto/efficacia che queste azioni hanno in termini di salute pubblica.

Bibliografia

- AIFA, 2004. Acido folico. Prove di efficacia e considerazioni utili per la riduzione del rischio di malformazioni congenite. Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti Bollettino d'informazione sui farmaci 2004; 11 (2): 66-75.
- Antonozzi I *et al.*, 2008. SISMMME SISN – Linee guida per lo screening neonatale esteso e la conferma diagnostica 2008.
- Burgard P, Rupp K, Lindner M, Haege G, Rigter T, Weinreich SS, Loeber JG, Taruscio D, Vittozzi L, Cornel MC, Hoffmann GF, 2012. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2. From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance. *J Inher Metab Dis.* 2012 Jul;35(4):613-25.
- Carbone P, Sanseverino A, Granata O, Polizzi A, Taruscio D 2013. Lo screening neonatale esteso: un modello operativo per la prevenzione delle malattie metaboliche congenite (MMC). *Not Ist Super Sanità* 2013;26(5, Suppl. 1):6-9.
- Cerone R, Caruso U, Cassanello M, Corbetta C, 2014. Rapporto tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia anno 2013. Genova: SIMMESN, 2014.
- Corbetta C, 2009. Le nuove frontiere dello screening neonatale: l'era della "tandem mass" *Biochimica clinica.* 2009 33(3):205-212.

- Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Burgard P, Hoffmann GF, Lindner M, Gerard Loeber J, Rupp K, Taruscio D, Vittozzi L, 2014. A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: an Expert Opinion Document. *Eur J Hum Genet.* 2014 Jan;22(1):12-7.
- Dolk H, 2009. What is the “primary” prevention of congenital anomalies? *Lancet.* 2009 Aug 1; 374(9687): 378.
- EFSA, 2009. ESCO report prepared by the EFSA Scientific Cooperation Working Group on Analysis of Risks and Benefits of Fortification of Food with Folic Acid.
- Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D (Ed), 2013. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; (Rapporti ISTISAN 13/28)
- Italia, 1992. Legge 05 febbraio 1992, n. 104 Legge-quadro per l’assistenza, l’integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale*, n. 39 del 17 febbraio 1992.
- Italia, 1999. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) 9 luglio 1999. Atto di indirizzo e coordinamento alle regioni e alle province autonome di Trento e Bolzano in materia di accertamenti utili alla diagnosi precoce delle malformazioni e di obbligatorietà del controllo per l’individuazione e il tempestivo trattamento dell’ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale*, n.170 del 22 luglio 1999;
- Italia, 2013. LEGGE 27 dicembre 2013, n. 147 - “Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato”, art. 1, comma 229 - GU Serie Generale n.302 del 27-12-2013 - Suppl. Ordinario n. 87
- Italia, 2014. Accordo sancito tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano sul documento “Piano nazionale per le malattie rare (PNMR)”. Rep. Atti n. 140/CSR del 16 ottobre 2014.
- Kodra Y, Ferrari L, Taruscio D, Gruppo di lavoro registri regionali e interregionali (Ed.). Il Registro Nazionale e i Registri Regionali/interregionali delle malattie rare. Rapporto anno 2014. Roma: Istituto Superiore di Sanità; In corso di pubblicazione nella serie Rapporti ISTISAN.
- Lauria L, Andrezzi S (Ed), 2011. Percorso nascita e immigrazione in Italia: le indagini del 2009. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Rapporti ISTISAN 11/12).
- Leonardi M (Ed), 2008. Libro bianco sull’invalidità civile in Italia. Uno studio nelle Regioni del Nord e del Centro. Milano: Franco Angeli Editore; 2008.
- Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Rupp K, Hoffmann GF, Vittozzi L, 2012. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inher Metab Dis.* 2012 Jul;35(4):603-11.
- Mastroiacovo P, 1990. Difetti congeniti e sindromi malformative. Milano: McGraw-Hill Libri Italia, 1990.
- Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR *et al.* 1990. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis* 1990;13:321-4.
- Ministero della Salute, 1999. Rapporto del gruppo di lavoro per le malformazioni congenite all’On.le Ministro della Sanità istituito con DM 29 aprile 1998.
- Ministero della Salute, 2014. Direzione generale della digitalizzazione del sistema informativo sanitario e della statistica. Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2012-2013 (RSSP). Roma: Ministero della Salute; 2014.
- Pierini A, Bianchi F, Salerno P, Taruscio D (Ed.), 2006. Registro Nazionale Malattie Rare: malformazioni congenite e acido folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporti ISTISAN 06/34).

- Posada de la Paz M, Groft S C (Ed.). 2010. Rare Diseases Epidemiology. In: Field MJ, Boat TF (Ed.) *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 686, Springer Dordrecht Heidelberg London New York 2010. 542 pages based on the print edition (ISBN 9789048194841).
- Salerno P, Bianchi F, Pierini A, Baldi F, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D, 2008. Folic acid and congenital malformation: scientific evidence and public health strategies. *Annali di Igiene*. 2008 Nov-Dec; 20(6):519-30. Review. Italian).
- Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G., 2002. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatol* 2002; 7 (1): 3-15.
- Schulze A, Lindner M, Kohmuller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF, 2003. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization tandem mass spectrometry: results, outcome and implications. *Pediatrics* 2003; 111: 1399-1406.
- Smith M, 2009. L'assistenza al bambino con malattia metabolica congenita. *Giornale Italiano di Scienze Infermieristiche Pediatriche*; 2009. 1: 12-17.
- Taruscio D, Arriola L, Baldi F, Barisic I, Bermejo-Sánchez E, Bianchi F, Calzolari E, Carbone P, Curran R, Garne E, Gatt M, Latos-Bieleńska A, Khoshnood B, Irgens L, Mantovani A, Martínez-Frías ML, Neville A, Reißmann A, Ruggeri S, Wellesley D, Dolk H., 2014. European recommendations for primary prevention of congenital anomalies: a joined effort of EUROCAT and EUROPLAN projects to facilitate inclusion of this topic in the National Rare Disease Plans. *Public Health Genomics*. 2014;17(2):115-23.
- Taruscio D, 2004. Folic Acid: from Research to Public Health Practice. Roma: Istituto Superiore di Sanità. 2004. (Rapporti ISTISAN 04/26).
- Taruscio D, Carbone P, Granata O, Baldi F, Mantovani A, 2011. Folic acid and primary prevention of birth defects. *Biofactors*. 2011 Jul-Aug; 37(4): 280-4.
- Taruscio D, Mantovani A, Carbone P, Barisic I, Bianchi F, Garne E, Nelen V, Neville AJ, Wellesley D, Dolk H, 2015.H. Primary prevention of congenital anomalies: recommendable, feasible and achievable. *Public Health Genomics*. 2015;18(3):184-91.
- Unione Europea, 2009. Raccomandazione del Consiglio dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare, 2009/C 151/02.
- Vittozzi L, Taruscio D, Lo screening neonatale in Europa. Risultati di uno studio commissionato dall'unione europea. *Not Ist Super Sanità* 2012;25(3 Suppl. 2):19-22.
- Wigle DT, Arbuckle TE, Turner MC, Bérubé A, Yang Q, Liu S, Krewski D, 2008. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008;11(5-6):373-517.
- Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. Public Health Papers n. 34 (1968). WHO, Geneva. Disponibile all'indirizzo: http://whqlibdoc.who.int/php/who_php_34.pdf; ultimo accesso: 5 maggio 2015.

**Attività finalizzate alla regolamentazione
dei farmaci orfani**

VALUTAZIONE E CONSULENZA SUI FARMACI ORFANI

Claudio Frank, Armando Magrelli, Paola Torrerì, Domenica Taruscio
 Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Attività svolte presso l'Agencia europea per i medicinali

Lo sviluppo di prodotti farmaceutici innovativi ed efficaci per la diagnosi e il trattamento delle malattie rare trova spesso diversi ostacoli, quali le limitate conoscenze sulla storia naturale delle diverse patologie, le difficoltà nell'effettuare sperimentazioni cliniche a causa del limitato numero di pazienti affetti da una specifica malattia e il limitato interesse degli sponsor per le scarse opportunità di mercato. Per questa ragione in molte parti del mondo, anche nell'UE, sono previsti incentivi e altre facilitazioni per agevolare lo sviluppo e la commercializzazione di mezzi diagnostici e curativi per le malattie rare. In Europa il regolamento europeo concernente i medicinali orfani per le malattie rare ha definito una serie di criteri volti a facilitare lo sviluppo di farmaci per le malattie rare (Unione Europea, 1999). Il regolamento europeo istituisce una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano e offre incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani. Il regolamento inoltre istituisce presso l'Agencia Europea per i medicinali (*European Medicines Agency*, EMA), il comitato per i medicinali orfani (COMP). Il Comitato è responsabile della valutazione delle domande di assegnazione presentate da sponsor che intendono sviluppare farmaci per malattie rare, i cosiddetti "orfani". Il COMP ha anche il compito di fornire consulenza alla Commissione europea sulla creazione e lo sviluppo di una politica di medicinali orfani nell'Unione europea, e assiste la Commissione nell'elaborazione di linee guida e discussioni internazionali su questioni relative ai medicinali orfani. I membri COMP sono nominati dagli Stati Membri, e sono scelti sulla forza delle loro qualifiche e competenze in merito alla valutazione dei medicinali. È molto importante evidenziare il fatto che la designazione di un medicinale da parte del COMP non costituisce un'autorizzazione all'immissione in commercio. La valutazione delle domande per autorizzazioni all'immissione in commercio viene eseguita dal comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP). Come indicato nel regolamento UE, i pazienti affetti da malattie rare "meritano la stessa qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali non orfani". Le procedure e iniziative relative ai farmaci orfani adottate nelle regioni italiane, in Italia e nell'Unione Europea sono state descritte in un articolo, che ne discute anche gli aspetti problematici (Taruscio *et al.*, 2011).

Dal 2000, anno di entrata in vigore della legislazione per lo sviluppo di farmaci per le malattie rare, sono stati autorizzati 100 medicinali "Orfani". A tale riguardo in Italia al dicembre 2014 erano disponibili con Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) 63 farmaci orfani (Tabella 1), su 81 autorizzati; dei restanti farmaci autorizzati a livello europeo alcuni sono in discussione per la rimborsabilità, per altri ancora non è stata presentata domanda all'autorità competente. Infine 5 farmaci orfani sono stati erogati attraverso la legge 648/96 e il fondo AIFA del 5%.

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) ha partecipato al COMP con propri esperti dal 2001 al 2009 e dal 2012 ad oggi (EMA, 2015). In questo periodo, gli esperti del CNMR hanno contribuito alla valutazione di oltre 100 potenziali farmaci orfani. Inoltre, questi hanno svolto circa 50 procedure di Assistenza al Protocollo per lo sviluppo di nuovi farmaci orfani nell'ambito di attività di "Protocol Assistance" del SAWP (Scientific Advice Working Party) dell'EMA (EMA, 2012).

Tabella 1. Elenco dei Farmaci Orfani disponibili con AIC in Italia*

AIC	Specialità medicinale	Fascia PTN	Principio attivo
42448011	Adcetris	H	brentuximab vedotin
35891011	Aldurazyme	H	laronidasi
34701019	Ammonaps	A	sodio fenilbutirrato
39826019	Arzerra	H	ofatumumab
38116012	Atriance	H	nelarabina
33535042	Benefix	A	nonacog alfa
34483014	Beromun	H	tasonermina
42735011	Bosulif	H	bosutinib
36326027	Busilvex	H	busulfano
35983016	Carbaglu	A	acido carglumico
34088017	Cerezyme	H	imiglucerasi
37797014	Cystadane	A	betaina
33314016	Cystagon	A	mercaptamina bitartrato
42634016	Dacogen	H	decitabina
36885010	Duodopa	H	levodopa/carbidopa
39403011	Elaprase	H	idursulfasi
41271014	Esbriet	H	pirfenidone
37409012	Evoltra	H	clofarabina
37421017	Exjade	A	deferasirox
35275015	Fabrazyme	H	agalsidasi beta
38631014	Firazyr	H	icatibant acetate
42853010	Iclusig	H	ponatinib
38095016	Increlex	H	mecasermina
38217016	Inovelon	A	rufinamide
38922011	Kuvan	A	sapropterina
38237020	Litak	H	cladribina
36560011	Lysodren	A	mitotano
39549011	Mepact	H	mifamurtide
39587011	Mozobil	H	plerixafor
37174012	Myozyme	H	alglucosidasi acida
37173010	Naglazyme	H	galsulfase
37154010	Nexavar	H	sorafenib tosilato
34543013	Normosang	H	emina
39002011	Nplate	H	romiplostim
43174022	Opsumit	A	macitentan
36870018	Orfadin	A	nitisinone
42487013	Plenadren	H	idrocortisone
37310012	Prialt	H	ziconotide
33111016	Quadramet	H	samaro 153sm lexidronam pentasodico
37057015	Remodulin	H	treprostinil sodio
35373012	Replagal	H	agalsidasi alfa
36982015	Revatio	A	sildenafil
38016010	Revlimid	H	lenalidomide
42032019	Signifor	A	pasireotide
43332016	Sirturo	H	tubercolina ppd
38083010	Soliris	H	eculizumab
35726013	Somavert	A	pegvisomant
37400013	Sprycel	H	dasatinib
38328011	Tasigna	H	nilotinib
39801016	Tepadina	H	tiotepa
38572018	Thalidomide celgene	H	thalidomide
38327019	Torisel	H	temsirolimus
35609027	Tracleer	A	bosentan
36019014	Ventavis	A	iloprost sale di trometamolo

segue

continua

AIC	Specialità medicinale	Fascia PTN	Principio attivo
38996017	Vidaza	H	azacitidina
38528028	Volibris	A	ambrisentan
40424018	Vpriv	H	velaglurecasi alfa
41663016	Vyndaqel	H	tafamidis
36694014	Wilzin	A	zinco acetato
36745014	Xagrid	A	anagrelide cloridrato
38165015	Yondelis	H	trabectedina
35798014	Zavesca	A	miglustat

*fonte: AIFA, Elenco dei medicinali orfani di classe A e H - aggiornato al 31.12.2014

Registri di monitoraggio

Nelle malattie rare vi è una ridotta possibilità di effettuare trial clinici, pertanto è particolarmente importante monitorare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci orfani una volta immessi sul mercato. Inoltre, per alcuni farmaci utilizzati per altre malattie, può essere presunta una sua efficacia per una malattia rara, anche se non indicata nell'indicazioni di uso. Diverse disposizioni generali sono state emesse in Italia, che sono di particolare vantaggio per i pazienti affetti da patologie rare. La legge 648/96 permette, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, l'uso di farmaci in commercio all'estero, o autorizzati per altre indicazioni e anche a farmaci non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica. Legge 648/96 garantisce che i pazienti con malattie rare possano avere l'accesso anticipato ai trattamenti per condizioni senza alternative terapeutiche. Secondo questa legge, gli operatori sanitari, le associazioni di pazienti o i cittadini possono richiedere l'accesso precoce ai farmaci disponibili sul mercato europeo presentando una richiesta scritta presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con un elenco di prove di efficacia disponibili nella letteratura scientifica. La richiesta viene poi discussa dalla Commissione Tecnico Scientifico (CTS) dell'AIFA e, se ritenuto opportuno, approvata per uso clinico. Così, il farmaco diventa disponibile per i pazienti con criteri di inclusione ed esclusione stabiliti dall'AIFA. Inoltre, il farmaco è sottoposto ad un programma di sorveglianza. Pertanto, tali impieghi devono essere autorizzati da un comitato scientifico e devono essere riportati in un elenco che viene periodicamente aggiornato. L'uso off-label di un farmaco, sui costi del Servizio Sanitario Nazionale, può essere deciso anche da un medico, come previsto dall'art. 3, comma 2 del DL 23/1998, a condizione che si decida su base nominativa, che l'uso sia supportato da documentazione di prove e/o risultati pubblicati a livello internazionale su riviste di rilievo internazionale e che non vi siano trattamenti alternativi possibili. Infine, un farmaco che non è autorizzato, ma sia soggetto a sperimentazione di fase II o III per la stessa indicazione terapeutica, e riguardo al quale sembri probabile una valutazione favorevole di efficacia e sicurezza, può essere prescritto a uno o più pazienti a carico dell'azienda produttrice.

L'appropriatezza prescrittiva è uno degli elementi fondamentali dei Registri di Monitoraggio, e il principale motivo per cui sono stati concepiti; altri strumenti per monitorare l'appropriatezza e orientare le prescrizioni sono i Piani Terapeutici e le Note AIFA. In molti casi il controllo avviene integrando i diversi sistemi. I Registri non sono quindi l'unico mezzo, ma senz'altro il più completo e il più innovativo. Il secondo valore fondante dei Registri di monitoraggio è dato dall'applicazione di accordi negoziali di natura economica tra l'AIFA e l'Azienda farmaceutica, al fine di consentire una efficiente valutazione del rischio-beneficio di un medicinale con quella del costo-efficacia.

Il CNMR ha contribuito attivamente allo sviluppo e gestione delle prime fasi del Registro Nazionale Farmaci Orfani con l'intento di fornire uno strumento per monitorare l'appropriatezza d'uso dei farmaci orfani immessi in commercio considerando le limitate informazioni sulle modalità di somministrazione di tali farmaci. Inoltre il Registro sulla EPN, che viene descritto nella sezione Ricerca di questo rapporto, ha anche obiettivi relativi alla valutazione di efficacia di un farmaco orfano (Eculizumab).

Bibliografia

- EMA (2012): Mandate, objectives and rules of procedure of the Scientific Advice Working Party
Disponibile all'indirizzo:
(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/02/WC500073585.pdf)
(ultimo accesso: 08.05.2015).
- EMA (2015): Membri del Comitato per i Medicinali Orfani COMP (aggiornato al 08.05.2015)
(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/2010/02/people_listing_000005.jsp&mid=WC0b01ac0580028e76)
- Taruscio D, Capozzoli F, Frank C. Rare diseases and orphan drugs. Ann Ist Super Sanità. 2011, Vol. 47, No. 1: 83-93.
- Unione Europea (1999): Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani. Disponibile all'indirizzo: (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX:32000R0141>)

Informazione ed empowerment

INFORMAZIONE E MALATTIE RARE

Agata Polizzi, Marta De Santis, Amalia Egle Gentile, Antonella Sanseverino, Nadia Aioub, Rosilde Di Pirchio, Fabiola Gnessi, Gianluca Ferrari, Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

L'informazione sulle malattie rare ha progressivamente assunto un ruolo centrale nei programmi e azioni di salute pubblica. Strumento di trasferimento di adeguate conoscenze, l'informazione svolge una funzione essenziale nell'accrescere la consapevolezza e sensibilizzare i cittadini sui temi più attuali riguardanti le malattie rare, come lo stato della ricerca, la sperimentazione farmacologica, nuovi strumenti diagnostici e di prevenzione (Polizzi *et al.*, 2014). L'informazione si pone oggi come strumento esplicativo e interpretativo di questioni e tematiche che gravano sulla complessità delle malattie rare, oltre che fungere da stimolo per l'integrazione tra i diversi livelli dei servizi di cura, i bisogni delle persone con patologie rare, le organizzazioni di pazienti dedicate, i medici specialisti, gli altri professionisti sanitari e sociali, i centri clinici di riferimento, i centri di ricerca e le industrie farmaceutiche (Westberg & Miller, 1999; Forman *et al.*, 2012). Gran parte delle persone affette da malattia rara incontra notevoli difficoltà nella ricerca della diagnosi, nell'ottimizzazione delle cure e nel miglioramento della qualità di vita (Federico, 2013; Rahi *et al.*, 2004). Un'informazione chiara, trasparente e tempestiva può essere in tale senso efficace e determinante nella gestione e nella risoluzione dei loro bisogni (Tomes, 2007).

È negli opportuni ambiti legislativi di riferimento per le malattie rare, per quanto, ad esempio, esplicitamente previsto nel decreto 279/2001 “Regolamento di istituzione della Rete Nazionale Malattie Rare”, e annunciato nel nuovo Piano Sanitario Nazionale 2013-2016, che l'informazione è promossa come strumento di conoscenza e condivisione a supporto delle persone con malattia rara. La Comunità europea è costantemente impegnata nella promozione di azioni per accrescere le conoscenze, sviluppare e diffondere informazione tra persone con malattie rare e operatori sanitari.

Su tali considerazioni e in tale direzione si muove l'impegno del Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) (Taruscio, 2013). Tra gli strumenti di informazione che il CNMR mette quotidianamente a disposizione dei cittadini e degli operatori sanitari, vi sono diverse attività editoriali, social networks, il sito web e un servizio di helpline dedicata a cui è rivolto in larga parte il presente capitolo.

Telefono Verde Malattie Rare

Il Telefono Verde Malattie Rare (TVMR), helpline dedicata alle malattie rare, è stata istituita nel Febbraio 2008, in occasione della I Giornata di Sensibilizzazione delle Malattia Rare, ha da allora avuto una rilevanza sempre maggiore nell'ambito dei servizi e delle attività di informazione sulle malattie rare realizzati dal CNMR nel contesto nazionale e internazionale, ottenendo crescente interesse e considerazione da parte delle Istituzioni e dell'intera collettività. Progettato e realizzato dall'urgente necessità di fornire informazioni e orientare su temi d'interesse comune alle malattie rare, il TVMR rappresenta nello stesso tempo una fonte di informazioni centralizzate in ambito nazionale, soprattutto secondo quanto previsto dal DM 279/2001 “Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione al

costo della partecipazione delle relative prestazioni sanitarie”. In aggiunta, il TVMR trova nella situazione attuale piena espressione e motivazione nel supporto che il Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 dà al potenziamento e sostegno delle diverse fonti informative istituzionali esistenti nonché alla promozione del loro impiego. Il TVMR è stato espressamente creato per offrire contenuti e strumenti che promuovano le conoscenze, le buone pratiche e i processi di empowerment riguardanti le malattie rare attraverso un supporto specialistico personalizzato trimodale: telefonico, online e documentale fornito all’utente dagli operatori del servizio. Tra gli obiettivi principali del TVMR vi sono: rappresentare una fonte istituzionale di informazioni centralizzate in ambito nazionale, incoraggiare a fare buon uso dell’informazione, orientare il pubblico, promuovere l’accesso ai servizi nazionali favorendone la conoscenza, sostenere processi di semplificazione delle procedure in ambito sociale e dei diritti esigibili, migliorare la visibilità e conoscenze sulle malattie rare, rafforzarne il pubblico riconoscimento e valore sociale, sviluppare e migliorare le metodologie per lo scambio internazionale delle informazioni sulle malattie rare.

Il TVMR è al servizio di cittadini, operatori sanitari, enti pubblici e collettività in genere: tra le ragioni che ne favoriscono l’impiego in ambito nazionale, si riconosce l’accesso facile e immediato, il ricorso a standard organizzativi e metodologici di riferimento internazionali, la presenza di operatori professionali specializzati nelle attività di front office e back office, il riferimento a più fonti d’informazione, la gestione della richiesta adeguata all’utente, la flessibilità dello strumento che incontra i differenti bisogni di chi ne fa richiesta. Il servizio, che risponde al numero verde 800.89.69.49, è anonimo e gratuito, dispone di linee telefoniche attive dal lunedì al venerdì, dalle 9:00 alle 13:00. Le richieste giungono prevalentemente tramite telefono, tuttavia è possibile contattare il servizio anche via e-mail (tvmr@iss.it), fax e posta ordinaria.

Le attività del TVMR sono condotte da un’equipe di ricercatori che accolgono le richieste degli utenti, fornendo informazioni e orientando su temi di interesse comune alle malattie rare, non fornendo tuttavia alcuna indicazione diagnostica, terapeutica o prognostica su specifici casi o patologie. L’equipe del TVMR è composta da psicologici e medici specialisti, consentendo di coprire in maniera adeguata i campi di richiesta del cittadino. Gli specialisti psicologici del TVMR impegnati nell’attività di front-office operano secondo principi e tecniche del counselling telefonico. Tale processo, attraverso l’ascolto attivo e personalizzato, aiuta la persona a prendere decisioni autonome e consapevoli nell’ambito delle malattie rare, promuovendone al contempo l’empowerment. Oltre che fornire informazioni aggiornate e personalizzate, l’intervento di counselling è finalizzato a: i) favorire, attraverso l’interazione telefonica, l’individuazione del reale problema da parte dell’utente, promuovendo e attivando le risorse della persona per poterlo affrontare e ii) supportare la persona in difficoltà, focalizzando insieme un obiettivo utile al superamento del disagio e facilitandola nell’attuazione di modifiche comportamentali e decisionali atte ad affrontare, in modo autonomo e consapevole, il problema che sta vivendo. Il TVMR utilizza un sistema informatico, progettato e realizzato ad hoc, che consente la ricerca online delle informazioni richieste nonché l’inserimento dei dati, raccolti all’interno di una cartella online che si compone di due parti: una dedicata alle caratteristiche della richiesta (data, tipo, durata e operatore); l’altra con le informazioni legata all’utente e alle sue necessità. Ad ogni richiesta viene fornito un numero progressivo come codice identificativo, ciò è utile agli operatori per identificare la richiesta per elaborazioni successive e all’utente per evitare di fornire nuovamente i propri dati in occasione di successivi eventuali ricontatti. La parte della cartella che riguarda l’utente contiene i dati anagrafici, l’oggetto della richiesta, la malattia rara in esame, la modalità con cui si desidera avere la risposta, un link ad associazioni, centri clinici e esenzioni. È presente, inoltre, un campo libero testuale dove l’operatore può inserire e annotare i dati emersi dalla conversazione telefonica, utili alla elaborazione della

successiva risposta. Le informazioni fornite riguardano differenti linee tematiche: dall'area socio-assistenziale e sanitaria con riferimento alla normativa vigente, e cioè al DM 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare", e al DM 329/1999 "Regolamento recante norme di individuazione delle malattie croniche e invalidanti", e alle delibere regionali per l'istituzione dei presidi ospedalieri di diagnosi e cura per le malattie rare, a informazioni clinico-epidemiologiche supportate da una ampia letteratura scientifica secondo il criterio della evidence-based medicine e in considerazione di opinioni di esperti. Vengono altresì fornite informazioni riguardanti lo stato della ricerca (es. test genetici di conferma diagnostica, etc) e sperimentazioni cliniche presenti sul territorio nazionale e internazionale.

Il TVMR è impegnato anche a sostenere interventi di prevenzione primaria e secondaria rivolti alla popolazione generale per la promozione di conoscenza e consapevolezza su specifiche tematiche. Tra queste, l'assunzione di acido folico nella prevenzione di alcune malformazioni congenite del sistema nervoso e lo Screening Neonatale Esteso per le malattie metaboliche congenite che consente di individuare al momento della nascita diverse condizioni metaboliche congenite prima che queste possano manifestarsi, così da evitare al bambino danni irreversibili.

L'attività professionale è sostenuta da una costante attività di studio e ricerca finalizzata alla definizione dei bisogni, all'elaborazione di materiale informativo e scientifico, alla creazione di un'apposita banca dati, all'aggiornamento del database dei presidi ospedalieri della rete e di quello delle associazioni, alla creazione e mantenimento di una rete nazionale di collaborazioni e al monitoraggio della normativa di riferimento.

Dati relativi all'attività del TVMR

Dal 10 marzo 2008 al 30 aprile 2015, il TVMR ha ricevuto 19920 richieste di informazioni, pervenute nella stragrande maggioranza dei casi tramite telefono. Le richieste di informazioni sono trattate direttamente dallo psicologo in modo anonimo; qualora non sia possibile fornire al cittadino una risposta immediata, o qualora la domanda necessiti di ricerche o competenze aggiuntive specifiche, lo psicologo si avvale della consulenza medica, per poi evadere la richiesta in un secondo momento, attraverso la modalità indicate dall'utente stesso (telefono, e-mail e posta ordinaria) e previo consenso al trattamento dei propri dati personali, ai sensi dell'art. 13 DL.vo 30 giugno 2003 n. 196. A contattare il TVMR sono state prevalentemente le donne (68%) (Figura 1).

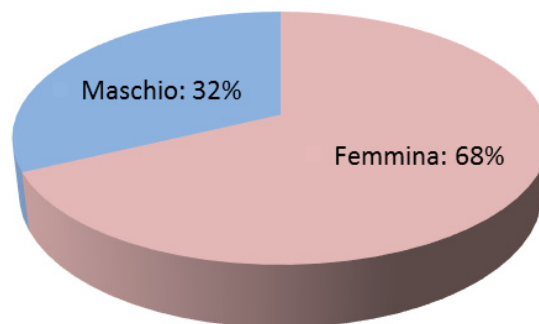


Figura 1. Distribuzione delle richieste per sesso dell'utente

L'età dell'utente, suddivisa in classi di età, è così rappresentata: 41-50 anni (27,99%); 31-40 anni (23,14%); 51-60 anni (21,3%) (Figura 2).

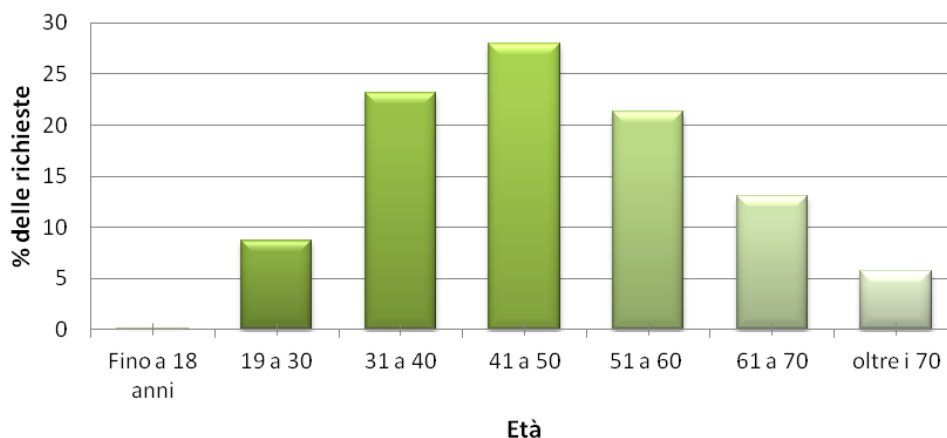


Figura 2. Distribuzione delle richieste per classi di età dell'utente

Il dato non è disponibile nel 44,17% dei casi. Circa il 30% delle richieste concerne pazienti in età pediatrica. Le richieste riguardano soprattutto malattie rare non presenti nell'Allegato 1 del DM 279/2001. Per quanto riguarda la distribuzione delle richieste per area geografica, si rileva che il 34% proviene dal Nord Italia; il 29% dal Centro; dal Sud e dalle Isole proviene invece il 25% e l'12% rispettivamente (Figura 3), lo 0,14% proviene dall'estero.

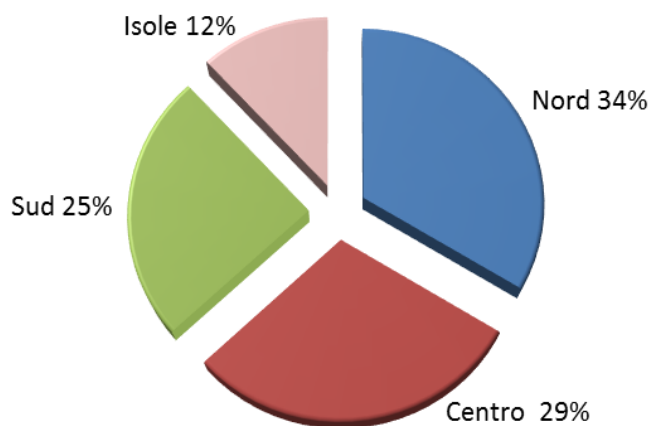


Figura 3. Distribuzione delle richieste per area geografica di residenza dell'utente

Il dato non è valutabile nel 5,6% dei casi. Dall'analisi della distribuzione di frequenza della tipologia di utente che si è rivolto al servizio, si evidenzia che il 47,04% è rappresentato da pazienti; il 35,55% da familiari; il 9,06% è costituito da operatori sanitari; il 2,18% da amici e l'1,44% da associazioni dedicate. Varie tipologie di utenti rappresentano nell'insieme il 2,25%, a questi seguono con percentuali minori, tra gli altri, gli operatori sociali (0,38%) e gli organi istituzionali (0,67%) (Figura 4).

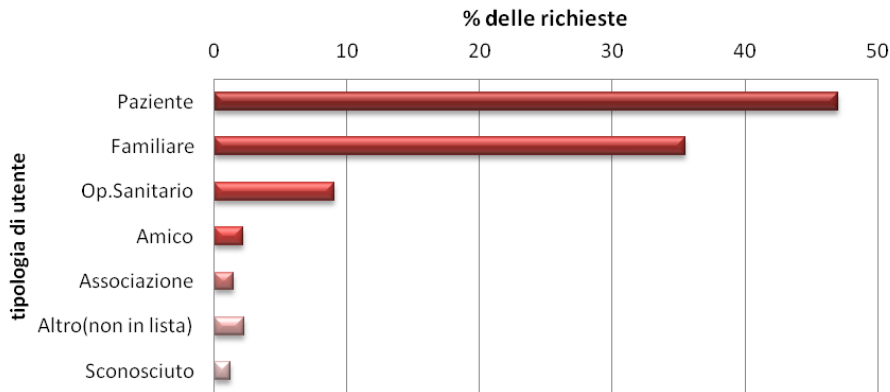


Figura 4. Distribuzione delle richieste per tipologia di utente

In relazione alle richieste pervenute, sono state individuate 4 aree tematiche, distinte come riportato in Figura 5, in: 1) area socio-assistenziale, 2) area dell'assistenza sanitaria, 3) area clinico-epidemiologica, 4) area ricerca e sperimentazioni. Si noti, tuttavia, che per una singola richiesta è possibile attribuire più aree tematiche.

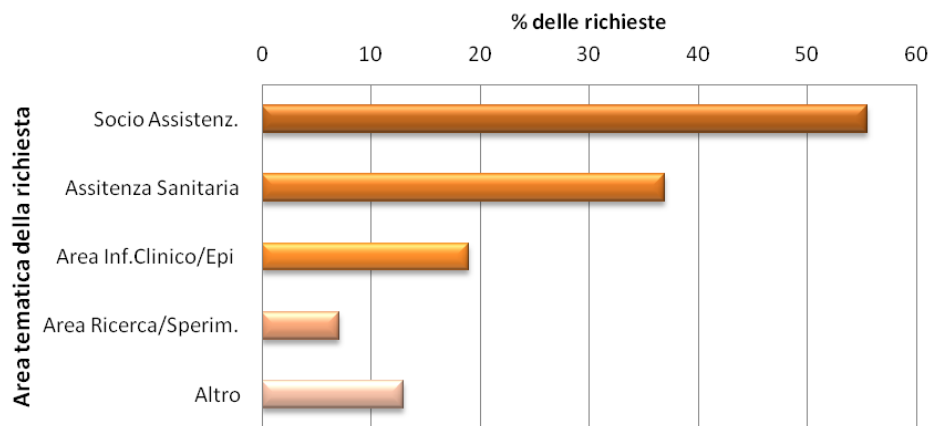


Figura 5. Distribuzione delle richieste per area tematica

Come illustrato in Figura 5, le richieste più frequenti riguardano l'area socio-assistenziale (55,51%), l'area dell'assistenza sanitaria nel 36,92% e l'area clinico-epidemiologica nel 18,96%. Nel 7,13% dei casi, le richieste sono inerenti all'area ricerca e sperimentazioni. Considerando le sottocategorie di cui ciascuna area è composta (Tabella 1), tra i dati più interessanti si osserva che: per l'area socio-assistenziale, il 39,86% ha chiesto chiarimenti sulla possibilità d'esenzione per una specifica patologia, mentre per l'area assistenziale, il 35,85 % dei casi è rivolto alla richiesta di centri clinici specializzati per una data malattia rara. Per l'area clinico-epidemiologica, gli utenti si sono rivolti al TVMR per informazioni cliniche nel 14,43% dei casi. Per l'area ricerca-sperimentazioni, il 4,61% delle richieste ha riguardato i trial clinici. Come dato aggiuntivo, si osserva che l'1,37% delle richieste riguardano malattie oncologiche prevalentemente rare. Una percentuale di richieste pari al 5,33% si riferisce, invece, a malattie o quadri clinici senza diagnosi.

Tabella 1. Aree tematiche e sottocategorie di riferimento relative alle richieste pervenute al TVMR

Area socio-assistenziale	Area assistenza sanitaria	Area informazioni clinico-epidemiologiche	Area ricerca-sperimentazioni
Esenzione	Presidi specializzati	Informazioni cliniche	Trial clinici
Procedure amministrative o legali	Migrazione sanitaria	Informazioni generali sulle malattie rare	Ricerca
Associazioni		Letteratura scientifica	Farmaci orfani
Invalidità			
Segnalazione o denuncia			
Sostegno psicologico			

Psicologi e medici del TVMR sono impegnati nel selezionare, filtrare e organizzare le informazioni per l'utente. I primi intervengono prevalentemente ma non esclusivamente nei processi di accoglienza, gestione ed elaborazione delle richieste, i secondi nelle attività di elaborazione richieste e produzione di documentazione scientifica. Tutti gli operatori lavorano in stretto contatto professionale con le strutture coinvolte nella rete nazionale malattie rare, ricevendo e connettendo le informazioni provenienti dai diversi settori attraverso la rete dei referenti, mettendole quindi a disposizione dei cittadini e assicurando il loro diritto ad essere informati in modo chiaro, tempestivo e accessibile. Nell'insieme, i dati ottenuti evidenziano che un buon numero di persone ricorrono in Italia al TVMR, desiderando di rimanere in anonimato nell'esprimere i propri bisogni informativi, strumento interattivo privilegiato è il telefono. Le richieste concernono principalmente i centri clinici specializzati e la possibilità d'esenzione. Il gruppo delle malattie senza diagnosi – distinte a loro volta in malattie "senza diagnosi" e "sospetto clinico di malattia rara" raggiungono nel complesso una percentuale pari al 5,33%. Tale valore risulta compreso nell'intervallo del 5-15% riportato per le malattie "senza diagnosi" da altre helpline regionali e internazionali. Il dato è estremamente importante e ulteriormente conferma come la difficoltà diagnostica sia ancora oggi un elemento distintivo per le malattie rare (Gahl, 2011). I risultati dell'attività del TVMR possono fungere da strumento di analisi dei bisogni e pianificazione di interventi efficaci in ambito sanitario e sociale che rispondano alle reali esigenze delle persone con malattie rare. Inoltre, informazioni tempestive, opportune e puntuali sulle malattie rare, quali un pronto orientamento verso il giusto centro clinico, accrescono le possibilità di diagnosi per i casi che sono ancora "senza diagnosi" e riducono il ritardo diagnostico ritenuto ancora oggi un problema di enorme rilievo per le malattie rare.

Contatto con i cittadini: il counselling telefonico

Le malattie rare, pur nella loro specificità, richiedono, nel complesso, interventi caratterizzati dall'attivazione di processi comunicativi integrati tra le persone con malattia rara e loro familiari, le Associazioni di pazienti e le diverse Istituzioni. La formulazione del sospetto diagnostico, la comunicazione della diagnosi, i percorsi assistenziali, la costruzione di un piano terapeutico, la gestione di situazioni di crisi, l'accettazione e l'adattamento funzionale alla patologia rappresentano alcuni aspetti con i quali le persone coinvolte devono necessariamente confrontarsi. Nell'ambito di tale complessità, l'attenzione alla dimensione comunicativo - relazionale è fondamentale sia per garantire la circolarità dell'informazione e la collaborazione integrata all'interno della rete, sia per realizzare interventi centrati sulle esigenze di ogni singolo individuo e della sua famiglia.

In tale ottica, il TVMR ha colto la necessità di porre attenzione agli aspetti e alle modalità comunicative, dedicando a tali tematiche ampio spazio nell'ambito delle proprie attività allo scopo di dare risposte al senso di solitudine e disorientamento che spesso caratterizza il panorama delle patologie rare. Gli operatori con competenze specifiche hanno sviluppato sin dall'inizio questa importante attività attraverso la metodologia del counselling telefonico, già largamente consolidata nell'ambito di servizi di helpline istituzionali quale il Telefono Verde AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), istituito nel 1987 (Luzi, 2010). Una linea telefonica consente di andare oltre le barriere geografiche, la persona può, infatti, telefonare da qualsiasi parte del territorio nazionale, e permette di raggiungere anche quelle persone che a causa degli esiti invalidanti della malattia possono beneficiare più di altri di un colloquio telefonico. L'utilizzo del canale uditivo nell'interazione tra l'operatore e l'utente rappresenta un'opportunità rilevante per fornire informazioni tecniche convertite in messaggi personalizzati attraverso un linguaggio semplice e comprensibile in grado di ridurre l'ansia e favorire il controllo della situazione. È necessario che la persona che si rivolge al TVMR trovi operatori che sappiano “comunicare” e non soltanto “informare”: dietro la considerazione che non è sufficiente spiegare ma bisogna saper ascoltare, attraverso la linea telefonica si crea una relazione professionale tra un operatore con conoscenze e competenze tecnico-scientifiche e comunicativo-relazionali e una persona/utente coinvolta nelle difficoltà legate alle malattie rare, che esprime un bisogno, una necessità. La capacità di ascoltare, di comprendere e di spiegare sono quindi considerate delle caratteristiche fondamentali nell'attività del TVMR. Ecco perché, come già accennato, l'intervento di counselling telefonico può, attraverso l'ascolto attivo, aiutare la persona a prendere decisioni autonome e consapevoli nell'ambito delle malattie rare. Nello specifico, l'intervento è finalizzato a fornire informazioni corrette, aggiornate e personalizzate su temi riguardanti le malattie rare. A partire dalla rilevazione dei bisogni degli utenti si focalizza un obiettivo utile per il superamento della difficoltà che si sta vivendo in quello specifico momento e che ha spinto la persona a contattare il numero verde, promuovendo la consapevolezza di poter contribuire al proprio processo di cura. Si tratta di un intervento distante dall'erogazione di consigli esperti che si avvale di delle suddette abilità comunicativo – relazionali dell'operatore, capace di orientare e di mantenere l'azione verso obiettivi raggiungibili sulla base di una profonda comprensione e condivisione dei bisogni espressi dall'altro (Trotti *et al.* 2007). Un intervento di counselling non si identifica con il “dare consigli” e “soluzioni veloci al problema” o ancora “informazioni generalizzate”, ma piuttosto si riferisce all'attivazione delle risorse della persona in modo che essa possa affrontare responsabilmente i problemi e le difficoltà che la riguardano e fare scelte consapevoli.

Potenziare le risorse della persona con patologia rara e favorire un approccio attivo alla malattia, può facilitare un adattamento funzionale alla malattia stessa e spesso promuovere un miglioramento della qualità di vita. L'intervento di counselling è centrato sulla persona, sulla specificità delle esperienze che racconta e dei problemi che pone, ma anche sulle risorse e sulle opportunità che emergono dalla sua narrazione. È una relazione caratterizzata dall'applicazione da parte dell'operatore di conoscenze tecnico-scientifiche, relative al ruolo professionale, dal buon uso delle qualità personali favorevoli al processo comunicativo, dal controllo di stili comunicativi e di tratti personali che possono ostacolare l'interazione, dall'applicazione operativa delle abilità relazionali (autoconsapevolezza, ascolto attivo, empatia) e dei fondamenti della prassi comunicativa (comunicazione verbale, non verbale e paraverbale). Le competenze di counselling possono permettere all'operatore di strutturare la relazione professionale in fasi, caratterizzate da passaggi ben definiti, attraverso i quali si attua un'interazione specialistica, completa ed efficace, finalizzata alla creazione di un clima di fiducia, accettazione, rispetto e collaborazione, nonché alla ridefinizione del problema e all'individuazione, insieme alla persona, delle possibili soluzioni (Luzi, 2010).

Descriviamo nel dettaglio le tre fasi del percorso telefonico:

– *Fase iniziale della telefonata*

Ha come obiettivo quello di accogliere la persona-utente al fine di stabilire una relazione di collaborazione focalizzando, attraverso un ascolto attivo, la richiesta emergente. L'ascolto attivo è essenziale per riuscire a comprendere il punto di vista della persona, per cogliere il motivo della sua richiesta, la percezione soggettiva rispetto al tema posto. Un atteggiamento accogliente, un linguaggio chiaro e comprensibile, l'attenzione ai temi che la persona ritiene rilevanti in quel momento, possono facilitare la manifestazione di dubbi, preoccupazioni e paure. È importante mettere in atto una buona capacità di indagine per capire bene il problema emergente.

– *Fase intermedia della telefonata*

Consente di condividere con la persona-utente un obiettivo su cui lavorare fornendo le informazioni utili per affrontare il problema che l'ha portato a telefonare. È necessario affrontare un argomento per volta per evitare confusione e gestire meglio il tempo, utilizzando un linguaggio chiaro e comprensibile evitando tecnicismi.

– *Fase finale della telefonata*

Prima di chiudere la relazione, è necessario che l'operatore riassume quanto emerso e concordato durante la telefonata, nonché verifichi il grado di acquisizione dell'informazione erogata, in modo che la persona sia in grado di utilizzarla. È importante offrire all'utente la disponibilità del servizio ad ulteriori contatti per dare continuità alla relazione stessa.

Si sottolinea, tuttavia, che pur nel mantenimento delle caratteristiche metodologiche tipiche della processualità dell'intervento di counselling, ogni relazione va costruita tenendo presente la specificità della singola persona, la sua età, il problema emergente e il vissuto che lo accompagna, nonché il contesto socio-culturale di riferimento che è sullo sfondo. Ogni singolo atto comunicativo è un momento fondamentale che si inserisce all'interno di un processo strategico più ampio e globale per la realizzazione di un scopo comune: affrontare la malattia con la sua complessità e porre attenzione alla situazione specifica della persona con malattia rara.

Molte delle richieste che pervengono al TVMR sottendono un bisogno di orientamento entro la frammentarietà dei servizi assistenziali e sanitari, di informazioni sulla malattia e sui servizi socio-assistenziali per poter affrontare le difficoltà insite nel quotidiano, cui si accompagna un bisogno di rassicurazione e per quanto possibile di confronto con chi "è più capace di capire", cui spesso si segue un bisogno di prospettiva. Talvolta emerge il bisogno di un sostegno psicologico che rimanda all'intensità dell'esperienza traumatica della diagnosi di patologia rara, come momento di frattura nella continuità dell'esistenza, "nulla è più come prima", cui si accompagnano vissuti di profonda solitudine e impotenza e un forte impatto emotivo. Nell'immaginario collettivo l'incontro con una malattia rara implica sofferenza e disorientamento spesso associato alla difficoltà di studi clinici e/o epidemiologici, alla complessità della presa in carico e talvolta alla mancanza di adeguati percorsi terapeutici. Per dare una risposta al bisogno di sostegno psicologico, che spesso si configura come la necessità di un confronto con un interlocutore competente in grado di aiutare a capire la situazione che si sta vivendo, il CNMR sta valutando la possibilità di attivare un servizio complementare al TVMR, ovvero un servizio telefonico di consulenza e sostegno psicologico per chi vive l'esperienza della malattia e i cambiamenti da essa determinati.

Un esempio....

Contatta il TVMR la mamma di un bambino di 7 mesi. La signora fa delle richieste confuse circa le procedure d'invalidità e la normativa che tutela le MR. Queste informazioni le servono per capire se e come richiedere un'assistenza domiciliare. È molto agitata e arrabbiata, ha trovato questo numero su internet, non voleva neanche chiamare tanto sa che nessuno può aiutarla.

L'operatore è uno psicologo che rinforza il fatto che la signora abbia trovato la forza di chiamare, fornisce le informazioni sulla procedura di invalidità e la normativa di riferimento. Riconoscendo la solitudine e lo sconforto della signora, cerca però di esplorare meglio la sua richiesta: "Come mai deve richiedere un'assistenza domiciliare?". Emerge allora che il suo bambino ha una rara malattia metabolica che lo ha costretto ad un'ospedalizzazione sin dalla nascita. Ora la struttura ospedaliera dove è ricoverato ha comunicato alla signora che è necessario organizzare la dimissione a casa, non può stare in ospedale più a lungo.

Quella confusione, quella rabbia e sconforto iniziano ad avere un senso, dopo 7 mesi dalla nascita del figlio, la signora porta a casa un bambino diverso da come lo aveva immaginato durante la gravidanza: il bambino ha un grave danno cerebrale e riceve un'alimentazione parenterale. La signora, che si sente abbandonata dall'ospedale che per 7 mesi si è fatto carico dei bisogni del suo bambino, è terrorizzata, teme di non riuscire a gestire la situazione.

L'operatore evidenzia come il momento della dimissione sia un momento critico, ora è lei che deve prendersi cura del bambino. Cerca inoltre di esplorare e rinforzare la rete familiare e amicale e fornisce il riferimento di alcune associazioni di pazienti e familiari presenti nella regione dell'utente.

Prima di concludere la telefonata la signora ringrazia; è sempre molto spaventata ma si è sentita compresa e chiede se può richiamare qualora lo ritenesse opportuno.

Centri di Coordinamento/Centri clinici regionali, sportelli informativi e TVMR

Il TVMR è il primo servizio italiano istituzionale a copertura nazionale, impegnato in attività di informazione/sensibilizzazione sulle malattie rare. Tali attività, svolte nell'ambito della Rete nazionale malattie rare, coinvolgono, direttamente o indirettamente e a vario livello, gli altri nodi della rete, come i Centri di coordinamento regionale, i Presidi clinici, le associazioni di pazienti e il Ministero della Salute. In aggiunta a tale collegamento di natura funzionale, un numero rilevante di Regioni e le Province Autonome (oltre ai referenti istituzionali costituiti dai Coordinamenti), ma anche Aziende Sanitarie Ospedaliere, Universitarie e IRCCS, hanno implementato nel tempo dei servizi telefonici dedicati a rispondere a quesiti e/o problemi specifici posti dai pazienti e dai professionisti sanitari. Tali servizi sono legati soprattutto all'organizzazione della rete regionale in merito a norme, diritti esigibili, modalità di accesso ai centri clinici accreditati o ad altri servizi sociosanitari e prestazioni erogabili a livello regionale. In riferimento al Piano nazionale malattie rare 2013-2016, il numero di helpline esistenti sul territorio nazionale rappresenta l'indicatore per il monitoraggio del livello di informazione promosso dalla Rete, che deve essere massimamente potenziato attraverso la diffusione e l'utilizzo da parte degli stakeholder delle fonti informative attualmente disponibili nella forma di siti web, telefoni e punti informativi nazionali, regionali e locali. Il Piano prevede altresì il coinvolgimento attivo dei pazienti nella progettazione degli interventi informativi sulle malattie rare, anche attraverso la valutazione della loro soddisfazione per i servizi forniti, la formazione del personale dedicato a tale ambito, nonché un sistema di verifica e controllo della qualità delle informazioni erogate.

In linea generale, l'offerta di servizi informativi dedicati alle malattie rare varia in misura anche notevole da Regione a Regione in merito a struttura del servizio, personale dedicato, obiettivi, metodologie e contenuti. Il TVMR, le helpline regionali e gli sportelli locali non si pongono come alternativi ma complementari. Per tale ragione, i referenti regionali, i Centri di

coordinamento e, ove esistenti, gli sportelli telefonici rappresentano un valido riferimento indicato dal TVMR agli utenti. L'indirizzo del TVMR è di integrare in maniera utile e costruttiva per l'utente i servizi di helpline offerti dalle varie regioni, promuovendo anche in tale ambito il concetto di rete, allo scopo di condividere conoscenze e competenze, superare la frammentazione e sviluppare potenzialità innovative. Fare rete significa superare l'individualità, cooperando in sinergia verso obiettivi condivisi.

Approccio per una valutazione di qualità del TVMR

In ambito sanitario, sono molteplici gli approcci e i metodi utilizzati per indagini sulla qualità delle helpline (Martinez *et al.*, 2015; Gates, 2014; Brooksbank *et al.*, 2014) e le indicazioni in merito a valutazioni di efficacia e di efficienza (Clinton-McHarg *et al.*, 2014). In un'indagine sulla qualità, può essere utile considerare tre diversi "livelli" di bisogni (Negro, 1992):

- bisogni *impliciti*, la cui soddisfazione l'utente ritiene scontata, e che pertanto non incidono positivamente se vengono appagati, ma incidono negativamente qualora non siano rispettate queste esigenze.
- bisogni *espliciti*, che sono apertamente dichiarati dall'utente; per questi bisogni, la soddisfazione è proporzionale al livello delle prestazioni.
- bisogni *latenti*, che non sono ben identificati dall'utente finché egli non può provare i benefici che derivano dalla loro soddisfazione; trascurare questi bisogni lascia indifferente l'utente, ma saperli cogliere e soddisfare può generare soddisfazione.

Al fine di valutare la qualità delle prestazioni fornite al TVMR, è in corso una indagine pilota per verificare e stabilire la fattibilità di uno studio definitivo e ricavarne delle informazioni *ad hoc*. È *in itinere* la prima fase dell'indagine sulla qualità del TVMR percepita. Agli utenti che da Febbraio 2015 si sono rivolti al TVMR via mail o telefono è stata chiesta la disponibilità ad essere ricontattati in una fase successiva per una indagine sulla qualità del servizio. I dati sinora analizzati evidenziano che nel periodo compreso tra il 2 Febbraio e il 30 Aprile, è stata riscontrata massima disponibilità e accoglienza della proposta da parte degli utenti. Il 95% di coloro che hanno usufruito del servizio ha scelto di contribuire allo studio, talune volte pensando di dover fornire il proprio feedback già a conclusione del contatto e anticipando di aver apprezzato la capacità di ascolto degli operatori, nonché l'utilità e la personalizzazione delle informazioni ricevute. Solo il 5% degli utenti ha scelto di non essere ricontattato per l'indagine. Quando esplicitate, le motivazioni più frequenti al rifiuto di collaborazione allo studio, attengono alla fretta nel dover chiudere la telefonata (per esempio, l'utente è un operatore sanitario che deve ritornare dal suo paziente; l'utente è il caregiver che deve ritornare ad assistere la persona con malattia rara) o al poco tempo a disposizione nel futuro prossimo (l'adattamento alla patologia, se appena diagnosticata, appare così totalizzante da rendere impossibile pensare di ritagliarsi uno spazio, anche breve, nei mesi successivi, per altro che non sia occuparsi della malattia rara e delle sue conseguenze burocratiche e di assistenza). Altre ragioni fanno riferimento al non sentirsi implicato personalmente, in quanto, per esempio, operatore sanitario, sociale o socio-sanitario e non malato. In alcuni casi, l'operatore del TVMR non ha richiesto la partecipazione dell'utente allo studio per svariate ragioni, o non gli è stato possibile richiederla. Ciò è avvenuto, per esempio, quando la richiesta dell'utente non era congruente con il tipo di informazioni fornite dal servizio, o quando l'utente, appena ricevute le informazioni, ha riagganciato e salutato con tutta fretta.

I risultati dell'indagine sulla qualità percepita si configureranno come uno strumento per la scelta delle priorità e la verifica delle azioni intraprese all'interno delle attività del TVMR e saranno naturalmente correlati con i dati sulla qualità attesa.

TVMR in ambito europeo

Le malattie rare rappresentano un settore di massima importanza per le politiche europee. In particolare, la Comunità Europea (CE), attraverso l'emanazione di Raccomandazioni, Comunicazioni e Direttive, promuove e sostiene azioni e strategie comunitarie per supportare gli Stati Membri, al fine di garantire alle persone con malattia rara, l'accesso ad un'assistenza qualitativamente elevata. È in tale contesto che la CE attribuisce all'informazione una cruciale area di intervento.

Lo *European Network Of Rare Diseases Helplines* (ENRDH) è stato creato da EURORDIS – organizzazione europea per le malattie rare, per supportare e condividere esperienze e informazioni tra le helpline dei Paesi europei partecipanti. Nata tra il 2006 e 2008 all'interno del progetto Rapsody di solidarietà sociale, l'ENRDH conta la partecipazione di helpline nazionali europee e/o regionali dedicate alle malattie rare in generale, ma anche a specifici gruppi di patologie rare, come ad esempio le malattie neuromuscolari e le anemie congenite. Oltre al TVMR, attualmente ne fanno parte le helpline di: Francia, Croazia, Spagna, Bulgaria, Portogallo, Romania, Veneto e Svizzera, ma altre se ne stanno aggiungendo. Tra gli obiettivi principali del network vi è il miglioramento e l'aggiornamento della qualità dei servizi offerti, l'assistenza e la promozione di nuove attività di helpline, favorire le possibilità di contatti internazionali per persone affette da malattie molto rare, discutere in occasione di specifici focus group i problemi e le difficoltà emergenti nella gestione e implementazione di una helpline. L'attività di ciascuna helpline dell'ENRDH viene documentata annualmente mediante uno specifico report. Nel 2014 è stato pubblicato il risultato relativo al primo periodo di attività dell'ENRDH (Houyez *et al.*, 2014). Tra i risultati che tale studio ha evidenziato risulta che il telefono è lo strumento più utilizzato, gli utenti sono soprattutto i pazienti, la motivazione della richiesta riguarda fundamentalmente informazioni su: 1) malattie rare, 2) centri specializzati e 3) aspetti socio-assistenziali. Tale studio, evidenziando la comparabilità dei dati ottenuti dall'indagine europea con quelli relativi all'attività del TVMR, sottolinea e riflette la condivisione degli stessi bisogni della collettività anche in ambito europeo.

Informazione attraverso il sito web

Sin dal 2001, nell'ambito del portale dell'ISS, è stato realizzato il sito web dedicato alle attività del CNMR (<http://www.iss.it/cnmr>). Il sito è stato progressivamente sviluppato nel corso degli anni fino a rappresentare un punto di riferimento nazionale per i contenuti informativi relativi ai diversi aspetti delle MR e di utilità sia per gli operatori sanitari che dei pazienti. È stato recentemente ristrutturato con una nuova veste grafica e nuove sezioni, in linea con i nuovi standard dell'ISS. Tra le varie sezioni presenti, risultano tra le più visitate, con frequenza costante, quelle dedicate alle “Malattie Rare” e ad “Esenzioni e ticket”. Attraverso un motore di ricerca, il sito offre la possibilità al visitatore di ricercare le malattie rare esentate, i Presidi di cura e le associazioni di pazienti relative, nonché la normativa nazionale e regionale vigente. Sono presenti sezioni dedicate ai Registri Nazionali di patologia, ai vari progetti (Medicina Narrativa, Prevenzione delle MR, Associazioni di Pazienti) e alle varie attività di ricerca soprattutto internazionali (EPIRARE, EUROPLAN, E-RARE, ecc). Un'area dedicata presenta

tutte le aree riservate agli operatori in possesso di credenziali di accesso. Dal sito è possibile accedere ad ulteriori siti tematici a cura del CNMR, tra questi:

- Acido folico e folati prima della gravidanza, dedicato alla promozione dell'acido folico per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite;
- Controllo esterno di qualità dei test genetici, dedicato all'attività di controllo esterno di qualità (CEQ) dei test genetici;
- Linee Guida Malattie Rare, il sito dedicato alle linee guida di malattia rara, alcune delle quali elaborate dal CNMR;
- Volo di Pegaso, il sito del concorso artistico-letterario indetto dal CNMR, giunto ormai alla sua settima edizione.

Gli operatori web con competenze specifiche nella gestione di siti web istituzionali, web design e web editing collaborano nelle attività di sviluppo di servizi online, progetti e iniziative nel campo delle tecnologie della comunicazione. Gli operatori implementano, aggiornano e ottimizzano il sito internet istituzionale e i social network, assicurando l'aggiornamento e l'adeguatezza delle informazioni, la coerenza comunicativa e l'uniformità grafica per facilitare la fruibilità e la navigazione del sito da parte dei cittadini-utenti. Dal 2004 al 2014, il sito ha raggiunto un massimo di 445.640 visite annue per pagina (Figura 6).

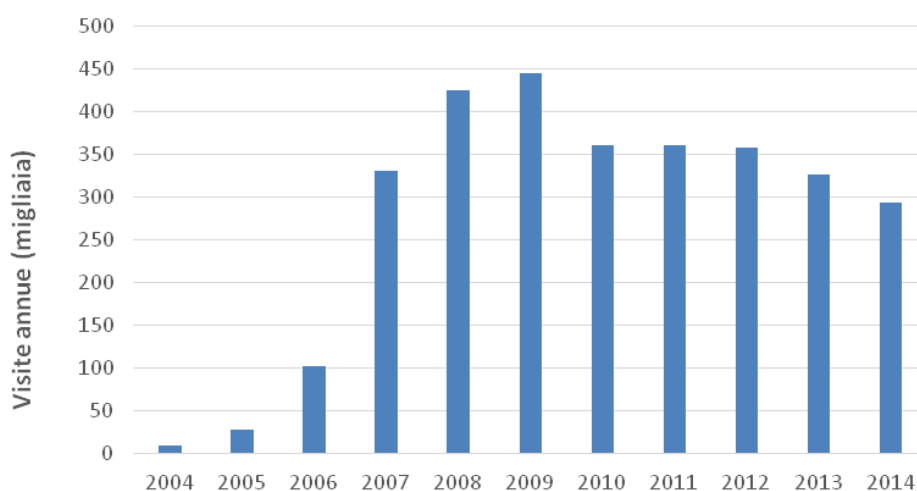


Figura 6. Visite annue per pagina del sito web del CNMR nel periodo dal 2004 al 2014

Dall'esperienza acquisita dal TVMR e col supporto delle attività di ricerca in corso, si potranno valutare nuovi strumenti e modalità di lavoro al fine di potenziare il servizio informativo e inserirlo in un sistema di comunicazione sempre più fruibile e integrato, che sfrutti anche le nuove tecnologie digitali. Nell'insieme, professionalità e ricerca potranno concorrere alla soddisfazione dei bisogni delle persone con malattie rare e al miglioramento del servizio mediante nuove opportunità, nuove dimensioni di analisi e nuovi approcci di azione che convergono in una visione di insieme per "leggere" le malattie rare.

Bibliografia

- Brooksbank K, Jenkins PJ, Anthony IC, Gilmour A, Nugent MP, Rymaszewski LA. Functional outcome and satisfaction with a “self-care” protocol for the management of mallet finger injuries: a case-series. *Journal of Trauma Management & Outcomes* 2014; 8-21.
- Clinton-McHarg T, Paul C, Boyes A, Rose S, Vallentine P, O’Brien L. Do cancer helplines deliver benefits to people affected by cancer? A systematic review. *Patient Education and Counseling* 2014;97:302–309.
- Federico A. Rare neurological diseases: a Pandora’s box for neurology (a European and Italian perspective). *Rev Neurol* 2013;169:S12-7.
- Forman J, Taruscio D, Llera VA, Barrera LA, Cotè TR, Edfjall C, Gavhed D, Haffner ME, Nishimura Y, Posada M, Tambuyzer E, Groft SC, Henter JI. International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD). The need for worldwide policy and action plans for rare diseases. *Acta paediatr* 2012;101:805-807.
- Gahl WA, Tiffit CJ. The NIH Undiagnosed Diseases Program: lessons learned. *JAMA* 2011;305:1904-5.
- Gates P. The effectiveness of helplines for the treatment of alcohol and illicit substance use. *Journal of Telemedicine and Telecare* 2015;21:18–28.
- Houyez F, Sanchez de Vega R, Brigol TN, Mazzuccato M. and Polizzi A. A European Network of Email and Telephone Help Lines Providing Information and Support on Rare Diseases: Results From a 1-Month Activity Survey. *Interact J Med Research* 2014;3:e9.
- Luzi AM. Il counselling telefonico nella prevenzione dell’infezione da HIV. *Rapporti ISTISAN* 2010;10/47 19-22.
- Martinez SA, Beebe LA, Campbell JE Oklahoma Tobacco Helpline Utilization and Cessation Among American Indians. *American Journal of Preventive Medicine* 2015; 48(1S1):47–53.
- Negro G. Organizzare la qualità nei servizi: un modello per l’eccellenza nelle imprese e negli enti di servizi. Milano: Il Sole 24 Ore; 1992.
- Polizzi A, Balsamo A, Bal MO, Taruscio D. Rare diseases research and practice. *Endocr Dev* 2014;27:234-256.
- Rahi JS, Manaras I, Tuomainen H, Hundt GL Meeting the needs of parents around the time of diagnosis of disability among their children: evaluation of a novel program for information, support, and liaison by key workers. *Pediatrics* 2004;114:e477-82.
- Taruscio D Editorial Public Health Genomics. 2013;16:257-8.
- Tomes N. Patients empowerment and the dilemmas of late-modern medicalisation. *Lancet* 2007; 369:698-700.
- Trotti E, Bellani ML, Bellotti GG. Il Counselling eclettico-integrato: sintesi teorica e proposizione di un modello. *Ricerche di Psicologia* 2007;4:7-32.
- Westberg EE, Miller R. The basis for using the internet to support the information needs of primary care. *JAMA* 1999;6:6-25.

COMUNICAZIONE E SENSIBILIZZAZIONE

Mirella Taranto (a), Marta De Santis (b), Francesca Scapinelli (a), Amalia Egle Gentile (b),
Domenica Taruscio (b)*

(a) Ufficio Stampa, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il termine sensibilizzazione è un termine ampio, che si lega a doppia mandata con l'informazione, con la comunicazione, con la cultura per arrivare alla consapevolezza. Nell'ambito della salute e, in particolare delle malattie rare, la sensibilizzazione (*awareness*) assume un ruolo fondamentale e declinabile su vari livelli. Si può parlare di sensibilizzazione della società, della popolazione in generale, dei professionisti, delle associazioni di pazienti, delle famiglie e dei pazienti o dei bambini/ragazzi. Ognuno di questi livelli è imprescindibile e necessario.

Sensibilizzare significa far emergere il problema, renderlo noto fornendo le corrette informazioni per comprenderne le cause e studiare come intervenire perché questo problema diventi un'istanza comune, collettiva, con l'obiettivo di creare un futuro migliore. È chiaro come nelle malattie rare, poco conosciute anche in ambito scientifico, ancora poco "visibili" e poco comprese, la sensibilizzazione e la comunicazione sono elementi su cui spendere molte energie, non solo per spronare la ricerca scientifica, ma anche - e soprattutto - per fare uscire dall'isolamento e dall'ombra milioni di famiglie, costrette ad affrontare un percorso di vita molto accidentato. Un approccio globale al tema delle malattie rare e al loro impatto in sanità pubblica, d'altro canto, non può prescindere da una comunicazione efficace che, come ribadisce anche il Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 (Ministero della Salute, 2014), resta attualmente critica. Le persone con malattia rara e il loro nucleo familiare sono "fragili" e nella maggior parte dei casi non hanno solo una malattia da combattere ma una condizione esistenziale da accettare e affrontare. Essi devono sapere che possono contare su un movimento mondiale che si mobilita per la ricerca di cure e forme di assistenza e qualità della vita sempre migliori. Per raggiungere tal scopo possono essere utilizzati vari strumenti, grazie anche alle nuove tecnologie che permettono una più rapida diffusione delle informazioni, raggiungendo in pochi secondi il mondo intero. Ai "vecchi" video, riviste, dibattiti e convegni, è necessario e utile incoraggiare la diffusione di iniziative innovative e di qualità volte a individuare, informare, sensibilizzare, responsabilizzare, sostenere, formare una domanda di cultura più articolata, consapevole e diffusa nel territorio.

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR), fin dalla sua nascita ha accettato questa sfida, prodigandosi nella promozione di iniziative e programmi di sensibilizzazione al passo con i tempi, creando alleanze con tutte le parti interessate e sfruttando anche canali che appartengono ad ambiti molto lontani da quello della ricerca scientifica, per stimolare e attivare percorsi virtuosi per infrangere ogni barriera fisica e/o culturale.

Impossibile elencare i numerosi convegni, congressi e workshop sul tema malattie rare che sono stati organizzati dal Centro negli ultimi anni, affrontando il tema in modo globale o focalizzati su aspetti specifici. Tuttavia, ci sono dei progetti e delle iniziative che sono (o sono state) esemplificative e particolarmente valide in tema di sensibilizzazione e comunicazione.

La medicina narrativa, il cui primo laboratorio sulle malattie rare ha avuto origine nel CNMR una decina di anni fa, nonostante non sia nata principalmente come strumento di comunicazione,

* con il contributo di Stefania Razeto (Centro Nazionale Malattie Rare) per "Il Volo di Pegaso"

si è rivelata comunque un'importante risorsa per l'individuazione dei bisogni sociali e sanitari. Questo anche perché la medicina narrativa si nutre della lingua, della narrazione e delle parole nella loro veste terapeutica in relazione all'elaborazione del vissuto. Ciò permette ai pazienti, ma anche agli operatori da un altro lato, di approfondire i molteplici aspetti insiti in una patologia, restituendo anche ai malati un ruolo attivo e una centralità nel processo di cura. In questo percorso, inoltre, la promozione dell'empatia nel racconto e di conseguenza nella relazione terapeutica assume un valore del tutto peculiare, poiché si tratta di un elemento utile alla comprensione globale della patologia nel suo ambito sia umano che scientifico.

All'interno del laboratorio sono state promosse molte attività, dalla raccolta di storie ad una serie di convegni nazionali e internazionali sul tema medicina narrativa e sulle sue potenzialità (www.iss.it/cnmr). Nata sulla scia di questa esperienza, che ormai si va consolidando, il Centro ha anche promosso la prima Conferenza di Consenso "Linee di indirizzo per l'utilizzo della Medicina Narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative" (per approfondimenti v. capitolo "Rapporti con le Associazioni ed empowerment dei pazienti"), che ha messo a confronto pazienti, professionisti e cittadinanza in generale sull'importanza di questa disciplina applicata soprattutto nell'ambito della malattie rare. Il documento finale, infatti, poi pubblicato nella Collana "I Quaderni di Medicina" de Il Sole24Ore Sanità (Il Sole 24 Ore, 2015), è stato presentato nell'ambito del Second International Congress "Narrative Medicine and Rare Diseases", dal Presidente di Giuria, prof. Sandro Spinsanti. Il documento finale è disponibile, unitamente alla documentazione dell'evento, le relazioni degli esperti e la rassegna stampa nella sezione "medicina narrativa" del sito del CNMR (www.iss.it/cnmr/index.php?lang=1&id=2562&tipo=82). L'evento ha avuto un grosso seguito da parte dei media, che hanno rilanciato e messo sotto i riflettori non solo il nuovo strumento appena lanciato, ma tutto il tema delle malattie rare.

L'esperienza della medicina narrativa è altro dai progetti di comunicazione in senso proprio e ha altri scopi, utili soprattutto nella clinica, ma il fatto che il CNMR anche attraverso l'attenzione alla medicina narrativa abbia costruito una sensibilità, sul racconto, sulla rappresentazione della malattia e del suo vissuto, ha permesso di creare le condizioni per lo sviluppo di progetti di comunicazione più vasti e di più ampio respiro diretti a creare empatia e indirizzati anche ad avere un ritorno sulla stampa per potenziare, soprattutto in relazione o in concomitanza alla Giornata Mondiale sulle Malattie Rare.

Il Volo di Pegaso

Sul tema della narrazione il Centro ha sviluppato anche altri percorsi di sensibilizzazione e comunicazione che hanno sviscerato il racconto sotto ogni sua forma, utilizzando diverse forme di espressione artistica.

Una di queste forme di sensibilizzazione è il concorso "Il Volo di Pegaso" che nasce, infatti, per fare in modo che si sviluppi un immaginario e una sensibilità sulle malattie rare e favorire la percezione dei bisogni che da esse scaturiscono e che è arrivato oggi alla sua ottava edizione. Fino ad oggi il Concorso ha riguardato diverse espressioni di arte, da quella visiva a quella narrativa immaginandole come declinazioni di una sensibilità soggettiva che si confrontava con l'idea di malattia rara. In occasione delle premiazioni dei vincitori, il Centro organizza un evento aperto al grande pubblico, che quasi sempre coincide con la giornata mondiale di sensibilizzazione delle malattie rare (fine febbraio), durante il quale è distribuito un volume che raccoglie tutti i contributi pervenuti (disponibile anche online sul sito del Centro).

Ad ogni edizione è stato posto un tema centrale, una frase o una parola che poteva suggerire un punto di partenza con cui elaborare immagini o racconti in relazione al vissuto della malattia.

Fotografia, disegno, pittura, scultura e video hanno rappresentato temi come “L’attesa”, immaginandola come la condizione tipica di chi non ha una cura e spesso neanche una diagnosi o “io credo...”, immaginando ciò che traina invece la speranza nella scienza o nella propria forza interiore o spirituale nel navigare questa difficile condizione. Dalla prima, incerta e dubbiosa edizione, fino all’odierna ottava edizione, si contano migliaia di partecipanti di tutte le età. Per ringraziarli tutti e creare un nuovo strumento di sensibilizzazione/comunicazione, ogni anno il Centro prevede una piccola esposizione delle opere visive davanti alla prestigiosa Aula Magna dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Ma il 2015 è stato un anno in cui il Centro ha voluto rilanciare, organizzando una mostra per ripercorrere la storia del concorso raccontandola ad un pubblico ancora più ampio e non necessariamente coinvolto nell’ambito delle malattie rare. È stata esposta una selezione di opere in concorso dalla I alla VII edizione, presso il Centro Giovanile Giovanni Paolo II (GP2), in vicolo del Grottino 3B, all’interno della bellissima cripta della Basilica dei Santi Ambrogio e Carlo al Corso a Roma (9 al 20 marzo 2015). L’edizione in corso, invece, per la prima volta gode di una partnership con una scuola di teatro che metterà in scena una drammaturgia tratta dal racconto che sarà proclamato vincitore nel 2016.

Giornate mondiali

Il Centro ha aderito fin dall’inizio (29 febbraio 2008) all’idea, lanciata da EURORDIS, di celebrare una giornata che sia dedicata alla sensibilizzazione sul tema delle malattie rare, organizzando annualmente una serie di eventi sia di carattere scientifico, che di natura divulgativa, in collaborazione con le Associazioni/Federazioni di pazienti.

Tra gli eventi organizzati per questa Giornata, di particolare rilievo mediatico è stata quella del 2014 nella quale, grazie alla collaborazione con il Centro per la Pastorale della Salute del Vicariato di Roma, una delegazione di circa 400 malati rari, in rappresentanza del milione e mezzo di pazienti italiani, ha avuto l’opportunità di incontrare in udienza il Santo Padre insieme ai rappresentanti delle Istituzioni. È stata l’occasione per rilanciare le parole del Pontefice, che nel messaggio dedicato ai malati rari ha sottolineato come sia necessario che i pazienti e le loro famiglie siano adeguatamente sostenuti nel loro non facile percorso, sia a livello medico che legislativo.

L’edizione 2015, invece, ha voluto capovolgere i classici standard, lasciando il ruolo di relatore ai pazienti e quello di pubblico alle Istituzioni. E così, persone con malattia rara e operatori provenienti dal territorio nazionale hanno raccontato le loro reali e concrete esperienze sui temi di: ascolto, formazione, servizi, inclusione, solidarietà, parole chiave nate dallo slogan della giornata 2015 (“Vivere con una malattia rara - Giorno per giorno, mano nella mano”), incentrata sul vivere quotidiano, sul bisogno e sull’assistenza. L’evento ha avuto come media partner il Sole24Ore Sanità, che ha mandato in diretta streaming sul proprio sito l’evento, concepito per raccontare le malattie rare sul territorio. Cinque collegamenti su realtà ospedaliere e assistenziali, il racconto di storie senza diagnosi sono stati protagonisti di quell’edizione che nella sola giornata del 28 febbraio ha contato 800 contatti sul sito. L’evento è rimasto online per circa un mese, permettendo così di moltiplicare la diffusione delle informazioni.

Controvento

Sensibilizzazione e comunicazione efficace possono trovare numerosi mezzi espressivi per raggiungere anche persone non direttamente coinvolte nell'ambito delle malattie rare. Ne è un esempio, il progetto "Sulle ali di Pegaso", ideato dall'ISS nel 2010, finanziato attraverso un progetto CCM ha utilizzato la forma espressiva del racconto e del teatro per veicolare condivisione, partecipazione empatica e vicinanza emotiva con la comunità dei pazienti. Il progetto ha previsto dapprima la realizzazione di un volume, a partire dalla raccolta di testimonianze dirette di pazienti con malattia rara e loro familiari (Taranto e Taruscio, 2011) corredato da schede scientifiche sulle patologie e sui servizi presenti sul territorio curate da ricercatori del CNMR, e poi la sua messa in scena grazie alla trasposizione operata da sei autori teatrali (Gina Moxley, Gianni Clementi, Vittorio Franceschi, Edoardo Erba, Simone Cristicchi e Spiro Scimone) e al lavoro di regia di Paolo Triestino. Lo spettacolo, dedicato alla memoria della giornalista Alessandra Bisceglia, spentasi a soli 28 anni per una malattia rara dopo aver fatto proprio della comunicazione il suo mestiere, è andato in scena a Roma in occasione della Giornata delle Malattie Rare nel 2011 e in Campania ed è riuscito nell'impresa di coinvolgere il pubblico sul senso della malattia, del dolore e della cura. Forte di un accordo di collaborazione con il Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca, nel 2012 Controvento è proseguito nelle scuole, luoghi strategici per l'integrazione civile e sociale, divenendo un progetto/concorso pensato per arricchire l'offerta formativa degli allievi e offrire strumenti a docenti e studenti per una partecipazione attiva alla problematica delle malattie rare. Avvalendosi anche del potenziale dei social network (in particolare di Facebook), l'iniziativa ha contribuito ad aumentare la consapevolezza sul tema delle malattie rare, stimolare la curiosità dei più giovani e diffondere informazioni corrette e validate su un tema complesso e di così difficile comprensione e veicolazione. L'anno successivo, il progetto ha avuto il sostegno incondizionato di Pfizer Italia, che nella linea di impegno per la comunicazione delle malattie rare ha promosso le repliche dello spettacolo a Roma per una settimana. Il programma di Sala e il volume di testimonianze di Controvento sono stati diffusi durante lo spettacolo e poi presso le Associazioni che ne hanno fatto strumento di sensibilizzazione sul tema.

Note Controvento

Con la partecipazione gratuita di Alessandro Fontana e la regia di Paolo Triestino, è stato realizzato uno spettacolo musicale, "Note Controvento" dedicato alle angiодisplasie che vedeva il coinvolgimento delle due principali associazioni di pazienti nell'ambito delle malformazioni vascolari: Fondazione Alessandra Bisceglia W Ale Onlus e ILA. Lo spettacolo ha avuto luogo al teatro Quirino di Roma e ha avuto la partecipazione di circa 500 persone.

Con gli occhi tuoi

Alle scuole si è rivolto anche il progetto "Con gli occhi tuoi", nato da un accordo tra Ministero della Salute e ISS per la realizzazione di un'iniziativa editoriale online per la divulgazione scientifica in ambito sanitario e sfociato nella costruzione di una videofavola interattiva, disponibile sul sito www.salute.gov.it (o www.congliocchitui.it), a uso della scuola primaria per sensibilizzare i bambini sulle malattie rare e promuovere l'integrazione e

l'inclusione sociale. Sotto la guida degli insegnanti e di esperti, i bambini di due scuole primarie della Capitale hanno preso parte a un percorso formativo sviluppato con tecniche di apprendimento cooperativo e, attraverso la fragilità e diversità di Robertino, il protagonista della favola, hanno elaborato i temi della malattia, dell'unicità di ogni individuo e della cura e acquisito competenze sociali. Il percorso prevedeva l'impiego di materie curriculari come il disegno con il quale i bimbi hanno illustrato la storia sotto la guida dell'artista Vera Puoti. Diffondere i temi dell'accettazione delle diversità e della solidarietà già tra i banchi di scuola – questa la premessa del progetto – significa creare un tessuto di umanità e accoglienza e gettare i semi per una società più inclusiva e, in definitiva, migliore, aiutando non solo il bambino con malattia rara ma gli stessi familiari a portare il peso di una situazione dolorosa, motivo nella maggioranza dei casi di isolamento e paura. Tra i punti di forza del progetto va segnalata anche la sua "esportabilità" e ripetibilità: assieme alla fiaba, disponibile come detto online oltre che in forma cartacea e di DVD, è stato realizzato un kit didattico dal titolo "Istruzioni per l'uso: metodi e materiali per parlare di malattie rare nella scuola primaria", a cura di psicologi e medici del Centro Nazionale Malattie Rare, per consentire agli insegnanti di attuare il percorso educativo nei propri istituti. Attualmente il progetto si sta diffondendo in inglese grazie alla collaborazione con la Federazione dei pazienti europea (EURORDIS)

Il progetto è stato realizzato per UNIAMO (Federazione Italiana Malattie Rare) e in collaborazione con il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e il Patrocinio del Centro per la Pastorale della Salute.

Successivamente, è stato adottato dalla Regione Basilicata in collaborazione con la Fondazione Alessandra Bisceglia W Ale Onlus, e diffuso nelle scuole afferenti al territorio. La Regione ha anche disposto la ristampa di 1000 copie del volume, presentato pubblicamente al teatro Stabile di Potenza. Due scuole della Basilicata sono state premiate ciascuna con una collana di libri, per arricchire la biblioteca scolastica durante l'ottava edizione della Giornata delle Malattie Rare.

Enciclopedia Salute

Un progetto di comunicazione, che è al tempo stesso di informazione, è quello che va sotto il nome di Enciclopedia Salute (http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_3.jsp?tema=Salute_A_Z), un dizionario medico essenziale online con informazioni semplici e dirette sulle principali malattie (tra le quali anche le malattie rare), realizzato dal Ministero della Salute in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità. Una comunicazione efficace, mirata non certamente a sostituire la visita medica ma a rendere il cittadino più consapevole e informato, in grado di attuare responsabilmente comportamenti di promozione della salute e di prevenzione della malattia, contribuendo in questo modo anche ad un uso più appropriato dei servizi sanitari.

Bibliografia

- Il Sole24Ore (2015): Linee di indirizzo per l'utilizzo della Medicina Narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative. I Quaderni di Medicina de Il Sole24Ore Sanità, Allegato al N.7, 24 feb.-2mar. 2015
- Ministero della Salute (2014). Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016
- Taranto M, Taruscio D (Ed.). Controvento. I malati rari raccontano solitudine e coraggio. Editore Health Communication – Istituto Superiore di Sanità © Roma, febbraio 2011

RAPPORTI CON LE ASSOCIAZIONI ED EMPOWERMENT DEI PAZIENTI E DEI LORO FAMILIARI

Marta De Santis, Rosilde Di Pirchio, Antonella Sanseverino, Amalia Egle Gentile, Nadia Aioub,
Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'empowerment come “un processo dell'azione sociale attraverso il quale le persone, le organizzazioni e le comunità acquisiscono competenza sulle proprie vite, al fine di cambiare il proprio ambiente sociale e politico per migliorare l'equità e la qualità di vita” (Wallerstein, 2006). È, dunque, un processo attraverso il quale si mettono in atto strategie educative finalizzate alla consapevolezza, seguita dall'assunzione di decisione; ma è anche il risultato di un'azione di educazione che tiene conto dell'interazione della persona con altre persone, in ambiente specifico, con un vissuto unico.

In sanità empowerment significa accrescere le competenze di cittadini, pazienti e professionisti affinché tutti siano attivamente coinvolti – come singoli, come organizzazione e come comunità – nelle decisioni che riguardano la salute e la pianificazione, la gestione, la valutazione, l'equità e la sostenibilità dei servizi e dei sistemi sanitari. In linea con i valori e principi comuni dei sistemi sanitari dell'Unione Europea (Unione Europea, 2006), lo *EU Health Work Programme 2013* attribuisce in particolare all'empowerment del paziente un valore fondamentale nell'ottica di un sistema sanitario moderno e centrato sul paziente. Per questo motivo, a livello europeo e nei singoli Stati Membri la necessità di sviluppare le conoscenze dei pazienti, condividendone le responsabilità decisionali diventa sempre più stringente. Negli ultimi anni si sono moltiplicati movimenti, iniziative e network specifici; tra questi si potrebbe citare ENOPE, un network europeo sull'empowerment dei pazienti (www.enope.eu), che si pone l'obiettivo di promuovere in Europa l'empowerment del paziente (e, in generale, del cittadino) attraverso programmi evidence based, rivolti in modo particolare a pazienti vivere che convivono con malattie croniche; oppure EUPATI (*European Patients' Academy on Therapeutic Innovation*, <http://www.patientsacademy.eu/>) che intende potenziare le capacità e le competenze dei pazienti per prepararli a diventare collaboratori e consulenti, nell'ambito dei trial clinici, delle autorità regolatorie e nei comitati etici, disseminando informazioni obiettive, credibili, corrette e aggiornate sulla ricerca e sviluppo dei farmaci.

Il concetto di empowerment del paziente viene spesso circoscritto all'uso di strumenti di eHealth, senza tenere nel giusto conto il ruolo fondamentale delle associazioni/organizzazioni nella responsabilizzazione dei singoli pazienti. Il processo di empowerment ovviamente ha trovato grande slancio con la diffusione delle social media platform e delle comunità virtuali (social network, blog, forum, etc.). Molte persone ormai utilizzano siti web/blog/social network per cercare informazioni sui propri sintomi, sull'assistenza sanitaria e per trovare conforto nel prendere decisioni riguardanti l'iter terapeutico discutendone con altri utenti (Bessell, 2003). Tuttavia, le nuove tecnologie digitali, in realtà, presentano almeno due limiti importanti: 1) una mole eccessiva d'informazioni, che può creare confusione sul processo decisionale personale e, di conseguenza, sulle scelte terapeutiche; 2) informazioni a volte confuse e non sempre aggiornate e validate. Ciò implica la necessità di supportare il paziente, fornendo strumenti che lo aiutino nella selezione delle fonti di informazione, al fine di massimizzare la sua

comprensione e minimizzare qualsiasi tipo di comportamento che risulti lesivo della salute e della qualità di vita del paziente stesso.

Le associazioni di pazienti di malattie rare e loro familiari potrebbero quasi considerarsi un modello esemplificativo del sostanziale ruolo che organizzazioni di questo tipo svolgono nel promuovere la responsabilizzazione e la partecipazione attiva nelle politiche sanitarie del paziente stesso. Per raggiungere questo tipo di compartecipazione è necessario però, sviluppare un senso di comunità e la capacità di organizzazione di azioni collettive (Aymé *et al.* 2008.). I malati rari, d'altro canto, devono confrontarsi quotidianamente non solo con gli aspetti clinici della loro condizione, ma anche gli aspetti sociali, relazionali e psicologici ad essa correlati, che influiscono pesantemente sulla qualità della loro vita e di quella del loro nucleo familiare. Per questo le associazioni di pazienti con malattia rara sono tra i gruppi più attenti all'empowerment (soprattutto nel settore sanitario), proprio per la natura stessa delle loro patologie, ancora così poco conosciute, con forte ritardo diagnostico e con poche terapie/trattamenti disponibili (Ministero della Salute, 2014).

Il valore aggiunto delle associazioni di pazienti consiste in un approccio di empowerment globale del cittadino malato (e della sua famiglia), che include un lato più "emotivo", con l'offerta di sostegno, condivisione e creazione dei legami sulla base di somiglianze e affinità; e una componente "attivista" con le attività di informazione, formazione e responsabilizzazione nell'affrontare le difficoltà della vita quotidiana. Questo tipo di approccio è necessario per rendere i pazienti abbastanza "competenti" per collaborare con i medici su un piano di parità, facilitando la personalizzazione della cura, partecipando attivamente alla gestione della loro malattia, e utilizzando in modo più efficace i servizi sanitari disponibili.

È chiaro, dunque, che le associazioni, giocano un ruolo importante nel rapporto con le istituzioni sanitarie, promuovendo lo sviluppo di un sistema sanitario centrato sul paziente. Il loro rafforzamento, infatti, produce un duplice frutto: a) un miglioramento delle capacità della persona di auto-gestire la malattia e la propria vita; b) la possibilità di condividere con le istituzioni la responsabilità di trovare il migliore equilibrio tra l'interesse dei pazienti e la sostenibilità del sistema.

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) da anni propone e supporta iniziative e corsi di formazione rivolti a pazienti e associazioni di pazienti a livello nazionale e internazionale. Attraverso tali azioni, le principali delle quali sono qui descritte, il CNMR promuove la realizzazione di reti tra le Associazioni e tra Associazioni e strutture del SSN, rafforzando così l'interazione fra tutti gli stakeholder. La scelta del CNMR è sempre stata quella di creare reti e rapporti costruttivi, così come anche ribadito nel PNMR 2013-16, aprendosi alle organizzazioni anche su contenuti di natura tecnico-scientifica. La logica, inoltre, è sempre quella della massima inclusività di tutte le associazioni, più o meno grandi, più o meno strutturate, per equità e trasparenza, ma anche per tentare di superare la frammentazione delle rappresentanze che non giova all'interesse della collettività, ma che è ancora una realtà sul territorio nazionale.

Progetto su percezione dell'accesso e della qualità dei servizi socio-sanitari da parte delle associazioni

Tutte le attività e le iniziative del CNMR si declinano in vari modi, adattandosi alle esigenze e ai cambiamenti che via via si avvertono nel panorama nazionale (e internazionale), e alla realtà eterogenea, mutevole e poco non sempre coordinata, delle organizzazioni di pazienti. Così nel 2004 il CNMR ha deciso di testare le conoscenze delle organizzazioni di pazienti, avviando

un progetto sulla percezione dell'accesso e della qualità dei servizi socio-sanitari da parte delle Associazioni di persone con malattia rara e dei loro familiari, per valutare il grado di soddisfazione/insoddisfazione nei confronti dell'accessibilità, della qualità e dell'integrazione dei servizi sociali e scolastici (<http://www.iss.it/cnmr/index.php?lang=1&id=2513&tipo=80>). Uno dei motivi di insoddisfazione che allora emerse riguardava la scarsa disponibilità di informazioni di ambito sanitario (65%) e relative a leggi e diritti (75%).

Progetto “Effective communication and counselling: improving listening in rare diseases”

Per dare una risposta alle problematiche emerse dal progetto precedente, e far tesoro di questa esperienza, il CNMR-ISS ha sottolineato innanzi tutto la necessità di strutturare una relazione efficace tra operatore sanitario e persona con malattia rara. In questo senso è stato sviluppato il progetto “Effective communication and counselling: Improving listening in Rare diseases” un'esperienza pilota, nazionale e multicentrica di collaborazione con le associazioni e gli operatori sanitari coinvolti nelle malattie rare, della durata di due anni.

Obiettivi dell'iniziativa erano: a) identificare e pianificare i criteri del processo comunicativo; b) sviluppare un approccio comunicativo di tipo partecipativo orientato all'integrazione di modalità comunicative differenziate; c) aggiornare/perfezionare conoscenze e competenze tecnico-scientifiche e comunicativo relazionali; d) favorire l'integrazione dei diversi soggetti coinvolti nell'ambito delle malattie rare, migliorando lo scambio di informazioni. A tal proposito, il CNMR, in collaborazione con il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) e con il Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e immunomediate (MIPI) – Unità Operativa “Telefono Verde AIDS” – dell'ISS, ha organizzato un corso di formazione dedicato agli operatori sanitari e ai volontari coinvolti nell'ambito delle MR. Al fine di formare “interlocutori competenti” dal punto di vista comunicativo, il percorso di formazione ha avuto l'obiettivo di promuovere lo sviluppo di competenze comunicativo-relazionali che, all'interno di una relazione professionale, possono rappresentare un valore aggiunto alle competenze tecnico-scientifiche di ogni operatore sanitario, nonché un importante strumento relazionale per le diverse figure impegnate nelle Associazioni (professionisti, persone con MR, familiari). Anche in questo caso, informazione e formazione si sono rivelate punti cruciali nella crescita e nella reciproca collaborazione fra mondo scientifico e mondo associazionistico.

Le successive attività promosse dai ricercatori del CNMR per favorire l'empowerment delle associazioni di pazienti e familiari su numerose tematiche, hanno seguito e seguono due diverse linee, che spesso si intrecciano: progetti di formazione per le associazioni e progetti di formazione con le associazioni.

Programma educativo-informativo itinerante “Farmaci orfani e accessibilità al trattamento delle malattie rare”

Esempio del primo tipo è stato il programma educativo-informativo itinerante “Farmaci orfani e accessibilità al trattamento delle malattie rare”, conclusosi nel 2011. Il percorso educativo, realizzato in collaborazione con l'Ufficio Relazioni Esterne dell'ISS (in particolare del Dr. G. De Virgilio), ha inteso incrementare le conoscenze delle Associazioni dei pazienti

con malattie rare e dei loro familiari sui farmaci orfani (dalle fasi dello sviluppo a quelle della commercializzazione) e sulle problematiche relative all'accessibilità al trattamento nelle malattie rare, al fine di promuoverne la partecipazione attiva e consapevole ai processi scientifici e regolatori per le malattie rare. Ha voluto altresì sviluppare anche le loro competenze formative, per riproporre percorsi informativi/formativi per i loro soci. È stata utilizzata una metodologia di tipo interattivo (*Problem-Based Learning*), in cui il discente si è fatto carico di partecipare attivamente (De Virgilio, 2002). I partecipanti, dunque, hanno studiato e sperimentato una tecnica di formazione basata sullo studio e la soluzione di problemi, supportata da lezioni frontali di esperti, consultazione di materiale online, lavoro a distanza in piccoli gruppi con tutor. Anche in questo caso è emersa la grande esigenza da parte dei partecipanti, di avere a propria disposizione strumenti validi per conoscere e selezionare fonti di informazione su tutte le tematiche inerenti le malattie rare, ma anche di trovare un linguaggio comune con cui dialogare con professionisti e istituzioni.

Percorso di empowerment “Incontri di parent training nella Sindrome di Prader-Willi”

Paradigmatico del secondo genere di interventi proposti dal CNMR è stato il percorso di empowerment “Incontri di parent training nella Sindrome di Prader-Willi”, un progetto organizzato nel 2008 in collaborazione con la Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi. Il corso ha visto la partecipazione dei genitori o caregiver delle persone con Sindrome di Prader-Willi con lo scopo di far assumere loro conoscenze, abilità e competenze idonee per affrontare gli aspetti problematici (*problem solving*) relativi al comportamento dei propri figli, incrementando il loro senso di autostima nella gestione delle sfide quotidiane. Si è scelta la metodologia del parent training proprio perché tale approccio aumenta l'empowerment e migliora la qualità di vita delle figure coinvolte (Benedetto, 2005). Il successo di questa iniziativa e l'efficacia del metodo, si dimostrano con la richiesta di replicare l'esperienza (è attualmente in preparazione una nuova serie di incontri), da parte della Associazione regionale di PW, ma anche da parte di associazioni dedicate ad altre patologie rare, che hanno visto in questo approccio un modello di empowerment valido e flessibile alle loro esigenze.

Percorso formativo per gli operatori della helpline della Fondazione “W Ale”

Nel corso del 2013 e del 2014 è stato realizzato un percorso formativo per gli operatori della helpline della Fondazione “W Ale”, un servizio di supporto informazione e orientamento per le malformazioni vascolari congenite e le disabilità correlate. Le malformazioni vascolari congenite possono causare disabilità gravi e condurre alla morte e, dunque, comportano serie implicazioni sul piano medico, psicologico e sociale. Su richiesta della Fondazione, è stato progettato e realizzato un percorso formativo per i volontari della Fondazione, fondato su metodi, competenze ed esperienza dell'équipe del TVMR (Telefono Verde Malattie Rare), con l'obiettivo di promuovere la diffusione di informazioni corrette e validate nell'ambito delle MVC e delle disabilità, attraverso una helpline gratuita dedicata. Tale servizio d'informazione intende promuovere altresì la costruzione di un network di soggetti che possano condividere le conoscenze con pazienti e loro familiari, volontari, centri clinici, ospedali e associazioni.

Il percorso è stato progettato dall'équipe del TVMR, che, per le competenze multidisciplinari e per l'esperienza sviluppata in questi anni, è stata coinvolta in numerosi eventi formativi e informativi: dalla condivisione dei dati raccolti e dall'approfondimento di metodologie e strumenti utilizzati per il servizio in diversi contesti, a convegni scientifico-divulgativi e percorsi formativi per operatori, come nel caso del Centro Ascolto Malattie Rare della Regione Toscana.

Il percorso formativo per gli operatori della helpline della Fondazione "W Ale" ha coinvolto 18 volontari della Fondazione, in due regioni italiane (Basilicata e Lazio), nell'arco di un anno. Sono stati sviluppati:

- un percorso formativo disegnato e implementato con metodologie andragogiche (tecniche di apprendimento cooperativo, gruppi esperenziali e role play), che hanno accompagnato le lezioni magistrali. Il programma del corso ha incluso nozioni relative alle malattie rare, la rete nazionale e le normative, i farmaci orfani, aspetti clinici delle MVC, la legislazione riguardante le malattie rare e la disabilità, un training specifico sulla comunicazione e il counselling telefonico;
- un database per la raccolta e l'archivio dei dati clinici e demografici dei pazienti e dei loro familiari, in accordo con la normativa attualmente vigente in tema di privacy.

Il servizio, ad oggi, è stato attivato in due sedi e fornisce informazioni su:

- Centri di diagnosi e cura per le anomalie vascolari congenite
- Esenzioni (es. malattie rare, malattie croniche, invalidità) e diritti esigibili per persone con anomalie vascolari congenite e i loro familiari
- Sperimentazioni cliniche
- Associazioni di pazienti presenti sul territorio
- Invalidità e agevolazioni correlate alle patologie vascolari
- Servizio gratuito di consulenza medica per anomalie vascolari congenite presso "Le Stanze di Ale": presso le sedi associative di Venosa (Pz) e Roma

In accordo con la strutturazione del servizio d'informazioni della Fondazione "W Ale", gli operatori, sono in grado di gestire autonomamente le richieste o di farvi fronte in collaborazione con l'équipe del TVMR. L'obiettivo è fornire assistenza, rispondere alle esigenze e orientare l'utenza rispetto alle malformazioni vascolari congenite, con il fine di creare un contesto dove la comunicazione, lo scambio, l'informazione siano elementi sostanziali per promuovere la crescita e lo sviluppo di un sistema di sostegno più solido. L'esperienza di formazione è stata presentata in diversi eventi in Italia e anche nell'ambito di "ICORD. The 8th International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs – Building Global Bridges for Rare Diseases Research ad Orphan Product Development" (1-2 novembre, San Pietroburgo, Russia).

Percorso formativo: "ISTRUZIONI PER L'USO: metodi e materiali per parlare di malattie rare nella scuola primaria"

Nell'ambito della progettazione di percorsi formativi e nella loro implementazione, il CNMR ha ideato e progettato "ISTRUZIONI PER L'USO: Metodi e materiali per parlare di malattie rare nella scuola primaria", un percorso formativo per l'uso della videofavola "Con gli occhi tuoi. Una storia di amore e di amicizia" nella scuola primaria, realizzata in collaborazione con il Ministero della Salute e molteplici stakeholder (Gentile *et al.*, 2013; Gentile e Taruscio, 2013).

Il percorso formativo, disponibile nel sito dedicato alla videofavola (www.congliocchituo.salute.gov.it), ha l'obiettivo di promuovere la conoscenza dei temi delle malattie rare e dell'inclusione sociale e si articola in quattro attività:

1. Conosciamo le malattie rare - introduzione al tema delle malattie rare;
2. La videofavola: le due alternative - visione della videofavola, prima parte e due finali alternativi;
3. La videofavola: continuiamo la storia - produzione del terzo finale alternativo da inviare all'ISS;
4. Giochiamo con le malattie rare? - verifica dell'apprendimento.

Ognuna delle quattro attività è calibrata per due gruppi di classi (II e III insieme, IV e V insieme). A discrezione del docente, le attività per il gruppo II e III possono essere realizzate anche con allievi delle classi prime. Per ogni attività sono inclusi: una scheda di attività per l'insegnante, con tutte le informazioni necessarie per realizzarla (destinatari, obiettivi, istruzioni, fasi); i materiali, ovvero tutto ciò che è essenziale per metterla in pratica (moduli, tabelle), da fotocopiare e/o ritagliare. Le attività sono organizzate sequenzialmente in ordine crescente di complessità dei compiti e delle abilità sociali da sviluppare. Pertanto, il percorso dovrebbe essere seguito senza alterarne l'assetto. La pianificazione del numero di lezioni e/o di giorni per realizzarle è a discrezione dell'insegnante. Il docente inoltre, ha facoltà di decidere quanto tempo dedicare a ciascuna fase ma, una volta stabilita, la durata deve essere rispettata.

Il percorso formativo è sviluppato con tecniche di apprendimento cooperativo (*cooperative learning*). Al termine del percorso, è stata prevista la possibilità di inviare all'ISS una scheda di gradimento (in due versioni: una per gli allievi e una per gli insegnanti). L'apprendimento cooperativo è un processo di apprendimento che coinvolge attivamente i discenti nel lavoro di gruppo per raggiungere un obiettivo comune. Essenzialmente, si tratta di un metodo didattico che fa leva sulla risorsa gruppo, con l'obiettivo principale di migliorare l'apprendimento e le relazioni sociali, sfruttando tutte le risorse presenti.

Workshop “Interazione tra persone con malattia rara, loro caregivers e animali”

Al workshop tenutosi presso l'ISS (1 ottobre 2010) hanno partecipato pazienti, familiari, medici esperti di malattie rare, veterinari esperti di *pet therapy*, fisioterapisti, assistenti sociali e psicologi. Il Workshop, realizzato in collaborazione con il Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare dell'ISS, ha esplorato, tramite un metodo didattico interattivo (lavoro in piccoli gruppi secondo tecniche di apprendimento cooperativo), ipotesi di strutturazione dell'indagine quantitativa su possibili interazioni tra persone con malattie rare, loro caregivers e animali. Diverse le aree indagate tra cui: vantaggi e svantaggi della relazione con un animale; possibili contesti di interazione; esperienze dirette e/o indirette di interazione; disponibilità di tempo e denaro e infine la qualità di vita. Nell'ambito del workshop, è stato costituito il “Gruppo di Lavoro Multidisciplinare” che si è occupato della progettazione, realizzazione e valutazione delle fasi successive del progetto, nello specifico: progettazione e realizzazione di una banca dati di esperienze/esperti in tale contesto; elaborazione di un questionario (indagine quantitativa) rivolto alle Associazioni di pazienti con l'obiettivo di indagare le condizioni concrete per l'interazione tra animali e persone con malattia rara e loro caregivers/familiari e le possibili interazioni tra tali soggetti.

Progetto EUROPLAN ed empowerment dei pazienti nella formulazione di interventi istituzionali

Come si diceva in precedenza, le iniziative per essere valide e utili debbono adeguarsi ai cambiamenti culturali, e se possibile anche anticiparli. Questo è il caso del progetto EUROPLAN (www.europlanproject.eu, vedi la sezione sui Progetti Internazionali di questo rapporto) coordinato dal CNMR-ISS (primo progetto 2008-2011, rinnovato per il triennio 2012-2015). Questo progetto europeo per lo sviluppo di Piani nazionali per le malattie rare, ha avuto un duplice valore nel rapporto con le associazioni. In primo luogo, c'è stata una forte collaborazione a livello internazionale con EURORDIS, Federazione europea delle associazioni, partner fondamentale dell'iniziativa e responsabile delle Conferenze Nazionali, organizzate dalle Federazioni Nazionali delle associazioni di pazienti. Le Conferenze Nazionali sono state incentrate sulla complessità relativa all'adozione e all'attuazione di piani nazionali e su come trasformare le disposizioni legislative nazionali in una realtà positiva per la vita quotidiana dei malati rari.

Dall'altro canto, proprio le due conferenze nazionali italiane (2010 e 2014), organizzate dalla Federazione italiana UNIAMO, ha promosso e avviato una nuova metodologia di lavoro, mettendo attorno ad un tavolo tutti gli attori implicati nell'adozione e implementazione del PNMR. La prima Conferenza Nazionale EUROPLAN (2010) aveva la finalità di valutare con tutti i portatori di interesse locali la trasferibilità delle Raccomandazioni EUROPLAN nella propria realtà, in modo da poter arrivare a capire come sviluppare un piano nazionale per le malattie rare. La seconda Conferenza (2014), successiva all'adozione del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 (che ha acquisito alcune delle proposte presenti nel report finale del 2010), si è focalizzata su come implementarlo. E dunque è stata concretamente un'occasione in cui pazienti, Ministeri, ISS, Società scientifiche ecc., hanno trovato un "linguaggio comune" per mettere a disposizione le proprie competenze, arricchendo il proprio bagaglio conoscitivo con quello altrui, per mirare ad un vantaggio della collettività.

Questa prima esperienza è stata poi replicata in numerosi progetti nazionali, che hanno visto il CNMR-ISS sempre presente nei tavoli progettuali multi-stakeholder, progetti spesso promossi direttamente dalle associazioni, che negli ultimi dieci anni hanno dimostrato di aver acquisito maggiore consapevolezza non solo sui loro bisogni e sui loro diritti, ma anche su come richiederli. In numerosi di questi progetti il CNMR-ISS ha fornito il proprio know-how e il proprio supporto tecnico scientifico in qualità di partner attivo. Esempi sicuramente da citare sono:

- a) Diaspro Rosso (2010), progetto promosso da UNIAMO FIMR e finanziato dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali. La finalità generale era di predisporre un accurato, efficace ed efficiente modello di rilevazione dei bisogni assistenziali e dei costi sociali ed economici che comporta per le famiglie l'assistenza ai malati rari, allo scopo di proporre specifiche misure di sostegno per le malattie rare, in maniera tale da ridurre le probabilità di esclusione sociale dei malati rari e delle loro famiglie.
- b) Una Community (2010-2012) per le Malattie Rare, progetto promosso da UNIAMO FIMR e finanziato inizialmente dalla Banca FINECO (Gruppo UNICREDIT), e nella fase successiva (2013-2014) dall'AGENAS. Nella prima fase due erano gli obiettivi principali: il primo poteva definirsi un pre-requisito per ogni possibile sviluppo riflessivo e progettuale, ovvero studiare una sorta di nuovo linguaggio che potesse riuscire a mettere davvero in comunicazione i vari attori. Trovare un linguaggio "franco", universale, cambia la prospettiva, il punto di riferimento. Mentre non diminuisce la profondità del pensiero, anzi ne vengono rese meglio le sfaccettature. Il secondo è stato

- una definizione condivisa dei Centri di competenza, che tenesse conto delle indicazioni europee, ma anche e soprattutto della terminologia utilizzata a livello nazionale e locale.
- c) Sulla base dei risultati ottenuti, nella seconda fase del progetto si è sviluppando un primo modello di valutazione di qualità dei Centri di Competenza.
 - d) Determinazione Rara (2013-2014), progetto promosso da UNIAMO FIMR e co-finanziato dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali. Partner attivi di questo percorso, insieme al CNMR-ISS, sono stati l'IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Telethon, AIFA, i quali hanno dialogato, discusso e si sono confrontati direttamente con i partecipanti attraverso un percorso didattico interattivo, partendo da esperienze concrete di sperimentazione clinica e biobanking, da studi clinici in corso, da modelli di consenso informato in uso, sui nuovi confini aperti della ricerca biomedica. Il percorso offerto da Determinazione Rara ha permesso una presenza competente e un ruolo attivo dei pazienti e dei loro rappresentanti nei processi della ricerca scientifica che li coinvolgono direttamente: è stato un cantiere di buone pratiche tra associazioni e professionisti della sperimentazione e della ricerca.
 - e) Carosello (2014-2015), progetto promosso da UNIAMO FIMR e finanziato dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali. L'obiettivo è sviluppare un percorso di empowerment delle persone con malattia rara e dei loro rappresentanti associativi che, muovendo da una preliminare analisi degli assetti istituzionali e organizzativi dei servizi per persone con malattia rara nelle diverse regioni, favorisca la formulazione di proposte per il miglioramento delle reti regionali di assistenza anche in funzione dell'approvando Piano Nazionale delle Malattie Rare per promuovere l'equità di accesso ai servizi sanitari, socio-sanitari e sociali e favorire, di conseguenza, la piena inclusione sociale delle persone con malattia rara. Sono emerse in tale contesto numerose criticità inerenti la mancata presa in carico multidisciplinare da parte dei presidi della rete, prevista invece a livello normativo, indispensabile per accogliere i bisogni psicologici e socio-assistenziali degli utenti. Particolare attenzione è dedicata ai percorsi di orientamento attitudinale e professionale e all'inserimento lavorativo delle persone con malattia rara, oltre che all'implementazione di strumenti atti a diffondere informazioni chiare ed esaustive sui diritti esigibili dei malati e dei loro familiari. Altro nodo cruciale la difficoltà nel riconoscimento del grado di disabilità implicato dalle malattie rare da parte delle Commissioni di invalidità dell'INPS, sia a causa della scarsa formazione/informazione degli specialisti che alla mancanza di prassi definite e condivise di valutazione multidimensionale del richiedente, a discapito degli aspetti di compromissioni cognitive, affettivo-emotive e interpersonali legati sovente alla patologia. La finalità ultima è di contribuire, così facendo, a migliorare i processi di funzionamento dei servizi e, in ultima analisi, la qualità della vita di malati e familiari.

Coinvolgimento dei pazienti nella stesura di linee guida

Il CNMR ha coinvolto le associazioni di pazienti nei contesti più vari. Ad esempio nella stesura di linee guida, in cui esse rappresentano il valore aggiunto, soprattutto nell'ambito delle malattie rare, per le quali le conoscenze scientifiche disponibili sono caratterizzate spesso da profonda incertezza in ambito clinico e organizzativo. Quindi, oltre ai pareri motivati e condivisi del panel multidisciplinare di esperti, il CNMR e nel suo ruolo di coordinatore, chiama ad intervenire con pari dignità i rappresentanti dei pazienti per approfondire gli aspetti dell'appropriatezza degli interventi e dei trattamenti legati alle problematiche di ciascuna condizione (es. aniridia, epidermolisi bollosa ecc., <http://www.iss.it/cnrmr>).

Laboratorio nazionale di medicina narrativa

La partecipazione attiva dei soggetti coinvolti nelle scelte dei percorsi di diagnosi e cura è un elemento imprescindibile della medicina contemporanea. A partire da questo presupposto il vissuto del paziente e di chi se ne prende cura diventa centrale per costruire un percorso personalizzato e condiviso. Fra gli strumenti che il CNMR ha utilizzato per promuovere la partecipazione attiva dei pazienti e migliorare il funzionamento dell'intero team di cura, attraverso la consapevolezza del ruolo professionale e del mondo emotivo di ciascun operatore c'è la medicina narrativa. L'ascolto del paziente promuove la fiducia e rinforza l'alleanza terapeutica, contribuendo a diminuire le cosiddette pratiche di medicina difensiva lasciando spazio alla relazione, che diventa uno strumento di comprensione della diagnosi e della cura.

Il vissuto del paziente, l'"illness", e la percezione sociale della malattia, la "sickness", sono necessariamente complementari alle conoscenze cliniche del medico, alla malattia intesa, in termini bio-medici, come "disease". La medicina narrativa può essere uno strumento utile per pensare e affrontare le malattie considerandone questi tre aspetti e ben si colloca nell'ambito di un "approccio globale" di sanità pubblica in grado di rispondere ai bisogni delle persone con malattie rare.

Dal 2005, il CNMR promuove lo studio e la diffusione della medicina narrativa nell'ambito delle malattie rare, con il "Laboratorio nazionale di medicina narrativa", nel quale a livello nazionale e internazionale sono condotte attività di ricerca, formazione, informazione e comunicazione. Tra queste ultime attività, il CNMR ha organizzato, nel 2009, il primo Convegno Nazionale annuale "Malattie Rare e Medicina Narrativa" (Gentile *et al.*, 2009) e, nel 2012, il First International Congress "Narrative medicine and rare diseases" (Luzi *et al.*, 2012).

Gli eventi per dar voce alle narrazioni di pazienti e di loro familiari, nonché di operatori sanitari, si sono moltiplicati (Gentile, 2010; 2011) ed è con entusiasmo che il CNMR ha accolto la sfida di "Viverla Tutta", avviata da uno spazio aperto all'interno del sito Repubblica.it e proseguita con il progetto "Laboratorio sperimentale di medicina narrativa", coordinato dall'ISS, i cui partner sono stati l'Azienda Sanitaria Locale 10 di Firenze (ASL), la *European Society for Health and Medical Sociology* (ESHMS) e la Pfizer Italia. Il progetto "Laboratorio sperimentale di medicina narrativa" ha mirato a raccogliere e analizzare storie di pazienti con malattia rara e/o cronica e di caregiver raccolte tramite la Call to action "Viverla Tutta", con l'obiettivo di individuare ed elaborare "Linee di indirizzo per l'utilizzo della medicina narrativa", al fine di promuovere l'integrazione tra la *Narrative Based Medicine* (NBM) e la *Evidence Based Medicine* (EBM). Il Progetto è stato articolato in due ambiti di azione: scientifico, con lo sviluppo di un laboratorio sperimentale di NBM, costituito da ISS, ASL, ESHMS, per l'analisi delle storie raccolte tramite "Viverla Tutta" e l'elaborazione di linee di indirizzo; divulgativo, con l'attivazione di strumenti e iniziative di comunicazione, svolte da ISS, ASL, Pfizer Italia, per informare, sensibilizzare e coinvolgere i cittadini sulla medicina narrativa. Le "Linee di indirizzo per l'utilizzo della medicina narrativa" sono state elaborate attraverso un processo formale che ha avuto luogo in una Conferenza di Consenso. La Conferenza di Consenso rappresenta uno degli strumenti formali disponibili per raggiungere un accordo tra diverse professionalità rispetto a questioni sanitarie particolarmente controverse e complesse, favorendo la scelta di orientamenti il più possibile uniformi nella pratica clinica, nell'ottica di fornire ai pazienti la migliore qualità di cura in rapporto alle risorse disponibili. Requisiti fondamentali sono multidisciplinarietà e multiprofessionalità del panel. Pertanto, l'obiettivo è stato elaborare linee di indirizzo "evidence based" per l'utilizzo della medicina narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative, indirizzate a operatori della salute impegnati in ambito sanitario, sociale e socio-sanitario. La celebrazione della conferenza ha consentito di far convergere la dimensione del convegno scientifico e quella

del dibattito pubblico, dando spazio alla maggiore pluralità di voci possibile. Per questo motivo, è stata importante la partecipazione della comunità scientifica e della società civile al dibattito pubblico del giorno 11 giugno 2014.

Le Linee di indirizzo sono state il risultato di un progetto caratterizzato, quindi, da una ‘duplice anima’, scientifica e comunicativa, oltre che, naturalmente, della collaborazione sia interna con Ufficio Stampa, Epidemiologia clinica e linee guida e Settore documentazione dell’Istituto Superiore di Sanità, sia con tutti gli stakeholder della comunità scientifica e della società civile, tra i quali, ad esempio: FNOMCeO (Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri); SIMG (Società Italiana di Medicina Generale); SIP, (Società Italiana di Pediatria); CNOP (Consiglio Nazionale Ordine degli Psicologi); IPASVI (Federazione Nazionale Collegi Infermieri); AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica); ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri); SIPeM (Società Italiana di Pedagogia Medica); e naturalmente Associazioni e Federazioni di Associazioni di pazienti come UNIAMO FIMR Onlus, Federazione Italiana Malattie Rare, Coordinamento nazionale Associazioni dei Malati Cronici - Cittadinanza Attiva e APMAR Onlus, Associazione Persone con Malattie Reumatiche. La finalizzazione delle Linee di indirizzo è stata oggetto di un importante evento di comunicazione (v. il Capitolo su “Comunicazione e sensibilizzazione” di questo rapporto) e di un articolo sulla stampa (Il Sole24ore, 2015)

È necessario sottolineare che, tra le diverse accezioni di narrazione in medicina, la Conferenza di Consenso ha ristretto il suo interesse alle pratiche attinenti al contesto clinico-assistenziale. Non sono state prese in considerazione sia la narrazione in senso formale-letterario, sia quella che fa dei vissuti patologici oggetto di conversazione. Qui di seguito, si riportano le Raccomandazioni elaborate dalla Giuria e destinate ad operatori sanitari, sociali e socio-sanitari:

- *Quesito 1 “Qual è la definizione di medicina narrativa?”*

Raccomandazione. Con il termine di Medicina Narrativa (mutuato dall’inglese *Narrative Medicine*) si intende una metodologia d’intervento clinico-assistenziale basata su una specifica competenza comunicativa. La narrazione è lo strumento fondamentale per acquisire, comprendere e integrare i diversi punti di vista di quanti intervengono nella malattia e nel processo di cura. Il fine è la costruzione condivisa di un percorso di cura personalizzato (storia di cura). La Medicina Narrativa (NBM) si integra con l’Evidence-Based Medicine (EBM) e, tenendo conto della pluralità delle prospettive, rende le decisioni clinico-assistenziali più complete, personalizzate, efficaci e appropriate. La narrazione del paziente e di chi se ne prende cura è un elemento imprescindibile della medicina contemporanea, fondata sulla partecipazione attiva dei soggetti coinvolti nelle scelte. Le persone, attraverso le loro storie, diventano protagoniste del processo di cura.

- *Quesito 2 “Quali sono le metodologie e gli strumenti utilizzati nella medicina narrativa?”*

Raccomandazione. La Medicina Narrativa fa riferimento prevalentemente a tre differenti approcci analitici derivanti da diversi ambiti disciplinari: 1. narratologico (letteratura), 2. fenomenologico-ermeneutico (filosofia), 3. socio-antropologico (scienze sociali). Nella letteratura scientifica esiste una pluralità di strumenti proposti in rapporto a differenti contesti, obiettivi e attori. Non esistono prove che uno strumento sia migliore dell’altro. Di seguito alcuni esempi: colloquio condotto con competenze narrative, interviste narrative semi-strutturate, parallel charts, Story Sharing Intervention (SSI), scrittura riflessiva, narratore vicario, Time Slips, Videointervista. Criteri di utilizzo degli strumenti: a) importanza di lasciare libero l’intervistato

nell'usare la modalità narrativa a lui più confacente, b) contenere la dimensione del racconto, finalizzandolo ad un risvolto operativo nelle cure.

- *Quesito 3 “Quale può essere l'utilità e in quali ambiti e contesti (esperienze applicative)?”*

Raccomandazione. Alla luce delle esperienze applicative ad oggi realizzate, in carenza di una metodologia valutativa consolidata, sulla base delle conoscenze degli esperti, la Medicina Narrativa, riportando il paziente al centro del processo di cura, può essere utilizzata nei seguenti ambiti: prevenzione, diagnosi, terapia e riabilitazione; aderenza al trattamento; funzionamento del team di cura; consapevolezza del ruolo professionale e del proprio mondo emotivo da parte degli operatori sanitari e socio-sanitari; prevenzione del burn-out degli operatori e dei caregiver; promozione e implementazione dei PDTA; ottimizzazione delle risorse economiche; prevenzione dei contenziosi giuridici e della medicina difensiva.

- *Raccomandazione per la formazione*

Si raccomanda di introdurre la competenza narrativa in tutti i suoi aspetti e ambiti di applicazione nei percorsi formativi accademici e di sanità pubblica degli operatori sanitari e socio-sanitari. Si raccomanda la progettazione di percorsi multidisciplinari e interprofessionali con uso di metodi attivi e strumenti come: raccolte di storie di pazienti, familiari e operatori sanitari; scrittura riflessiva; letteratura, cinema e altre arti espressive; web 2.0.

- *Raccomandazione per la ricerca*

Si raccomanda la promozione di un'attività di ricerca in Medicina Narrativa orientata prevalentemente alla sanità pubblica che favorisca l'integrazione tra EBM e NBM usando metodologie miste quali-quantitative.

Il progetto delle Linee di indirizzo è stato successivamente insignito del Primo Market Access Award 2015, per la categoria “Assistenza al paziente”, premio bandito dall'Università degli Studi del Piemonte Orientale “Amedeo Avogadro” assieme alla società MA Provider, con il patrocinio di CittadinanzAttiva. Il premio ha l'intento di premiare le migliori partnership tra aziende private ed enti pubblici finalizzate a migliorare l'accesso alle cure dei pazienti con soluzioni innovative. I criteri di assegnazione hanno riguardato in particolare il valore scientifico del progetto, il beneficio diretto ai pazienti, l'innovazione e il valore aggiunto nell'interazione tra pubblico e privato, la riproducibilità dell'iniziativa. La Giuria era composta da Pier Luigi Canonico (Direttore del Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università degli Studi del Piemonte Orientale), Antonio Gaudio (Segretario Generale di CittadinanzAttiva), Armando Genazzani (Professore di Farmacologia dell'Università degli Studi del Piemonte Orientale), Claudio Jommi (Professore di Economia Aziendale dell'Università degli Studi del Piemonte Orientale), Elena Paola Lanati (Managing Director di MA Provider) e Consuelo Pizzo (International Partner Life Sciences, Transearch).

Promuovere l'empowerment vuol dire non solo dare voce alle persone con malattia rara, ascoltare le loro narrazioni, coinvolgerle attivamente nella progettazione, realizzazione e valutazione di attività e progetti, ma anche fornire loro strumenti affinché possano essere più consapevoli dei propri diritti, avere la possibilità di conoscerli e di usufruirne.

Guida ipertestuale “I diritti dei cittadini con disabilità - Dai diritti costituzionali ai diritti “esigibili”

Le malattie rare, per le loro caratteristiche, possono spesso comportare invalidità e su questa base è nata la collaborazione tra il CNMR, l'Associazione Crescere-Bologna e l'Associazione Prader Willi-Calabria nel realizzare la Guida ipertestuale “I diritti dei cittadini con disabilità - Dai diritti costituzionali ai diritti “esigibili”. Si tratta di uno strumento ipertestuale, realizzato insieme alle Associazioni di pazienti, utile a orientarsi nella normativa di riferimento che riguarda le malattie rare e le disabilità in generale, rivolto alle persone con disabilità e ai loro familiari, agli operatori socio-sanitari, ai giuristi, ai lavoratori del settore scolastico e a chiunque sia coinvolto nel complesso universo delle patologie rare.

La guida, aggiornata due volte l'anno e giunta alla sua settima edizione nel 2015, ha finalità di documentazione e di consultazione e aiuta a muoversi in una materia molto articolata e per sua stessa natura in costante evoluzione. Uno strumento ipertestuale che è stato implementato nel tempo ed è oggi disponibile in molteplici versioni: html, pdf/a standard e ad alta leggibilità, in italiano e inglese. La materia è suddivisa in 11 capitoli (Costituzione Italiana, Diritto alla salute, Diritto all'educazione e all'istruzione, Riconoscimento dell'invalidità, Diritto al lavoro, Diritti del lavoratore, Mobilità Turismo e Sport, Altri diritti e Agevolazioni, Le tutele, Benefici fiscali, Esenzione dal ticket), coadiuvati da una Premessa, un Elenco dei link alle disposizioni normative e degli Allegati. All'inizio di ogni capitolo, precedute dall'indice dei paragrafi, sono elencate le leggi di riferimento, cui fa seguito una sintetica trattazione esplicativa con richiamo della normativa specifica; conclude il capitolo o il paragrafo l'indicazione di un sito istituzionale e di una guida o presentazione del tema trattato, anche questi con i relativi link.

La Guida è disponibile, nelle diverse versioni (html, pdf/a standard e ad alta leggibilità, in italiano e inglese) - unitamente ad un archivio delle edizioni precedenti - nella sezione “il disabile e i suoi diritti”, “esenzioni e ticket” del sito web del CNMR (www.iss.it/cnmr) e nei siti web dell'Associazione Crescere-Bologna e dell'Associazione Prader Willi-Calabria.

La Guida ipertestuale è stata adottata dal Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna come guida per il cittadino. La versione per l'Azienda ospedaliero-universitaria bolognese è arricchita (solo per il documento ipertestuale italiano) da pagine con approfondimenti regionali.

Database di Associazioni e Federazioni di malattie rare

Per facilitare e promuovere il coinvolgimento di tutte le associazioni, nazionali e regionali, all'interno delle proprie iniziative e progetti, il CNMR ha creato da qualche anno un database di Associazioni e Federazioni di malattie rare. Questa banca dati, che ad oggi elenca circa 320 organizzazioni, ha inoltre il valore aggiunto di fornire al cittadino uno strumento user friendly di consultazione e informazione sull'argomento e di offrire maggiore visibilità alle associazioni e federazioni.

La lista delle associazioni attualmente online sul sito del CNMR, seppur rappresentativo, non è esaustivo dell'ampia e variegata realtà associativa nazionale (1079 tra associazioni e sedi sociali di associazioni) emersa nell'ultimo rapporto sullo stato dell'assistenza alle persone con malattia rara (Commissione Salute Tavolo Tecnico Malattie Rare Coordinamento delle Regioni, 2015). Tuttavia, ciò è dovuto alla scelta del CNMR di inserire in elenco solo le associazioni che inviano il loro statuto (in copia conforme all'originale), a garanzia del fatto di essere ONLUS o senza scopo di lucro.

Il database, in ogni caso è in costante aggiornamento e ampliamento. Per meglio delineare lo status quo delle organizzazioni, inoltre, il Centro ha avviato uno studio sui bisogni informativi e formativi di pazienti con malattie rare e loro familiari. A questo scopo è stato preparato un questionario, che sarà inoltrato a tutte le associazioni ad oggi presenti nel database, con l'obiettivo di conoscere i loro bisogni informativi e valutare come e se questi si siano modificati nel tempo, confrontandoli con l'indagine del 2004 (<http://www.iss.it/cnmr/index.php?lang=1&id=2513&tipo=80>). Considerato, inoltre, il numero crescente di Associazioni che offrono servizi informativi (circa 90), di diversa natura e modalità di accesso (sportello, telefono, mail, format online, blog), una parte importante dello studio verterà sulla mappatura di questi servizi e sul confronto dei dati di questi ultimi con quelli del TVMR che opera su scala nazionale, al fine di promuovere progetti sempre più mirati. Un focus particolare sarà dato ai bisogni emotivi e di supporto psicologico che i suddetti servizi informativi raccolgono. È dimostrato, infatti, che il più delle volte è l'associazione a raccogliere e farsi carico delle implicazioni emozionali quotidiane del vivere con una malattia rara, ponendosi accanto o in alternativa a servizi informativi più istituzionali.

Bibliografia

- Aymé S, Kole A, Groft S (2008) Empowerment of patients: lessons from the rare diseases community. *Lancet* Vol 371 June 14, 2008
- Benedetto L. Il parent training: counseling e formazione per i genitori. Roma: Carocci; 2005.
- Bessel TL, Anderson JN, Silagy CA, Sansom LN, Hiller JE. Surfing, Self - medicating and safety: buying non-prescription and complementary medicines via internet. *Qual Saf HealthCare* 2003;12:88-92.
- Commissione Salute Tavolo Tecnico Malattie Rare Coordinamento delle Regioni, Stato dell'assistenza alle persone con malattia rara in Italia: il contributo delle Regioni, Venezia 2015.
- De Virgilio G. Descrizione del metodo didattico Problem-based Learning. In: Bedetti C, Barbaro MC, Bertini A (Ed.). *Le nuove droghe: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002. p. 3-8.
- Gentile AE, De Santis M, Polizzi A (2013): ISTRUZIONI PER L'USO Metodi e materiali per parlare di malattie rare nella scuola primaria. Percorso formativo sull'uso della videofavola "Con gli occhi tuoi. Una storia d'amore e d'amicizia". 2013. http://www.congliocchituoil.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2111_allegato.pdf
- Gentile AE, Taruscio D (2013): Conclusioni. Le parole nel tempio. In "Narrazione e disabilità intellettiva. Valorizzare le esperienze individuali nei percorsi educativi e di cura" a cura di Ruggerini C, Manzotti, S, Griffò G, Veglia, F, in "Le Guide Erickson. Metodologie e percorsi per la didattica, l'educazione, la riabilitazione, il recupero e il sostegno" Collana diretta da Dario Ianes. 2013, Edizioni Erickson, Trento.
- Gentile AE, Luzi I, Taruscio D, Ed. 3. Convegno nazionale Medicina narrativa e malattie rare. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 13 giugno 2011. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (ISTISAN Congressi 11/C2).
- Gentile AE, Luzi I, Iacono D e Taruscio D, ed. 2° Convegno Medicina narrative e malattie rare. Istituto Superiore di Sanità, 16 luglio 2010 – Abstract Book. ISTISAN Congressi, 10/C4, Istituto Superiore di Sanità, Roma, 2010.
- Gentile AE, Luzi I, Razeto S, Taruscio D (Ed.). Convegno. Medicina narrativa e malattie rare. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 26 giugno 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/50).

- Il Sole24Ore (2015): Linee di indirizzo per l'utilizzo della Medicina Narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative. I Quaderni di Medicina de Il Sole24Ore Sanità, Allegato al N.7, 24 feb.-2mar. 2015
- Luzi I, Gentile AE, Taruscio D (Ed.). First International Congress Narrative Medicine and Rare Diseases. Istituto Superiore di Sanità. Rome, June 4, 2012. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/13).
- Ministero della Salute (2014): Piano Nazionale Malattie rare 2013-2016. Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2153_allegato.pdf - ultimo accesso 8.05.2015
- Unione Europea (2006): Conclusioni del Consiglio sui valori e principi comuni dei sistemi sanitari dell'Unione europea. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea C 146 del 22.6.2006 (Disponibile all'indirizzo: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52006XG0622%2801%29&from=IT>; ultimo accesso: 5 maggio 2015)
- Wallerstein N. 2006, What is the evidence on effectiveness of empowerment to improve health?, Copenhagen, WHO Regional Office for Europe - Health Evidence Network report: www.euro.who.int/Document/E88086.pdf, December 2007- ultimo accesso 8.05.2015

Progetti internazionali

EUROPLAN - EUROPEAN PROJECT FOR RARE DISEASES NATIONAL PLANS DEVELOPMENT

Marta De Santis (a), Amalia Egle Gentile (a), Rita Ferrelli (b), Domenica Taruscio (a)
 (a) Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma
 (b) Ufficio Relazioni Esterne, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Citato ormai in molti documenti ufficiali della Commissione Europea e nei Piani nazionali per le malattie rare di diversi Stati Membri incluso quello italiano (Ministero della Salute, 2014), il progetto EUROPLAN (www.europlanproject.eu), finanziato dalla Commissione Europea e coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare, ha raggiunto nel corso di sei anni di attività obiettivi molto importanti, operando anche un lavoro di networking fra Paesi Membri e fra diversi stakeholder, in un percorso di empowerment globale. Più che progetto, EUROPLAN potrebbe definirsi un processo concepito per accompagnare le autorità nazionali europee nella definizione e attuazione di piani o strategie per le malattie rare; un processo che, inoltre, intende stimolare la cooperazione fra pazienti e professionisti a livello europeo, per riunire le scarse e frammentarie risorse disponibili in tutta l'UE, per condividere in modo coordinato competenze e informazioni.

Nella sua prima fase (2008-2011), il progetto è stato finanziato dalla Commissione Europea (DG SANCO), come parte del “Programma di Azioni Comunitarie nel campo della Salute Pubblica (2003 2008)”. In questi primi tre anni, il lavoro si è concentrato sulla produzione di raccomandazioni su come sviluppare strategie e piani nazionali per le malattie rare (“Guidance documents”), in linea con quanto indicato dalle Raccomandazioni Europee per le azioni nel campo delle malattie rare (Unione Europea, 2009), adottate dal Consiglio dell’Unione Europea. Il Consiglio dell’UE, infatti ha raccomandato agli Stati Membri di elaborare e attuare piani/strategie appropriate per le malattie rare entro la fine del 2013, per garantire alla persone con suddette patologie l’accesso ad una assistenza qualitativamente elevata ed equa. A supporto dei suddetti documenti, inoltre, è stata prodotta una serie di indicatori per monitorare e valutare l’attuazione delle azioni indicate in ciascuno piano. Articolato in 8 diversi work package, dunque, ha prodotto e disseminato i seguenti risultati (tutti consultabili online su www.europlanproject.eu):

1. *Report on EU Member States initiatives, with previous and current experiences on rare diseases* (2009). Questo documento, prodotto European Commission Rare Disease Task Force, ha integrato nelle sue fonti tutti i dati emersi dal questionario diffuso e analizzato dal progetto EUROPLAN, per fornire una fotografia completa di iniziative e progetti dedicati alle malattie rare, non solo a livello comunitario, ma anche a livello di ciascun Paese membro.
2. *EUROPLAN Recommendations for the designing of the National Plans or Strategies for rare diseases* (2010). Queste raccomandazioni, ideate per facilitare la definizione, implementazione e monitoraggio di piani o strategie nazionali. Esse rispondono alle criticità evidenziate nella Comunicazione in tema di malattie rare (Commissione Europea, 2008), e si conformano alle 7 aree proposte nelle Raccomandazioni del Consiglio europeo (Unione Europea, 2009)
3. *Report on indicators for monitoring the implementation and evaluating the impact of National Plan or Strategy for rare diseases* (2011). Esso fornisce una serie di strumenti per valutare le attività degli Stati Membri in modo uniforme, fornendo alcuni spunti su

come armonizzare tutte le attività. Inoltre, la loro applicazione potrebbe essere un utile contributo all'elaborazione dell'European Implementation Report.

Le sopraccitate raccomandazioni sono state presentate durante le Conferenze Nazionali organizzate da EURORDIS (Federazione europea delle alleanze di pazienti - www.eurordis.org) per valutare la loro trasferibilità nei rispettivi Paesi e stimolare il dibattito nazionale tra le parti interessate. L'organizzazione delle Conferenze Nazionali (in 15 diversi Paesi dell'UE), coordinate da EURORDIS e promosse dalle alleanze nazionali dei pazienti con malattie rare, è stato determinante nel rendere EUROPLAN un processo altamente inclusivo, nel quale lavorare insieme per affrontare le principali problematiche e trovare un terreno comune.

Ogni Paese partecipante ha prodotto un rapporto finale conferenza, che è andato poi a confluire in una relazione finale di sintesi di tutte le conferenze (EURORDIS, 2011). L'adesione dei Paesi è stata molto alta, infatti sono stati coinvolti 57 partner (fra medici, scienziati, autorità sanitarie, gruppi di pazienti) da 34 Paesi, europei ed extra europei (inclusi Canada e Stati Uniti).

Conclusosi il primo triennio, molti Paesi dell'Unione Europea avevano adottato, o stavano elaborando un piano nazionale per le malattie rare. Pertanto il progetto ha avuto una continuazione come EUROPLAN 2012-2015 – incorporato nel EUCERD Joint Action come Work Package 4 – che si pone lo scopo di fornire supporto tecnico soprattutto per l'attuazione di piani nazionali, facilitando anche la circolazione delle informazioni e la condivisione e la valorizzazione di esperienze attraverso varie attività e strumenti, fra cui un sito web dedicato. Nel website, infatti, sono riportati tutti i piani nazionali che via via vengono approvati, sono indicati tutti i documenti o gli eventi di interesse, a disposizione di quanti sono impegnati nell'ambito delle strategie sanitarie per le malattie rare. Per rafforzare le interazioni e fornire nuove competenze, inoltre, sono stati organizzati una serie di workshop, incentrati di volta in volta su una tematica di rilievo. Dopo un primo "Informal Meeting" (Bruxelles, marzo 2012) per rinsaldare il network di stakeholder precedentemente creato, sono seguiti una serie di workshop, ognuno dei quali ha segnato una tappa fondamentale delle attività intraprese in questo nuovo triennio (tutti i report e le presentazioni dei relatori relative a ciascun evento sono disponibili sul sito www.euoplanproject.eu):

- "Inception Workshop on National Planning for Rare Diseases" (Roma, settembre 2012). Obiettivi: a) illustrare e condividere i risultati su una indagine che voleva indagare punti di forza e di debolezza nello sviluppo di piani nazionali sulle malattie rare, alla quale hanno preso parte nell'estate 2012 tutti gli stakeholder impegnati nella pianificazione sanitaria (27 Stati Membri, più Norvegia, Croazia, Armenia, Georgia e Russia); b) identificare, assieme a tutte le parti interessate, nuove strategie di sviluppo.
- Workshop "Key Indicators for National Plans" (Roma, marzo 2013). Questo evento ha segnato un momento di passaggio molto importante, a conclusione di un periodo di lavoro molto intenso dedicato agli indicatori. I 59 indicatori individuati nel 2009 nella prima fase del progetto, seppur considerati tutti rilevanti da un punto di vista operativo, presentavano delle difficoltà di applicazione e di gestione nella pratica per la loro numerosità. Si è sentita dunque l'esigenza di valorizzarli e di renderli fruibili per tutti gli Stati Membri, riducendo il loro numero e selezionandone un gruppo più ristretto. Il processo, iniziato nel dicembre 2012 con una selezione di "indicatori base" attraverso due diversi approcci paralleli (uno – con metodo Delphi - coordinato dall'ISS; l'altro gestito da EURORDIS), che poi sono stati discussi e approvati da tutti i partecipanti al workshop. Il documento risultante è stato adottato dall' EUCERD (Comitato europeo di esperti per le malattie rare) e costituisce le "EUCERD Recommendations on Core Indicators for Rare Disease National Plans/Strategies" (EUCERD, 2013).

- EUCERD Joint Action Workshop EUROPLAN National Plans/Strategies capacity building activities (Berlino, maggio 2014). Questo evento è stato organizzato back to back con ECRD 2014: The European Conference on Rare Diseases & Orphan Products, in modo da ottimizzare le energie e massimizzare la partecipazione di professionisti e pazienti del settore. Questo workshop si è focalizzato sullo stato dell'arte dei piani nazionali adottati in UE, e sulle necessità emerse dalle “Debrief sessions”, un'attività legata alle conferenze nazionali coordinate da EURDIS, di cui si discuterà più avanti.
- EUCERD Joint Action/EUROPLAN Workshop on Rare Disease European Reference Networks and Structural Funds (Roma, Ottobre 2014). Al passo con le emergenze del momento, questo incontro è stato molto voluto e cercato da tutti i partner di EUROPLAN e dalla Commissione Europea, poiché le informazioni e le comunicazioni riguardanti le nuove Reti europee e l'utilizzo dei Fondi Strutturali europei per sostenere le infrastrutture, sembravano non soddisfare completamente, le esigenze informative dei Paesi. Il workshop si è concentrato, quindi, su le opportunità e le modalità con cui ciascun Paese EU potrebbe affrontare le specificità delle malattie rare, in linea con i requisiti della presente normativa europea.

Dopo il successo delle prime 15 del precedente triennio, la maggior parte dei Paesi dell'Unione europea e altri 4 Paesi hanno ritenuto necessario proseguire o addirittura avviare il dialogo con tutte le parti interessate per adottare o sostenere un Piano Nazionale. Pertanto, in questo secondo progetto sono state programmate 24 nuove conferenze nazionali che sono state organizzate e coordinate da EURORDIS. Questa nuova serie di conferenze nazionali, è stata caratterizzata da Debrief Sessions, organizzate alla fine di ciascuna Conferenza nazionale. La debrief session ha rappresentato un momento di incontro più ristretto con persone chiave di ciascun Paese. Scopo di queste riunioni ristrette è stato identificare e raccogliere le esigenze, le sfide e le questioni più urgenti emerse, in relazione allo sviluppo o all'attuazione dei piani, per suggerire alle autorità nazionali alcuni possibili percorsi. Tutti i report delle conferenze nazionali sono disponibili online sul sito di EURORDIS (www.eurordis.org).

Per facilitare l'acquisizione di competenze e soddisfare alcune necessità espresse dai Paesi durante le debrief sessions, EUROPLAN ha creato delle sinergie, favorendo la partecipazione dei propri partner in altre iniziative europee. È stato questo il caso, ad esempio, della “II International Summer School RARE DISEASE AND ORPHAN DRUG REGISTRIES” (Roma, settembre 2014) e dell' Health Care Guidelines on Rare Diseases: Quality Assessment (Roma, febbraio 2015). Il team EUROPLAN, inoltre, ha offerto le proprie competenze ai Paesi che ne hanno fatto richiesta, partecipando ad incontri locali su specifici temi (es. Conferenza EUROPLAN Romania, Bucharest – luglio 2014).

È in preparazione la conferenza finale del progetto, prevista probabilmente per l'autunno 2015, in cui si intende tirare le somme di tutte le numerose attività svolte in quest'ultimo triennio, e valutare l'opportunità di ulteriori azioni che facilitino gli sviluppi di politiche nazionali in grado di cooperare verso obiettivi comuni. Tutte le attività di questo secondo triennio, saranno approfondite e rese disponibili nel report finale attualmente in preparazione, e pubblicate sul sito dedicato.

Le principali pubblicazioni realizzate nel corso del progetto sono state:

1. Taruscio D, Gentile AE, De Santis M, *et al.* National Plans on Rare Diseases” Advances in Predictive, Preventive and Personalised Medicine Volume 6, 2015, pp 1-22
2. Taruscio D, Arriola L, Baldi F *et al.* European recommendations for primary prevention of congenital anomalies: a joined effort of EUROCAT and EUROPLAN projects to facilitate inclusion of this topic in the National Rare Disease Plans. Public Health Genomics. 2014;17(2):115-23. doi: 10.1159/000360602. 4.

3. Taruscio D, Gentile AE, De Santis M *et al.* EUROPLAN: a project to support the development of national plans on rare diseases in Europe. *Public Health Genomics*. 2013;16(6):278-87. doi: 10.1159/000355932.
4. Taruscio D, Gentile AE, Evangelista T *et al.* Centres of Expertise and European Reference Networks: key issues in the field of rare diseases. *The EUCERD Recommendations*. *Blood Transfus*. 2014 Apr; 12 Suppl 3: s621-5. doi: 10.2450/2014.0026-14s.
5. Taruscio D, Vittozzi L, Stefanov R. National plans and strategies on rare diseases in Europe. *Adv Exp Med Biol*. 2010;686:475-91. doi: 10.1007/978-90-481-9485-8_26. Review.

Bibliografia

- Commissione Europea (2008): Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions (COM(2008) 679 final). Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf; ultimo accesso 7.05.2015
- EUCERD (2013): Recommendations on Core Indicators for Rare Disease National Plans/Strategies (2013): Disponibile all'indirizzo: http://www.eucerd.eu/wpcontent/uploads/2013/06/EUCERD_Recommendations_Indicators_adopted.pdf; ultimo accesso 7.05.2015.
- EURORDIS (2011): Main Results of the 15 EUROPLAN National Conferences. Final Report. Disponibile all'indirizzo: <http://download.eurordis.org.s3.amazonaws.com/rdpolicy/final-report-europlan-15-national-conferences.pdf> - ultimo accesso 7.05.2015
- Ministero della Salute (2014): Piano Nazionale Malattie Rare 2013-16 (Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2153_allegato.pdf; ultimo accesso 7.05.2015
- Unione Europea (2009): Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02). Disponibile all'indirizzo: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF> – ultimo accesso 7.05.2015

EUROCAT JOINT ACTION 2011-2013

Pietro Carbone (a), Orietta Granata (a), Cristina Morciano (a), Alberto Mantovani (b),
Francesca Baldi (b), Domenica Taruscio (a)

(a) *Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Linee generali e obiettivi

Lo studio di strategie per la prevenzione e la sorveglianza delle Malformazioni Congenite (MC) richiede una reciproca interazione fra diversi ambiti della ricerca e della sanità pubblica che si concretizza nella creazione di reti di collaborazione nazionali e internazionali. In questo contesto si è collocata la EUROCAT Joint Action 2011-2013. Questa azione congiunta, finanziata dalla Commissione Europea (Grant. No. 2010 22 04) e coordinata dal Network Europeo per la sorveglianza delle MC (EUROCAT), si è sviluppata con l'obiettivo principale di facilitare la riduzione del carico di sanità pubblica delle MC (Barisic *et al.*, 2012).

Le attività della JA si sono articolate e sviluppate attraverso 9 Work Package (WP) (EUROCAT, 2011):

- WP1 Coordination
- WP2 Dissemination
- WP3 Evaluation
- WP4 Registration, central database and surveillance
- WP5 Coding and classification, and data quality
- WP6 Investigation of trends, clusters and new exposures
- WP7 Primary prevention
- WP8 Prenatal screening, Down Syndrome, and genetic syndromes
- WP9 Medication during pregnancy

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) ha avuto il coordinamento del WP7 Primary prevention a riconoscimento della lunga attività svolta in campo nazionale e internazionale nel settore della prevenzione delle malformazioni congenite (v. capitolo "Prevenzione primaria e secondaria delle malformazioni congenite"). Questo WP ha infatti l'obiettivo di sviluppare una posizione di consenso tra i Paesi membri sulle azioni da intraprendere per la prevenzione primaria delle MC e di definire raccomandazioni per la prevenzione primaria delle MC che possano essere inserite nei rispettivi "Piani e strategie nazionali per le MR". Per questo obiettivo è stata anche considerata la capacità del CNMR di fare sinergia con le attività in corso del progetto EUROPLAN 2012-2015 (anch'esso coordinato dal CNMR).

Attività realizzate e principali risultati raggiunti

Il CNMR, quale leader del WP7 Primary Prevention, ha realizzato, attraverso una survey europea, un puntuale censimento delle principali politiche di sanità pubblica (settoriali e intersettoriali) per la prevenzione primaria globale delle MC con particolare riferimento ai seguenti: sicurezza alimentare, nutrizione; prevenzione di infezioni materne associate alla MC;

regolamenti in materia di potenziali teratogeni; azioni su determinanti di salute legati allo stile di vita; contenimento e controllo di determinanti di salute socio-economici e culturali. Questa attività è stata rendicontata attraverso la pubblicazione di un EUROCAT Special Report dal titolo “Primary Prevention of Congenital Anomalies in European Countries” (Carbone *et al.*, 2013).

Nell’ambito del WP7 sono state inoltre messe a punto le “EUROCAT-EUROPLAN Recommendations on policies to be considered for the primary prevention of congenital anomalies in National Plans and Strategies on Rare Diseases” (EUROCAT e EUROPLAN, 2013; Taruscio *et al.*, 2014). Questo documento, realizzato in sinergia e collaborazione con il progetto EUROPLAN, fornisce una descrizione sintetica di azioni sociosanitarie basate sull’evidenza scientifica per la prevenzione primaria globale delle MC. Le raccomandazioni affrontano quattro specifiche aree di intervento:

- Farmaci e medicinali (farmaci teratogeni, servizi di informazione sugli agenti teratogeni, farmacovigilanza post-marketing);
- Alimentazione e stili di vita (acido folico, folati e altre vitamine; fumo, alcol, sostanze di abuso, rischi connessi al sovrappeso e sottopeso, tutela della sicurezza alimentare secondo criteri scientifici aggiornati);
- Servizi sanitari (counselling genetico, profilassi vaccinale, prevenzione e trattamento delle patologie croniche con possibili ricadute sulla gravidanza);
- Esposizioni ambientali (esposizioni domestiche e occupazionali, biomonitoraggio, sorveglianza epidemiologica).

Le raccomandazioni sono inoltre accompagnate da un breve rassegna che identifica alcuni tipi di interventi di prevenzione primaria (es. counseling pre-concezionale, campagne educative, atti normativi, sviluppo di specifiche linee di ricerca) e di azioni utili a migliorarne impatto ed efficacia di questi interventi (es. realizzazione di piani integrati di prevenzione; attuazione e aggiornamento dei programmi comunitari di controllo sugli alimenti e l’ambiente; sviluppo di sistemi di sorveglianza per monitorare impatto ed efficacia degli interventi). Piuttosto che descrivere in dettaglio azioni specifiche, queste raccomandazioni mirano a indicare le aree in cui gli Stati Membri dovrebbero focalizzare le loro strategie per la prevenzione primaria globale delle MC. L’obiettivo principale del documento è infatti quello di favorire l’inclusione di azioni integrate per la prevenzione globale primaria delle MC nei piani nazionali per le malattie rare.

Ricadute nazionali del progetto e coerenza con gli obiettivi del Piano Nazionale Malattie Rare

Le Raccomandazioni definite in questo progetto sono state riconosciute dallo *European Committee of Experts on Rare Diseases* istituito dalla Commissione Europea per fornire consulenza alle iniziative europee nel settore delle malattie rare. Inoltre queste Raccomandazioni sono state prese a riferimento dal Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR) 2013-2016 tra gli interventi di prevenzione primaria. Per promuovere tale obiettivo del PNMR e dare massima visibilità alle Raccomandazioni tra gli operatori sanitari del nostro Paese, il CNMR nel 2015 ha organizzato in collaborazione con Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute il Workshop “Prevenire le Malformazioni Congenite, dalle raccomandazioni europee alle azioni nazionali”. Obiettivo principale di questa iniziativa era quello di fare il punto sulle iniziative svolte a livello nazionale per la prevenzione primaria delle MC, di tracciare linee strategiche condivise per il futuro e, allo stesso tempo, di diffondere la conoscenza delle Raccomandazioni.

In linea con questa iniziativa il CNMR sta finalizzando anche la realizzazione di un poster divulgativo delle Raccomandazioni (Figura 1) attraverso la traduzione e l'adattamento in lingua italiana dei testi, in collaborazione col Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (Istituto Superiore di Sanità) nell'ambito delle attività del progetto RiscRipro-Sentieri (v. capitolo "Prevenzione primaria e secondaria delle malformazioni congenite"). Le Raccomandazioni sono state anche pubblicate in lingua italiana all'interno di un Rapporto ISTISAN (Granata *et al.* 2013).

RACCOMANDAZIONI EUROPEE
per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite

Traduzione italiana a cura di Orietta Granata, Pietro Carbone, Alberto Mantovani, e Domenica Taruscio.

www.iss.it/cnmr

Queste **raccomandazioni** mirano a indicare le aree in cui gli **Stati membri dell'Unione europea** dovrebbero focalizzare le loro strategie per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite. Le raccomandazioni affrontano **quattro specifiche aree di intervento** come riportato nella traduzione di seguito.

NEL CAMPO DEI FARMACI

- Assicurare un counseling medico alle donne in età fertile sull'assunzione dei farmaci quando è programmata la gravidanza;
- Garantire ai medici la disponibilità di linee guida in materia di rischio-beneficio per l'uso di farmaci in gravidanza, in particolare per quei farmaci utilizzati per trattare malattie croniche;
- Fornire un servizio di informazione su farmaci e medicinali teratogeni con consulenza specialistica, disponibile per gli operatori socio-sanitari per le donne;
- Condurre un piano di farmacovigilanza post-marketing per individuare il rischio di malformazioni congenite associate all'uso di farmaci, con il sostegno dei registri di popolazione per le malformazioni congenite.

NEL CAMPO DELL'ALIMENTAZIONE E STILI DI VITA

- Promuovere l'informazione efficace sulla dieta e sulla nutrizione nelle donne in età fertile riducendo al minimo i rischi dovuta carenza o sovradosaggio di vitamine oligoelementi essenziali;
- Migliorare lo stato dei folati (folatemia) attraverso la supplementazione peri-concezionale con acido folico e la promozione del consumo di alimenti ricchi di folati naturali, considerando anche l'uso appropriato di alimenti arricchiti con acido folico;
- Prevenire il sovrappeso, l'obesità e il sottopeso;
- Prevenire la contaminazione alimentare da sostanze con effetti tossici per lo sviluppo prenatale, mediante strategie di sicurezza alimentare a livello di Unione Europea;
- Promuovere l'astensione dal fumo attivo e passivo;
- Promuovere l'astensione dall'alcol nelle donne in gravidanza o che programmano una gravidanza;
- Prestare particolare attenzione all'alimentazione e stili di vita nelle comunità a basso status socio-economico o di recente immigrazione

NEL CAMPO DEI SERVIZI SOCIO SANITARI

- Mettere a disposizione percorsi socio-sanitari pre-concezionali per le famiglie a rischio, inclusi i test genetici e la consulenza pre-concezionale;
- Garantire cure pre-concezionali alle donne con diabete, epilessia e altre malattie croniche, al fine di minimizzare il rischio di anomalie congenite;
- Garantire programmi di vaccinazione basati su evidenze scientifiche per la protezione dal rischio di malattie infettive associate con difetti congeniti, evitando le vaccinazioni controindicate durante la gravidanza;
- Utilizzare i normali programmi scolastici per creare precocemente la consapevolezza che le malformazioni congenite possono essere causate nella primissima fase della gravidanza sia confermata, e quindi che i comportamenti atti a prevenire dovrebbero iniziare nel periodo pre-concezionale;
- Includere considerazioni su azioni specifiche connesse alla gravidanza nei piani nazionali per la salute pubblica su tutti i principali determinanti della salute.

NEL CAMPO DELL'INQUINAMENTO AMBIENTALE COMPRESI I LUOGHI DI LAVORO

- Garantire sia le azioni di regolamentazione che le azioni di comunicazione del rischio rivolte ai cittadini, al fine di minimizzare l'esposizione agli inquinanti individuati come teratogeni, attuando le politiche comunitarie in materia di prodotti chimici;
- Garantire un adeguato sistema di sorveglianza in cui i rischi ambientali possono essere identificati attraverso l'integrazione dei dati dei registri delle malformazioni congenite con programmi di biomonitoraggio;
- Ridurre al minimo l'esposizione delle lavoratrici gestanti sul posto di lavoro a fattori di rischio per le malformazioni congenite (agenti chimici, fisici e biologici)

TIPI DI INTERVENTO DI PREVENZIONE PRIMARIA E LA LORO EFFICACIA

Possono essere identificati alcuni tipi di azioni preventive:

- Counseling pre-concezionale e durante la gravidanza, da parte del personale sanitario alle coppie di futuri genitori. Le consultazioni pre-concezionali e all'inizio della gravidanza dovrebbero essere mirate sia alle coppie ad "alto rischio" sia a quelle a "basso rischio" (popolazione generale).
- Campagne di educazione sanitaria rivolte a futuri genitori.
- Atti normativi a livello nazionale e/o europeo su fattori di rischio quali medicinali, prodotti chimici, agenti infettivi, alimenti, tabacco, alcol e altre sostanze ricreative.
- Sviluppo di ricerche epidemiologiche mirate all'avalutazione e alla sorveglianza della salute materno-infantile, allo scopo di generare evidenze scientifiche per l'avvio o l'aggiornamento di azioni di prevenzione primaria, includendo anche la costituzione di comitati di esperti per analizzare le evidenze disponibili.

L'efficacia delle azioni di prevenzione primaria delle malformazioni congenite potrebbe essere molto migliorata attraverso:

- la realizzazione di un piano integrato di prevenzione primaria che coinvolge tutti gli operatori socio-sanitari interessati, evitando così azioni/ raccomandazioni isolate e/o non coordinate;
- l'attuazione e aggiornamento dei programmi comunitari di controllo sugli alimenti e l'ambiente, prevedendo una particolare attenzione ai fattori di rischio delle malformazioni congenite;
- la corretta valutazione e integrazione delle nuove conoscenze scientifiche in azioni di sanità pubblica;
- i programmi a livello nazionale o regionale di sostegno all'assistenza sanitaria pre-concezionale, pur riconoscendo che molte gravidanze non sono pianificate;
- utilizzare i dati di sorveglianza epidemiologica derivanti dai registri di popolazione delle malformazioni congenite per monitorare l'efficacia dei servizi ed degli interventi, costruendo una solida base di evidenze per la pianificazione e lo sviluppo di azioni socio-sanitarie
- garantire la sostenibilità della prevenzione primaria attraverso programmi nazionali e internazionali di finanziamento

Figura 1. Bozza del poster "Raccomandazioni europee per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite"

Bibliografia

- Barisic I, Loane M, Curran R, Garne E, Vrijheid M, Taruscio D, Morris J, Bakker M, Irgens L, Calzolari E, Khoshnood B, Wellesley D and Dolk H (2012). Joint Action EUROCAT 2011-2013 funded by the Public Health Programme 2008-2013 of the European Commission. *Croatian Journal of Public Health*. 8: (31). 25-32.
- Carbone P, Morciano C, Taruscio D, Dolk H (Edited by). EUROCAT Special Report (2013): Primary Prevention of Congenital Anomalies in European Countries. EUROCAT Central Registry, University of Ulster
- EUROCAT (2011). EUROCAT Leaflet: EUROCAT Joint Action 2011-2013. EUROCAT Central Registry, University of Ulster
- EUROCAT e EUROPLAN (2013). Arriola L, Baldi F, Bianchi F, Bermejo-Sánchez E, Calzolari E, Carbone P, Curran R, Dolk H, Garne E, Gatt M, Latos-Bieleńska A, Mantovani A, Martínez-Frías ML, Neville A, Reißmann A, Ruggeri S, Taruscio D. Primary Prevention of Congenital Anomalies: Recommendations on Policies to be Considered for the Primary Prevention of Congenital Anomalies in National Plans and Strategies on Rare Diseases. EUROCAT Central Registry, University of Ulster.
- Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D (Ed.). Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/28)
- Taruscio D, Arriola L, Baldi F, Barisic I, Bermejo-Sánchez E, Bianchi F, Calzolari E, Carbone P, Curran R, Garne E, Gatt M, Latos-Bieleńska A, Khoshnood B, Irgens L, Mantovani A, Martínez-Frías ML, Neville A, Reißmann A, Ruggeri S, Wellesley D, Dolk H. European recommendations for primary prevention of congenital anomalies: a joined effort of EUROCAT and EUROPLAN projects to facilitate inclusion of this topic in the National Rare Disease Plans. *Public Health Genomics*. 2014;17(2):115-23. doi: 10.1159/000360602

PROGETTO EPIRARE

Luciano Vittozzi, Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

I registri di pazienti costituiscono strumenti essenziali per accrescere la conoscenza sulle malattie rare, sostenere la ricerca clinica ed epidemiologica, la sorveglianza post-marketing e la valutazione di efficacia dei farmaci orfani e dei trattamenti utilizzati off-label. Inoltre, di grande importanza per i pazienti e le loro famiglie, i registri possono essere determinanti nel supporto alla programmazione dei servizi sanitari e sociali. I registri multicentrici e anche internazionali sono particolarmente utili nel caso delle malattie rare perché per molte di esse il numero di pazienti conosciuti e seguiti da un solo centro, e perfino da un solo Paese, potrebbe essere insufficiente per ottenere risultati statisticamente validi e generalizzabili. Quindi, i registri di pazienti sono strumenti potenti e convenienti per migliorare la qualità delle cure, la qualità della vita e la sopravvivenza dei pazienti. I responsabili della ricerca scientifica e della programmazione sanitaria a livello europeo hanno riconosciuto l'importanza dei registri di pazienti.

Per questo motivo il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) ha presentato una proposta di progetto ("Building consensus and synergies for the EU registration of rare disease patients" (EPIRARE, www.epirare.eu)) che è stata approvata e finanziata dalla Commissione Europea (Direzione Generale Salute e Protezione del Consumatore) per il periodo 2011-2014, che mirava a studiare la fattibilità di una piattaforma per la registrazione europea e internazionale dei pazienti di malattie rare, che potesse soddisfare i bisogni, in termini di informazioni e servizi, di diverse categorie di portatori di interessi.

Per raggiungere i risultati previsti, il progetto ha effettuato due indagini presso i responsabili di registri e una tra i pazienti. La prima è stata significativa per esplorare le condizioni, e le esigenze dei registri esistenti e per definire i servizi e contenuti che essi si aspettano da una piattaforma europea. La seconda indagine tra i responsabili di registro è stata dedicata ad esplorare gli elementi di dati che attualmente vengono raccolti da questi registri e a valutare la fattibilità di una serie di elementi di dati comuni. Il sondaggio tra i pazienti è stato dedicato a capire le loro esigenze e le loro aspettative dai registri e dall'attuazione di un quadro comune europeo per la registrazione dei pazienti. Inoltre il progetto ha stimolato un'indagine parallela svolta dall'associazione delle industrie interessate ai farmaci orfani (EBE-EuropaBio), i cui risultati sono stati messi a disposizione e utilizzati in questo progetto. Infine le proposte sono anche state portate – seppure informalmente, non avendo il progetto la necessaria veste istituzionale – all'esame dei responsabili delle politiche nazionali di settore, di esperti di istituzioni europee, e di esperti di associazioni di assicurazioni sanitarie istituzionali, che si occupano dei rimborsi delle cure.

Per favorire il dibattito e la conoscenza delle diverse necessità delle categorie interessate ai registri di pazienti rari, il progetto ha organizzato due Convegni Internazionali aperti al pubblico, aventi per oggetto sia i risultati scientifici prodotti che il miglioramento della gestione dei registri e della comunicazione e uso dei dati, in cui si sono confrontati i responsabili dei registri, istituzioni del settore salute, l'industria e i pazienti. Il dibattito sviluppato nei convegni è stato preso in considerazione nell'elaborazione dei risultati del progetto.

Inoltre, in collaborazione con un altro progetto coordinato dal CNMR (EUROPLAN), un altro convegno è stato dedicato al dibattito tra le autorità nazionali competenti per la definizione

dei Piani Nazionali delle malattie rare. Da questo convegno è emerso che, accanto al grande contributo che può essere dato dai registri spontanei, le autorità nazionali hanno un ruolo importante da svolgere: istituire registri nazionali; promuovere l'interoperabilità concordando riferimenti e standard comuni; governare e razionalizzare il flusso di informazioni per il conseguimento della completezza dell'accertamento dei casi; e sostenendo raccolte longitudinali di dati. Pertanto, per quanto riguarda lo studio di fattibilità della piattaforma dei registri di malattie rare, i risultati ottenuti da questo progetto godono di una base di informazione e di verifica di consenso mai raggiunta prima da altre iniziative.

Infine il progetto EPIRARE ha dedicato particolare interesse e azioni concrete a monitorare e influenzare il dibattito in seno al Parlamento Europeo sul progetto di regolamento generale sulla protezione dei dati personali, che può avere un notevole impatto sulla modello operativo della piattaforma. A questo scopo, è stata lanciata una petizione on line in nove lingue, chiedendo l'adesione dei pazienti di malattie rare di tutta Europa. Inoltre è stata anche preparata, con l'accordo degli altri partner del progetto e membri di altre organizzazioni europee, una proposta di emendamento del testo in discussione al Parlamento Europeo al fine di evitare restrizioni all'uso dei dati non necessarie alla protezione della riservatezza del paziente e controproducenti per l'avanzamento delle conoscenze e delle cure per i malati rari, per il quale, come detto all'inizio, è essenziale la condivisione dei dati, seppure in un ambiente controllato.

Per promuovere la registrazione di malati rari in registri che rispettino appropriatamente la riservatezza del paziente, il progetto ha anche realizzato uno spot in cinque lingue, che è pubblicato su YouTube. Infine, per promuovere la disseminazione dei risultati del progetto e il consenso sulle proposte elaborate, è stata costituita una rete aperta a tutti gli esperti che volessero parteciparvi, per la distribuzione, esame e revisione dei documenti in via di preparazione. Tale rete si è arricchita nel tempo e alla fine del progetto comprendeva 33 centri distribuiti in Europa, Stati Uniti e Asia.

I risultati di questo progetto sono presi in considerazione, insieme a quelli di altri progetti, per la realizzazione della Piattaforma Europea per la Registrazione dei Pazienti di Malattie Rare, che è oggetto di un contratto in corso tra la Commissione Europea e il Joint Research Centre, Ispra (IT). Inoltre, tali risultati stanno trovando applicazione nello sviluppo di nuovi registri richiesti da associazioni di pazienti di malattie rare e sono alla base di richieste di collaborazione in nuove proposte di progetti europei nel settore della ricerca e nel settore della Salute Elettronica. I risultati del progetto sono descritti dettagliatamente in una serie di documenti disponibili nel sito del progetto (<http://www.epirare.eu/del.html>), e in forma più sintetica in una serie di pubblicazioni su riviste scientifiche.

In conclusione, questo progetto esemplifica il valore dell'azione di raccordo del CNMR, che, come istituzione con competenze tecnico-scientifiche, è in grado di colloquiare con istituzioni e autorità italiane e di altri Paesi Europei, di partecipare a comitati di esperti in ambito comunitario per la definizione delle azioni prioritarie nel settore delle malattie rare, ma anche di realizzare concrete azioni di rilievo europeo a supporto della ricerca e trasferire le conoscenze anche a favore delle esigenze pratiche dei pazienti.

I documenti realizzati nell'ambito del progetto (disponibili all'indirizzo: <http://www.epirare.eu/del.html>) sono:

- 1.1: The Current Situation, the Challenges and the Expectations on Patient Registries and Databases. I - The current context
- 1.2: The Current Situation, the Challenges and the Expectations on Patient Registries and Databases. II - Results of the Patient Survey
- 1.3: The Current Situation, the Challenges and the Expectations on Patient Registries and Databases. III - Activities and needs of existing RD registries
- 1.4: Statistical Analysis of the EPIRARE survey data

- 1.5: Data mining on the EPIRARE survey data
- 2.1: The Legal and Ethical Framework of EU Rare Disease Policies
- 2.2: Epidemiological and public health considerations for the EPIRARE briefing document on RD and data protection
- 2.3: Proposal for amendments to the Draft Personal Data Protection Legislation
- 2.4: Briefing paper to the European Parliament
- 3: Proposed Aims, Scope, Governance and Sustainability options for a European Platform for Rare Disease Registries
- 4: Guidelines for data sources and quality for RD Registries in Europe
- 5: Developing a European Platform for Rare Disease Registries
- 9.1: Report on the survey on Common Data Elements
- 9.1.1: Overview of the scientific literature on Common Data Elements in the Rare Diseases Registries setting
- 9.2: Statistical Analysis of the EPIRARE Survey on Registries Data Elements
- 9.3: Common Data Set and disease-, treatment and other specific modules.

Le pubblicazioni realizzate nell'ambito del progetto sono:

- Santoro M, Coi A, Lipucci Di Paola M, Bianucci AM, Gainotti S, Mollo E, Taruscio D, Vittozzi L, Bianchi F. Rare Disease Registries Classification and Characterization: A Data Mining Approach. *Public Health Genomics*. 2015 Feb 7. [Epub ahead of print]
- Taruscio D, Gainotti S, Mollo E, Vittozzi L, Bianchi F, Ensini M, Posada M. The current situation and needs of rare disease registries in Europe. *Pub. Health Genomics* 2013;16:288–298.
- Taruscio D, Kodra Y, Ferrari G, Vittozzi L, National Rare Diseases Registry Collaborating Group. The Italian National Rare Diseases Registry. *Blood Transfus.* 2014;12 Suppl 3:s606-13.
- Taruscio D, Vittozzi L, Choquet R, Heimdal K, Iskov G, Kodra Y, Landais P, Posada M, Stefanov R, Steinmueller C, Swinnen E, Van Oyen H. National registries of rare diseases in europe: an overview of the current situation and experiences. *Public Health Genomics*. 2015;18(1):20-5.
- Taruscio D, Mollo E, Gainotti S, Posada de la Paz M, Bianchi F, Vittozzi L. The EPIRARE proposal of a set of indicators and common data elements for the European platform for rare disease registration. *Arch Public Health*. 2014;72(1):35.
- Vittozzi L, Gainotti S, Donati C, Mollo E, Taruscio D. A Model for the European Platform for Rare Disease Registries. *Pub. Health Genomics* 2013;16:299–304.

RD-CONNECT: AN INTEGRATED PLATFORM CONNECTING REGISTRIES, BIOBANKS AND CLINICAL BIOINFORMATICS FOR RARE DISEASE RESEARCH “

Sabina Gainotti, Claudio Carta, Paola Torreri, Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Necessità di integrazione della ricerca sulle malattie rare

L'80% delle malattie rare ha una componente genetica, e le nuove tecnologie Omics oggi disponibili stanno rendendo possibile lo sviluppo di trattamenti su base genetica per molte di queste malattie. Il sequenziamento del genoma umano completato per la prima volta nel 2003 ha richiesto il lavoro di centinaia di scienziati per più di 10 anni e per un costo di oltre € 3 miliardi. Oggi lo stesso risultato è ottenibile in pochi giorni mediante un unico strumento di sequenziamento ad un costo inferiore a € 10.000, e il costo dell'operazione è destinato ancora a diminuire. Le nuove tecnologie Omics permettono di generare una mole di dati senza precedenti nella storia della ricerca biomedica. Ad oggi è già stato sequenziato l'intero genoma di diverse migliaia di esseri umani da cui è derivata un'esplosione di dati di diversi ordini di grandezze. Eppure, la capacità di produrre dati non è stata ancora accompagnata da un'aumentata capacità di analizzarli. Inoltre, il trasferimento dei dati da un luogo all'altro e la condivisione di dati tra ricercatori è una pratica tutt'altro che comune. Non da ultimo, nella scoperta di nuove diagnosi e terapie il sequenziamento è solo una parte del processo e non può in alcun modo sostituire l'esperienza del clinico e la descrizione accurata del singolo caso, mentre diventa sempre più importante saper combinare i dati genetici con dati clinici e fenotipici il più possibile dettagliati secondo gli obiettivi della cosiddetta “precision medicine” (Robinson, 2012).

Il progresso della biomedicina richiede dunque la combinazione e l'integrazione di dati di genomica, trascrittomica, proteomica e metabolomica con informazioni fenotipiche dettagliate (fenomica), provenienti da diversi centri e progetti a livello globale. I registri di pazienti, le biobanche e i database di bioinformatica sono tutti strumenti necessari a costituire infrastrutture per la ricerca “omics”, traslazionale e clinica. Tuttavia, allo stato attuale continuano a moltiplicarsi gli sforzi individuali dedicati a singole malattie o gruppi di malattie, e gli stessi sforzi restano in buona parte isolati con scarsa interoperabilità e quasi nessun collegamento sistematico di informazioni cliniche con informazioni di tipo genetico, di disponibilità di biomateriali o insiemi di dati raccolti nei trial clinici, e questo limita le possibilità di ricerca diagnostica e lo sviluppo di terapie personalizzate per le persone con malattia rara.

Ruolo dei registri di pazienti nella ricerca sulle malattie rare

La creazione di registri di pazienti e patologie ha dei vantaggi molto evidenti nelle malattie rare, in particolare nelle malattie ultra rare per cui esistono conoscenze sparse e frammentate in

un numero limitato di centri al mondo. Nessuna singola istituzione, e in molti casi nessun Paese, ha un numero sufficiente di pazienti per condurre ricerche cliniche e traslazionali generalizzabili. Attualmente esistono registri di pazienti solo per una piccola parte delle malattie rare e, al contrario, per alcune malattie rare possono esistere più registri con obiettivi e dataset diversi. È dunque necessario promuovere un approccio sistematico e standardizzato per la loro creazione, manutenzione e accessibilità a livello internazionale e globale.

Secondo l'ultimo report di ORPHANET dedicato ai registri di malattie rare (ORPHANET, 2015) in Europa sono attivi 615 registri di malattie rare. Se il dato può sembrare incoraggiante, la maggior parte di queste banche dati di fatto non è ancora utilizzabile per la ricerca -Omics. Il progetto EPIRARE (coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare, CNMR) tra le altre cose aveva evidenziato una generale mancanza di armonizzazione nei sistemi di codifica usati dai registri e nel tipo di dati raccolti e una mancanza di standardizzazione e controllo di qualità nel processo di raccolta, conservazione e analisi dei dati stessi. Inoltre EPIRARE aveva evidenziato una tendenza alla non condivisione dei dati da parte dei registri e una difficoltà a garantire la propria sostenibilità nel medio e lungo periodo.

Eppure esistono esempi di registri condotti su scala internazionale che hanno permesso di ottenere grandi risultati in termini di ricerca diagnostica e di identificazione di nuove terapie. Spesso in questi registri i dati sono raccolti dai professionisti e dagli stessi pazienti (patient reported outcomes, PRO) con un rigoroso controllo di qualità e aggiornamenti regolari e cadenzati. Ad esempio, le reti di ricerca clinica dedicate alla fibrosi cistica, la Corea di Huntington e le malattie neuromuscolari hanno concentrato i propri sforzi dando luogo ad una “nuova generazione” di registri di pazienti stratificati per gene che comprendono una descrizione dettagliata del genotipo e fenotipo, procedure standardizzate per garantire la qualità dei dati stessi e meccanismi di governance mirati a mantenere un legame forte con la comunità dei pazienti in un quadro etico sicuro.

Questi registri di nuova generazione hanno reso possibile la conduzione di numerosi studi e trial clinici, generando investimenti da parte di partner commerciali, e assicurando trattamenti migliori e più mirati per i pazienti stessi.

Obiettivi del progetto

La piattaforma centrale di RD-Connect metterà a disposizione della comunità di ricerca sulle malattie rare informazioni di tipo clinico e fenotipico con informazioni di disponibilità di biomateriali e dati Omics, integrandoli con i più avanzati strumenti di analisi.

Contributo del CNMR: obiettivi e risultati raggiunti all'interno del WP2

Il CNMR coordina il Workpackage 2, dedicato ai database e registri di pazienti. Obiettivo principale del WP2 è contribuire ad armonizzare e standardizzare l'attività di raccolta dati dei database e dei registri di pazienti con malattie rare per definire coorti di pazienti ben caratterizzate e stratificate per genotipi specifici che permettano la conduzione di ricerche di Omics, ricerche traslazionali e trial clinici. La standardizzazione dei registri esistenti è ottenuta identificando e favorendo l'adozione di elementi di dati comuni e ontologie per la descrizione fenotipica e promuovendo la condivisione e lo scambio dei dati attraverso meccanismi di sostegno alla disseminazione dei risultati, necessaria a garantire la sostenibilità di lungo periodo dei registri stessi. Il WP2 è diviso in 8 “Tasks” svolti dallo stesso CNMR e da altri partner del progetto:

- 1) Mappatura dei registri/database esistenti e valutazione della loro utilità per la ricerca (*trial readiness*) rispetto alle migliori pratiche identificate.
- 2) Creazione di un “Core Implementation Group” di Registri che mettano a disposizione le procedure operative standard (SOP) elaborate per i propri obiettivi specifici e possano testare e adottare per primi le utilità della piattaforma (*early implementer*).
- 3) Creazione di un catalogo consultabile online di banche dati e registri di malattie rare.
- 4) Definizione di elementi comuni di dati (CDE), sistemi di codifica standardizzati e ontologie per la descrizione fenotipica all’interno dei registri e procedure operative standard per la raccolta, l’archiviazione e il recupero dei dati stessi.
- 5) Sviluppo di un registro pilota per la raccolta di dati clinici di pazienti senza una diagnosi genetica all’interno dei B-Projects.
- 6) Sviluppo di un’architettura per consentire l’interoperabilità con il *Global Rare Disease Registry* (GRDR) del *National Center for Advancing Translational Sciences* (NCATS) dei National Institutes of Health (NIH) Americani per condividere i dati de-identificati dei pazienti a livello globale.
- 7) Sviluppo di materiali formativi, laboratori di formazione e “cassette per gli attrezzi” o “toolkit” online per i nuovi registri e database.
- 8) Definizione di opzioni di sostenibilità per i database e registri.

Ad oggi sono stati raggiunti diversi obiettivi e in particolare:

- A) È stato creato e periodicamente aggiornato un database di tutti i registri/database esistenti di malattie rare a partire da diverse fonti di informazione, in particolare il portale Orphanet, EPIRARE, HQIP, EURORDIS, Treat NMD, CORDIS, E-RARE.
- B) Insieme al WP3 sulle biobanche, sono stati identificati i principali criteri di valutazione dei registri che ne definiscono l’utilità per la ricerca (Trial readiness), in particolare le caratteristiche generali dell’Organizzazione ospite, le fonti di finanziamento, i tipi di dati raccolti e l’uso di ontologie per la descrizione fenotipica, la copertura geografica, la raccolta di biomateriale e altro materiale clinico e di Imaging; i tipi di malattie di interesse del registro con le relative codifiche; gli standard adottati per la raccolta, archiviazione e analisi dei dati; le politiche e procedure per accedere ai dati stessi, la documentazione prodotta dal registro.
Questi criteri sono stati adottati per creare il profilo di descrizione del registro detto anche “ID-Card” che costituisce la base del catalogo online dei registri e biobanche sviluppato insieme al WP3.
- C) Il catalogo online di RD-Connect, pubblicamente disponibile e consultabile a partire da novembre 2014, è attualmente popolato da diversi registri (N=55) che hanno reso visibile il proprio numero di casi registrati alla comunità dei ricercatori. Questa informazione può essere importante per diversi tipi di utenti del catalogo, a partire dai singoli ricercatori che cercano casi simili al proprio, alle case farmaceutiche che hanno bisogno di sapere se esistono i numeri per condurre una sperimentazione clinica per singola malattia o mutazione ma anche ai registri di sanità pubblica “population based” con base regionale o nazionale per confrontare i propri numeri con quelli dei registri di patologia specifica. Rendendo disponibile questa informazione il catalogo di RD-Connect intende facilitare la condivisione di informazioni più dettagliate che i responsabili dei registri potranno caricare direttamente sulla piattaforma o condividere privatamente con i ricercatori che ne faranno richiesta.
- D) È stato costituito un Core Implementation Group di 18 registri e biobanche che hanno reso disponibili i materiali e documenti elaborati all’interno del proprio progetto e stanno

attivamente collaborando alla definizione di “use cases” per l’integrazione dei propri dati con quelli di altri registri e con biobanche di malattie rare all’interno della piattaforma.

- E) È stata condotta una rassegna accurata dei sistemi di ontologie disponibili per la descrizione fenotipica di diverse malattie rare, è stato proposto un sistema di integrazione delle ontologie stesse (in particolare la *Human Phenotype Ontology* e l’*ORPHANET Rare Disease ontology*) all’interno della piattaforma insieme ad un elenco di elementi di dati comuni (CDE) pensati per favorire l’integrazione tra registri e progetti dedicati a patologie differenti.
- F) È stata condotta una rassegna esaustiva dei sistemi esistenti per l’identificazione unica delle persone con malattia rara da adottare a livello globale. L’adozione di un unico codice identificativo per paziente permetterà di collegare tutti i dati clinici, di Omics e di disponibilità di biomateriali appartenenti alla stessa persona con malattia rara a livello globale, evitando le doppie registrazioni e la perdita di informazioni da un database all’altro. La rassegna ha tenuto in conto il problema fondamentale della sicurezza e del rischio di reidentificazione del paziente, che deve essere reso minimo e gestito attraverso procedure rigorose di sicurezza.
- G) È stato deciso di adottare la *Human Phenotype Ontology* (HPO) come principale strumento di descrizione fenotipica, in particolare per i casi senza una diagnosi genetica. In particolare è stato proposto di adottare il software PhenoTips, basato sull’HPO e sviluppato dall’Università di Toronto e di coinvolgere nel modo più attivo possibile i consorzi di ricercatori legati ai B-Projects nella definizione di termini sempre più accurati attraverso un flusso informativo il più possibile inclusivo e condiviso.
- H) Sono state condotte diverse iniziative per favorire l’avvio di nuovi registri e garantire l’interoperabilità di quelli esistenti.

Ad oggi Il CNMR all’interno del WP2 ha lavorato in stretta sinergia con il WP3 dedicato alle biobanche e coordinato da Telethon, in particolare per lo sviluppo del catalogo online di registri e biobanche e più di recente per la definizione di meccanismi di integrazione tra registri e biobanche. Inoltre ha coordinato l’attività di redazione e condivisione con il gruppo di ricerca delle linee guida per il consenso informato all’interno del WP6.

Attività degli altri Work Package

Al secondo anno di attività i diversi work package di RD-Connect hanno tutti sviluppato buona parte dei “task” assegnati e iniziano ad integrare le proprie attività con quelle di altri workpages.

Biobanche

L’accesso a campioni di biomateriali di qualità è un prerequisito necessario in ogni ricerca di Omics. Sulla base di reti di biobanking già esistenti tra cui EuroBioBank e BBMRI, RD-Connect sta sviluppando un nuovo sistema di catalogazione online di disponibilità di biomateriali e campioni biologici di malattie rare tra cui biopsie, tessuti, DNA, sieri, RNA e linee indotte di cellule staminali pluripotenti. Per facilitare questo processo RD-Connect sta implementando un flusso di lavoro semplificato e ottimale per la raccolta, conservazione e diffusione dei biomateriali.

Strumenti di bioinformatica

La moltitudine dei progetti di Omics esistenti sta generando una quantità di dati senza precedenti con la necessità di strumenti di analisi sempre più sofisticati per estrapolare la conoscenza. RD-Connect sta sviluppando strumenti di annotazioni di varianti in databases, previsione di patogenicità delle varianti stesse, analisi integrative di biomarker e profili molecolari di identificazione, identificazione di target terapeutici, ontologie e nanopublications. L'utilizzo di strumenti web e API insieme alla creazione e condivisione di strumenti operativi come i flussi di lavoro e le procedure operative standard (SOP) rende possibile l'uso di questi strumenti all'interno della piattaforma RD-Connect e nei sistemi locali. Una grande attenzione all'interoperabilità farà in modo che la piattaforma RD-Connect possa interagire con i sistemi futuri e gli strumenti sviluppati nei progetti collegati ad IRDiRC.

Piattaforma integrata

Il *Data Coordination Center* (DCC) consiste in un sistema per la memorizzazione, gestione e distribuzione dei dati. Questo include metodi per l'analisi primaria dei dati quali l'allineamento delle sequenze alle rispettive sequenze del genoma di riferimento e l'eventuale segnalazione della presenza di varianti. In questo primo livello saranno inclusi strumenti e standard per l'analisi non solo di dati provenienti dal sequenziamento genomico ma anche da esperimenti di proteomica, metabolomica e dati biochimici e fenotipici. I risultati uniformemente processati saranno successivamente messi a disposizione dal *Data Analysis Center* (DAC) per eventuali ulteriori analisi. Il DAC sarà anche potenziato per eventuali sviluppi di sequenziamenti genomici su larga scala. Il sistema terrà quindi conto dei numerosi dataset sviluppati in collaborazione con WP2 e WP3 con particolare attenzione alle esigenze delle malattie rare, e delle grandi moli di dati da analizzare che richiederanno un'elevata capacità di calcolo. Il sistema sarà sviluppato in stretta collaborazione con i B-projects per soddisfare in primis le loro esigenze e quelle dei futuri progetti IRDiRC.

Questioni etiche, legali e sociali

La ricerca Omics e, più in generale, la condivisione di dati e risultati di ricerca sollevano diverse problematiche etiche, legali e sociali. Tuttavia lo sviluppo di strumenti diagnostici e terapie innovative richiede di trovare soluzioni pragmatiche per non ostacolare la ricerca, pur tutelando gli interessi delle persone con malattia rara. Nell'affrontare queste problematiche RD-Connect tiene conto delle esperienze maturate in altri progetti su larga scala per sviluppare standard e linee guida il consenso informato e la condivisione dei dati che permettano alla ricerca sulle malattie rare di andare avanti.

Bibliografia

- ORPHANET (2015): Rare Disease Registries in Europe - January 2015. Orphanet Report Series. Disponibile all'indirizzo: <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf>. Ultimo accesso: 1 febbraio 2015.
- Robinson PN. Deep phenotyping for precision medicine. *Hum Mutat.* 2012 May;33(5):777-80. doi: 10.1002/humu.22080.

E-RARE-3: “ERA-NET RARE DISEASE RESEARCH IMPLEMENTING IRDIRC OBJECTIVES”

Paola Torrieri, Domenica Taruscio

Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Linee generali e obiettivi

Le malattie rare (MR) rappresentano un importante problema di sanità pubblica e una grande sfida per la ricerca. La mancanza di politiche sanitarie specifiche per le MR e la scarsità di competenze si traduce in diagnosi tardive, scarsità di medicinali e difficoltà di accesso alle cure. La frammentazione delle risorse e delle conoscenze e la mancanza di trattamenti specifici per la maggior parte delle MR evidenziano la necessità di un approccio coordinato. Inoltre, il basso numero di pazienti affetti richiede la collaborazione transnazionale e approcci multidisciplinari per definire la prevalenza, costruire registri dei pazienti, identificare biomarcatori, sviluppare nuovi strumenti diagnostici e, infine, eseguire studi clinici per lo sviluppo di trattamenti. Le MR sono quindi un esempio lampante di un'area di ricerca che può trarre grandi vantaggi da un coordinamento su scala europea che permetta di svelare i difetti molecolari e i meccanismi fisiopatologici alla base dell'insorgenza di tali malattie.

Al momento solo pochi Paesi europei finanziano la ricerca sulle MR attraverso specifici programmi dedicati (EUCERD, 2014). Pertanto, il finanziamento della ricerca transnazionale è l'attività congiunta più efficace per rafforzare la cooperazione tra gli scienziati che lavorano sulle MR in Europa e non solo, così da ridurre la frammentazione della ricerca in questo settore.

Il consorzio E-Rare è stato istituito nel 2006 per mettere in collegamento le organizzazioni responsabili dei finanziamenti e ministeri che, combinando le scarse risorse dedicate alla ricerca sulle MR a livello nazionale, hanno permesso la partecipazione di molti ricercatori a progetti transnazionali attraverso Bandi Congiunti Transnazionali (*Joint Transnational Calls, JTC*). I Bandi lanciati durante i progetti E-Rare-1 (2006-2010; Sesto Programma Quadro) e E-Rare-2 (2010-2014; Settimo Programma Quadro) hanno dimostrato che il finanziamento coordinato dei progetti di ricerca sulle MR è chiaramente possibile ed è necessario, in quanto vi è un significativo interesse per la collaborazione tra i ricercatori che operano nel campo delle MR in Europa.

Dal 2007 il Consorzio E-Rare ha lanciato 6 JTC per progetti di ricerca collaborativi e multidisciplinari, rivolte a tutte le MR (ad eccezione di tumori rari, malattie infettive rare e reazioni avverse ai farmaci), con un'ampia gamma di possibili argomenti e approcci. In sette anni sono stati investiti 56,4 milioni di Euro per finanziare 79 progetti di ricerca che hanno coinvolto 347 gruppi a livello europeo e non solo. Questo progetto ha sfruttato i finanziamenti per la ricerca sulle MR nei Paesi senza programmi specifici dedicati e quindi ha permesso la partecipazione dei ricercatori di questi Paesi ai progetti transnazionali.

La valutazione dei risultati del programma di finanziamento E-Rare, basata sull'analisi delle relazioni finali dei progetti delle JTC2007 e JTC2009, ha mostrato che i progetti finanziati da E-Rare contribuiscono in larga misura a ridurre la frammentazione delle risorse. Molti consorzi finanziati hanno avviato nuove infrastrutture (banche dati, registri e biobanche) con cui hanno raggiunto la massa critica di campioni/dati necessari per lo sviluppo del progetto. Il finanziamento E-Rare ha facilitato la formazione accademica di un considerevole numero di

giovani ricercatori (58 studenti di Master e 76 dottorandi coinvolti). Inoltre il 77% dei consorzi ha stabilito nuove collaborazioni grazie al finanziamento E-Rare e più della metà di loro è riuscito a ottenere finanziamenti successivi per il loro progetto.

Il progetto E-Rare-2 (*ERA-Net on Rare Diseases*) ha approfondito ed esteso la cooperazione tra i membri del consorzio E-Rare-1 con l'aggiunta di quattro nuovi partner, attraverso lo scambio sistematico di informazioni sui programmi nazionali, il lancio annuale di bandi congiunti, la valutazione approfondita dei progetti di ricerca finanziati e, infine, le attività strategiche volte a uno sviluppo sostenibile e all'estensione del network. Il consorzio di E-Rare-2 è iniziato con 16 partner provenienti da 13 Paesi; durante i 4 anni nuove agenzie di finanziamento provenienti da Belgio, Canada, Ungheria, Lettonia, Polonia e Romania hanno aderito alle JTC. Nel settembre 2012 il consorzio E-Rare si è unito all'International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) con l'obiettivo di contribuire agli obiettivi di questo nuovo consorzio internazionale e per implementare le attività E-Rare. Lo scopo di IRDiRC è quello di riunire i ricercatori e le organizzazioni di finanziamento di tutto il mondo che sono fortemente coinvolte nella ricerca delle MR al fine di raggiungere un ambizioso obiettivo: consegnare 200 nuove terapie e strumenti di diagnosi per le MR entro l'anno 2020.

In questo contesto si inserisce E-Rare-3: "ERA-NET rare disease research implementing IRDiRC objectives". Questo progetto, è uno schema ERA-NET Cofund, finanziato dalla Commissione Europea (Horizon 2020 - Grant. No. 643578; 2015-2019). Il consorzio attuale comprende 25 istituzioni provenienti da 17 Paesi europei e non (Tabella 1).

Tabella 1. Il Consorzio E-Rare-3

#	Istituzione	Paese
1	Agence Nationale de la Recherche (ANR)	France
2	Austrian Research Promotion Agency (FFG)	Austria
3	Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)	Germany
4	Canadian Institutes for Health Research (CIHR)	Canada
5	Chief Scientist Office, Ministry of Health (CSO/MOH)	Israel
6	Der Projektträger im Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt (PT-DLR)	Germany
7	Fonds de la Recherche Scientifique (FNRS)	Belgium
8	Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF)	Austria
9	Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT)	Portugal
10	General Secretariat for Research and Technology (GSRT)	Greece
11	Genome Canada (GC)	Canada
12	German research Foundation (DFG)	Germany
13	Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)	Spain
14	Istituto Superiore di Sanità (ISS)	Italy
15	Italian Ministry of Health (IT-MOH)	Italy
16	Narodowe Centrum Badan i Rozwoju (NCBR)	Poland
17	National Office for Research, Development, and Innovation (NORDI)	Hungary
18	Quebec Health Research Fund (FRQS)	Canada
19	Regione Emilia Romagna (RER-ASSR)	Italy
20	Research Foundation Flanders (FWO)	Belgium
21	State Education Development Agency (VIAA)	Latvia
22	Swiss National Fund (SNSF)	Switzerland
23	The Executive Agency for Higher Education, Research, Development and Innovation Funding (UEFISCDI)	Romania
24	The Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw)	The Netherlands
25	Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Arastirma Kurumu (TUBITAK)	Turkey

Questo progetto è diventato un punto di riferimento fondamentale nel panorama dei finanziamenti transnazionali per la ricerca facilitando la partecipazione di una vasta gamma di

organizzazioni di finanziamento. L'attuale progetto E-Rare-3 si prefigge di estendere e rafforzare la cooperazione transnazionale tra le agenzie che finanziano la ricerca sulle MR basandosi sui risultati e sull'esperienza dei precedenti programmi ERA-Net E-Rare-1 e E-Rare-2. Il suo scopo è quello di costituire una piattaforma internazionale modello per il lancio di JTC.

I principali obiettivi di E-Rare-3 sono:

1. Il finanziamento della ricerca congiunta transnazionale attraverso lancio di Joint transnational calls annuali che contribuiranno a raggiungere gli obiettivi di IRDiRC. La co-fund call, lanciata all'inizio del 2015, consentirà di mettere insieme le risorse disponibili provenienti dai programmi nazionali e regionali in materia di ricerca sulle MR presenti nei 17 Paesi del consorzio, integrate dalla Commissione Europea, per un totale di quasi 20 milioni di € che saranno impiegati per finanziare la ricerca sulle MR. Gli obiettivi di IRDiRC saranno ulteriormente perseguiti con le ulteriori 3 Joint Transnational Calls (senza co-finanziamento comunitario).
2. Lo sviluppo di un'agenda strategica di ricerca.
3. Il rafforzamento della collaborazione con le infrastrutture di ricerca europee (EATRIS, ECRIN, BBMRI, EU-OPENSREEN, INFRAFRONTIER).
4. Il coinvolgimento delle associazioni di pazienti nei finanziamenti per la ricerca.
5. La trasformazione E-Rare in un network sostenibile.
6. L'attivo coinvolgimento di tutti i soggetti interessati e un'adeguata disseminazione delle attività svolte.

Contributo del Centro Nazionale Malattie Rare

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) è partner dei progetti E-Rare fin dalla loro prima edizione nel 2006. Il CNMR ha coordinato, nell'ambito del progetto E-rare2, la linea di lavoro dedicata all'aggiornamento e ampliamento dell'analisi, condotta durante E-Rare1, sullo stato dell'arte del finanziamento della ricerca dedicata alle MR in Europa e in alcuni Paesi extra-europei, al fine di rivelare le opportunità esistenti e i bisogni insoddisfatti. Il report prodotto è stato pubblicato sul sito di E-rare (<http://www.erare.eu/report>).

Nell'ambito dell'attuale progetto E-Rare-3, il Centro Nazionale Malattie Rare, coordinatore della linea di lavoro (Workpackage, WP) 9, è responsabile del rafforzamento della comunicazione e delle interazioni tra i diversi soggetti interessati al fine di aumentare la consapevolezza riguardo all'importanza della ricerca delle MR e il suo finanziamento. Il WP9, opera in collaborazione con altri WP al fine di raccogliere i risultati, valorizzare le informazioni e assicurare un'ampia e mirata comunicazione e diffusione dei risultati generati da E-Rare-3. Inoltre dovrà implementare nuovi strumenti al fine di garantire un maggiore scambi tra i soggetti interessati alle attività del progetto.

L'attività del CNMR è anche rivolta al WP8 dedicato ad attuare gli obiettivi di IRDiRC nella politica di ricerca strategica di E-Rare-3. Il CNMR si occuperà della raccolta delle esigenze di ricerca che emergono da attività specifiche delle agenzie nazionali e reti internazionali, facendo sinergia con il progetto RARE-BestPractices, coordinato dallo stesso CNMR. Questa sinergia avrà lo scopo di fornire preziose informazioni per le Joint Transnational Calls attraverso l'utilizzazione, in ambito E-Rare, del database sulle raccomandazioni di ricerca, sviluppato nell'ambito di RARE-BestPractices.

Ricadute del progetto per l'ISS e coerenza con gli obiettivi del Piano Nazionale Malattie Rare

Nel Piano Nazionale Malattie Rare viene evidenziato la centralità della ricerca, sia clinica che di base, come strumento essenziale per accrescere le conoscenze sulle MR. Il volume delle ricerche, complessivamente considerato, è molto basso in rapporto all'elevato numero delle MR e alla loro eterogeneità. Per questo, si sottolinea la necessità di promuovere iniziative in grado di attrarre l'interesse dei ricercatori e dell'industria verso la ricerca in questo settore.

Le attività realizzate nell'ambito delle diverse edizioni del progetto E-Rare sono in coerenza con le attività di ricerca e sviluppo dell'ISS e con gli obiettivi enunciati nel Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 ovvero: "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, 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".

Bibliografia

EUCERD (2014): Report on the State of the Art of Rare Diseases Activities in Europe - Part V: Activities of European Member States and other European countries in the field of rare diseases – July 2014 (Disponibile all'indirizzo: <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDActivitiesV.pdf>; ultimo accesso: 5 Maggio 2015)

TENDER “PRATICHE DI SCREENING NEONATALE IN ATTO NEGLI STATI MEMBRI DELL’UNIONE EUROPEA”

Luciano Vittozzi, Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità

Nel luglio 2009, la Commissione Europea ha lanciato una richiesta di servizio al fine di (1) preparare un rapporto sulle pratiche di screening neonatale per Malattie Rare (MR) attuate in tutti gli Stati Membri, comprendente, tra l’altro, il numero di centri, la stima del numero di neonati soggetti a screening e il numero di malattie ammesse allo screening, nonché i criteri adottati per la selezione delle malattie ammesse allo screening; (2) identificare i tipi di percorsi clinici realizzati negli Stati Membri; (3) creare una rete di esperti per analizzare i risultati e formulare raccomandazioni finali sulle migliori pratiche, sulle malattie che possono essere inclusi nei programmi di screening di tutti gli Stati Membri, e (4) sviluppare una matrice decisionale che potrebbe essere utilizzata per ampliare sistematicamente (o ridurre) i programmi di screening degli Stati Membri.

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR), in collaborazione con altri tre partner europei, ha presentato l’offerta vincente, ed ha coordinato le attività, che si sono concluse nel giugno 2011 con una Conferenza di Consenso in cui i documenti prodotti sono stati approvati dai membri della Rete Europea di Esperti di Screening Neonatale. I componenti di questa Rete sono stati nominati dalle competenti autorità nazionali degli Stati Membri dell’Unione Europea, su richiesta del CNMR nel corso del progetto. Inoltre il CNMR ha coordinato una inchiesta, condotta in collaborazione con gli altri partner, tra i centri di screening operanti in tutti gli Stati Membri e i Paesi candidati all’ingresso nell’Unione Europea. I documenti prodotti dal Tender sono disponibili all’indirizzo http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/screening/index_en.htm ed hanno dato origine a tre pubblicazioni su riviste scientifiche.

I risultati del tender sono stati discussi nel Comitato Europeo di Esperti sulle Malattie Rare (EUCERD) e hanno rappresentato la base di informazione per avviare un’azione comunitaria di Health Technology Assessment degli screening neonatali relativamente a tutte le malattie soggette a screening nei Paesi europei e per un miglioramento delle pratiche nazionali di screening. La tempestività dell’attività in cui il CNMR è stato coinvolto a livello europeo e l’utilità che questo ha comportato sul piano nazionale è testimoniata anche dal contributo fornito all’iniziativa legislativa italiana, che è stata intrapresa recentemente ed è in via di conclusione, che dispone l’allargamento dello screening neonatale in tutto il Paese.

Le pubblicazioni realizzate nell’ambito del progetto sono:

Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Hoffmann G, Vittozzi L. (2012) Newborn screening programs in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1 From Blood Spot to Screening Result. *J Inherit Metab Dis* 35(4):603-11

Burgard P, Rupp K, Lindner M, Haege G, Rigter T, Weinreich S. S., Loeber J. G., Taruscio D., Vittozzi L, Cornel M.C., Hoffmann G. F. (2012) Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2 – From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance. *J Inherit Metab Dis* 35(4):613-25.

Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Burgard P, Hoffmann GF, Lindner M, Loeber JG, Rupp K, Taruscio D and Vittozzi L. (2013) A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: an Expert Opinion Document. *European Journal of Human Genetics* (2013), May 8, 1–6. DOI: 10.1038/ejhg.2013.90.

RARE-BESTPRACTICES: A PLATFORM FOR SHARING BEST PRACTICES FOR THE MANAGEMENT OF RARE DISEASES

Cristina Morciano, Paola Laricchiuta, Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Linee generali e obiettivi

Il Centro Nazionale per le Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è coordinatore del progetto "RARE-Bestpractices: a platform for sharing best practices for the management of rare diseases" (www.rarebestpractices.eu/). RARE-Bestpractices è finanziato nell'ambito del settimo programma quadro (FP7/2007-2013 Grant Agreement n. 305690) nel settore relativo alla condivisione delle conoscenze e delle migliori pratiche per la gestione delle malattie rare (HEALTH.2012.2.4.4-3). Partecipano al progetto esperti di metodologie di sviluppo di documenti di sintesi delle evidenze (linee guida, revisioni sistematiche, documenti di health technology assessment), ed esperti nell'ambito della epidemiologia e della clinica delle malattie rare provenienti da 15 organizzazioni appartenenti a 9 Paesi europei: Italia, Belgio, Bulgaria, Francia, Germania, Spagna, Svezia, Paesi Bassi, Regno Unito.

I Gruppi di lavoro e organizzazioni che partecipano al progetto distinti per Paese, sono:

- *Coordinatore*
CNMR-ISS
Project leader: Domenica Taruscio
Gruppo di coordinamento: Cristina Morciano, Paola Laricchiuta
- *Italia*
Centro Cochrane Italiano: Graziella Filippini, Cinzia Del Giovane, Silvia Minozzi, Roberto D'Amico
Consiglio Nazionale delle Ricerche: Pierpaolo Mincarone, Carto Giacomo Leo, Saverio Sabina, Roberto Guarino, Fabio Palazzo
- *Belgio*
The European Academy of Paediatrics: Josè Ramet, Elisabeth Siderius
- *Bulgaria*
Bulgarian Association for Promotion of Education and Science: Rumen Stefanov, Georgi Iskrov
- *Francia*
EURORDIS, European Organisation for Rare Diseases: Yann Le Cam, Juliette Senecat, Monica Ensini, Mathieu Boudes
- *Germania*
Università di Friburgo: Hoiger Schunemann, Joerg Meerpohl
- *Paesi Bassi*
Università di Maastricht: Angela Brand, Henk van Kranen

- *Regno Unito*
Jamarau LTD: Joanne Auld
Healthcare Improvement Scotland: Karen Ritchie, Michele Hilton Boon, Jan Manson, Jenny Harbour, Lorna Thomson
London School of Economics and Political Science: Panos G. Kanavos, David Todrup, Elena Nicod, Victoria Tzouma
Università di Newcastle Upon Tyne: Kate Bushby, Antonio Atalaia
- *Spagna*
Fundación Canaria de investigación y Salud Spain: Pedro Serrano-Aguilar, Lilisbeth Peresteio-Perez, Maria M. Trujillo-Martin, Jeanette Pérez-Ramos, Amado Rivero-Santana
Institute of Rare Diseases Research Instituto de Salud Carlos III: Manuel Posada, Manuel Hens-Pérez, Ignacio Abaitua, Verónica Aionso
- *Svezia*
Karolinska Institutet: Thomas Sejersen

Gli obiettivi del progetto sono i seguenti:

- sviluppare una banca dati di linee guida valutate secondo criteri di qualità validati a supporto di pazienti, professionisti della salute, decisori politici;
- sviluppare una banca dati di raccomandazioni di ricerca per identificare e disseminare le esigenze di ricerca sulle malattie rare;
- esplorare l’adattabilità del metodo di sviluppo di linee guida GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) alle peculiarità delle linee guida per le malattie rare;
- ideare e realizzare attività di formazione e informazione basate sui risultati del progetto rivolte alle principali parti interessate per diffondere conoscenze nel campo delle linee guida sulle malattie rare e promuovere il concetto di “qualità di una linea guida”;
- individuare e confrontare i criteri e i processi utilizzati nelle valutazioni costo-efficacia a supporto delle decisioni di finanziamento di selezionati farmaci orfani in alcuni Paesi membri; analizzare gli esiti di tali criteri e processi (es. in termini di differenze nella tempistica di accesso ai farmaci orfani);
- collaborare con l’*International Rare Diseases Research Consortium*, IRDiRC (www.irdirc.eu) in relazione alla traduzione dei risultati della ricerca in strategie orientate alle esigenze dei pazienti e all’individuazione delle esigenze di ricerca.

RARE-Bestpractices e le linee guida per le malattie rare

Le linee guida per l’assistenza sanitaria sono state definite come “distillati di conoscenza” indispensabili al trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica assistenziale (Woolf SH, 2008). Sviluppate con metodologie rigorose e riproducibili sono strumenti riconosciuti di miglioramento della qualità dell’assistenza sanitaria. Quando accompagnate dalla versione per il pubblico sono a supporto di un processo decisionale condiviso tra medico e paziente rispetto a scelte di gestione di un disturbo o di una malattia. Il loro ruolo è anche quello di evidenziare aree di incertezza o di assenza di prove di efficacia e di renderle esplicite attraverso raccomandazioni per la ricerca.

Diverse sono le organizzazioni e i gruppi che sviluppano linee guida: istituzioni accademiche, agenzie governative, società scientifiche, associazioni di pazienti, compagnie farmaceutiche. Diversa è anche la struttura dei documenti, la metodologia adottata nel produrli e

diverse ancora sono le denominazioni con cui questi documenti sono disseminati: conferenze di consenso, protocolli, documenti di indirizzo etc.). Ancora diverso e discutibile è il rigore e la trasparenza dei processi di sviluppo adottati.

Il risultato è quello di una disorientante ipertrofia di informazioni che riguarda anche la gestione di alcune malattie rare (es. RARE-Bestpractices ha reperito per la gestione della malattia di Gaucher 17 linee guida) che solamente una valutazione critica attraverso strumenti validati può trasformare in knowledge. Al contrario per altre condizioni si assiste ad una cronica mancanza di linee guida e revisioni sistematiche e le informazioni per la gestione dei pazienti risultano sparse e difficilmente accessibili alla comunità delle malattie rare.

In questo contesto il progetto intende facilitare la comunicazione e la cooperazione nel settore delle linee guida e promuovere lo sviluppo di linee guida “di qualità” attraverso la creazione di un sistema di risorse accessibili al pubblico. Valore aggiunto di queste iniziative è che si tratta di forme di cooperazione transnazionali in cui è possibile far evolvere le conoscenze individuali e locali nello spirito di un progetto collaborativo qual è RARE-Bestpractices a beneficio della comunità delle malattie rare italiana, europea e mondiale.

Programma delle attività

Il progetto iniziato nel gennaio 2013 durerà quattro anni ed è articolato in otto principali linee di lavoro (Work Package, WP, Figura 1):

- WP1: Scientific coordination, networking, leader Domenica Taruscio, Centro Nazionale Malattie Rare, ISS (Italia)
- WP2: Platform infrastructure, leader Joanne Auld, Jamarau LTD (Regno Unito)
- WP3: Agree upon methodology for production of guidelines on clinical management of rare diseases, leader Thomas Sejersen, Karolinska Institutet (Svezia)
- WP4: Collection of best practices and research recommendations on rare diseases, leader Karen Ritchie, Health Improvement Scotland (Regno Unito)
- WP5: Rare diseases technologies and value assessment, leader Panos Kanavos, London School of Economics and Political science (Regno Unito)
- WP6: Dissemination, leader Cristina Morciano, Centro Nazionale Malattie Rare, ISS (Italia)
- WP7: Collaboration with the International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) leader, Domenica Taruscio, Centro Nazionale Malattie Rare, ISS (Italia)
- WP8: Project management, leader Pierpaolo Mincarone, Consiglio Nazionale delle Ricerche (Italia).

In sintesi WP3, WP4 e WP5 sono responsabili della sperimentazione del GRADE nello sviluppo di linee guida per le malattie rare (WP3), della collezione di linee guida esistenti e di raccomandazioni di ricerca per le malattie rare (WP4), della indagine e della valutazione dei criteri e processi adottati nelle decisioni di finanziamento dei farmaci orfani in alcuni selezionati Paesi membri (WP5). WP2 si occupa di realizzare l’infrastruttura tecnica della piattaforma che include di base il sito web del progetto, una web community e due basi di dati. La comunicazione esterna dei risultati del progetto e l’interazione con altri progetti/reti/organizzazioni sono gestite dal WP6, in particolare per l’interazione con *Eucerd Joint Action*, *Europlan II* e con il *Commission Expert Group On Rare Diseases*. WP7 è dedicata a stabilire collaborazioni con l’International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC). Il lavoro svolto nell’ambito del WP1 e del WP8 riguarda le attività del progetto rispettivamente per la parte di coordinamento scientifico e amministrativo. WP1 è anche responsabile per l’organizzazione di corsi di formazione.

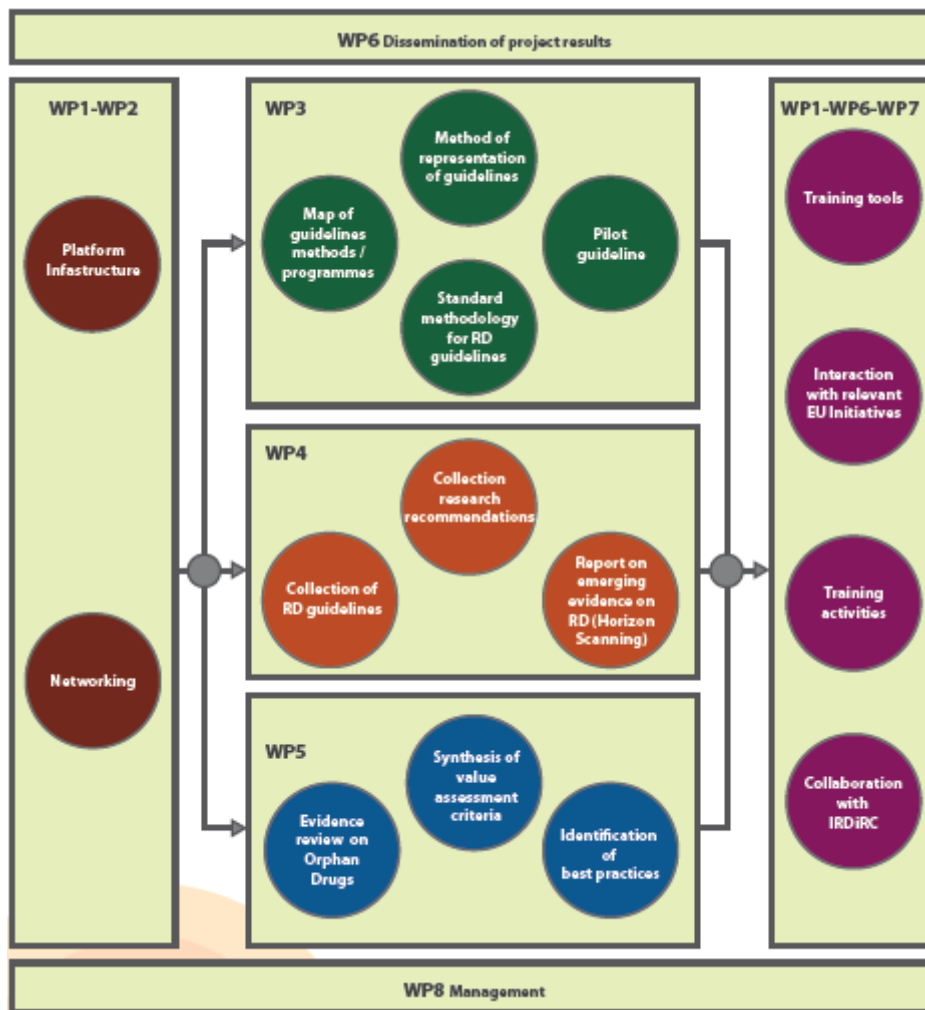


Figura 1. Organizzazione delle attività di RARE-Bestpractices

Principali risultati relativi al periodo 2013-2015

Banca dati delle linee guida per le malattie rare

Trovare linee guida aggiornate e di qualità sulle malattie rare non è semplice. Le banche dati attualmente esistenti e siti web includono documenti molto eterogenei. È questa la considerazione alla base dell'idea di includere nel progetto la creazione di una banca dati per rendere accessibile una collezione di linee guida per le malattie rare con un esplicito giudizio di valutazione sulla qualità.

L'obiettivo è quello di offrire ai pazienti e le loro famiglie, ai professionisti della salute e ai responsabili di politiche sanitarie linee guida aggiornate e valutate criticamente. Lo sviluppo

della banca dati è stato preceduto da un'analisi dell'utilità delle banche dati esistenti nel collezionare linee guida sulle malattie rare (Hilton-Boon *et al.*, 2014). Gli autori hanno concluso che le linee guida per le malattie rare non sono ben rappresentate nelle banche dati esistenti e hanno sviluppato una strategia di ricerca ad hoc per la loro identificazione. Quale strumento semplice ed efficace la strategia di ricerca sarà resa disponibile per gli utenti della piattaforma RARE-Bestpractices che desiderano individuare autonomamente specifiche linee guida sulle malattie rare.

Questa strategia di ricerca è stata utilizzata per recuperare linee guida relative a una prima collezione di 40 patologie. Si è inoltre costituito un gruppo di lavoro multidisciplinare e internazionale per valutare criticamente le linee guida individuate. Il gruppo di lavoro è composto dai partecipanti al progetto e da ricercatori nel campo delle malattie rare provenienti da 9 Paesi quali Australia, Italia, Francia, Regno Unito, a, Romania, Lithuania, Svezia, Irlanda, Slovenia coinvolti grazie all'organizzazione di attività di capacity building di RARE-Bestpractices (vedi il paragrafo dedicato a questo argomento).

Banca dati delle raccomandazioni per la ricerca sulle malattie rare

Nel corso degli ultimi anni un tema che è stato considerato frequentemente dalle comunità scientifica è la necessità di individuare meccanismi espliciti per definire le priorità della ricerca biomedica. È stata invocata una nuova strategia di governance della ricerca che favorisca la trasparenza del processo, possa rispondere alle esigenze dei pazienti e di coloro che li assistono e si generi partendo da una analisi sistematica degli studi sia in corso che pubblicati (Liberati, 2011; Chalmers, 2014).

In questo contesto e basandosi sulle non molte precedenti esperienze (la James Lind Alliance Priority Setting Partnerships ad esempio) i ricercatori dell'ISS hanno sviluppato l'idea di creare una base di dati che contenga le raccomandazioni per la ricerca sulle malattie rare prodotte nell'ambito di revisioni sistematiche e linee guida. Il processo di revisione sistematica degli studi consente infatti di individuare i gap della ricerca per quanto riguarda le popolazioni, gli interventi e gli esiti considerati. Al momento la banca dati prevede di includere raccomandazioni per la ricerca individuate nel corso di revisioni sistematiche prodotte dalla Cochrane Collaboration.

Valutare l'utilizzo del metodo GRADE nella produzione di linee guida per le malattie rare

Due workshop sono stati organizzati dal gruppo di lavoro dell'Università di Friburgo per esplorare le problematiche relative allo sviluppo di raccomandazioni per le malattie rare e per valutare l'uso della metodologia sviluppata dal GRADE Working Group. Sono stati coinvolti nel processo i partner del progetto, i rappresentanti dei pazienti e sono stati invitati esperti del settore e membri del gruppo di lavoro GRADE. I risultati di questo lavoro sono stati presentati per la pubblicazione in una rivista scientifica peer-reviewed (Pai *et al.*). La metodologia concordata sarà sperimentata per la produzione di raccomandazioni per due diverse patologie rare.

Attività di *capacity building* e utilizzo di linee guida

Un recente studio condotto dallo *European Observatory on Health Systems and Policies* (Legido-Quigley, 2012) rileva che la produzione e implementazione di linee guida negli Stati

Membri è carente da diversi punti di vista. Pochi sono i Paesi che hanno sviluppato sistemi ben organizzati e sostenuti da leggi locali e nazionali, capaci di offrire meccanismi per assicurare la qualità, l'utilizzo e l'implementazione dei documenti prodotti. La maggior parte dei Paesi si affida ad iniziative sporadiche, basate su processi di sviluppo non trasparenti; altri pur avendo competenze e risorse mancano di un coordinamento da parte di un'organizzazione governativa centrale. Tuttavia l'uso e la produzione di linee guida sono attività indicate quali attività cardine degli *European Reference Network* nella direttiva europea che regola l'assistenza sanitaria transfrontaliera e dai successivi atti legislativi.

È in questo contesto e nell'ottica di potenziare le capacità di analisi critica di chi utilizza linee guida che si pongono le iniziative di capacity building di RARE-Bestpractices. Queste sono state concepite con il triplice scopo di:

- diffondere gli obiettivi e i risultati preliminari di RARE-Bestpractices
- promuovere una cultura delle linee guida secondo concetti di qualità e di valutazione critica di una linea contribuire alla costituzione degli European Reference Network nello sviluppo delle loro capacità di produzione e uso di linee guida per le malattie rare.

Il primo di questi eventi, "Health care guidelines on rare diseases. Quality assessment", si è svolto a Roma il 23-24 febbraio 2015. Il corso è stato organizzato dall'ISS in collaborazione con il partner di progetto *Health Improvement Scotland* (HIS) ed ha coinvolto come docenti metodologi di linee guida ed esperti di malattie rare e politiche sanitarie di ISS, HIS, degli *Association of Comprehensive Cancer Centres* dei Paesi Bassi, dell'Università di Glasgow e un rappresentante della Commissione Europea. Hanno partecipato al corso medici e biologi provenienti da 7 diversi Paesi europei (Italia, Francia, Romania, Lituania, Svezia, Irlanda, Slovenia). Il programma del corso è disponibile all'indirizzo: http://www.iss.it/binary/cnmr4/cont/Programme_GL_assessment_2015_01_15.pdf

RARE-Bestpractices e farmaci orfani

Il gruppo di lavoro della *London School of Economics and Political Science* ha condotto con il supporto dei partner di RARE-Bestpractices un'indagine relativa alla tipologia delle metodologie e politiche adottate per valutare i farmaci orfani. Lo studio, che ha incluso otto Paesi membri (Inghilterra, Francia, Germania, Italia, Polonia, Scozia, Spagna, Svezia), ha anche esplorato come le metodologie/ politiche adottate sono impiegate a supporto delle decisioni di finanziamento dei farmaci orfani. I risultati mostrano che esiste una ampia variabilità su questi temi tra i Paesi analizzati, variabilità che può essere considerata una componente delle differenze di accesso ai farmaci orfani da parte dei pazienti (Tordrup, 2014). Una seconda fase della ricerca prevede di verificare come sono condotte le valutazioni critiche dei farmaci (17 casi studio) a partire dall'analisi del contenuto di documenti di sintesi delle evidenze e linee guida e di verificare l'esito di queste valutazioni.

Ricadute del progetto per l'ISS e coerenza con gli obiettivi del Piano Nazionale Malattie Rare

Le attività realizzate e da realizzare nell'ambito del progetto sono in coerenza con le attività di ricerca e sviluppo dell'ISS nel settore delle linee guida. Sono inoltre coerenti con gli obiettivi del Piano nazionale malattie rare 2013-2016, ovvero:

1. con le attività di sviluppo di percorsi diagnostico-terapeutici (Piano nazionale malattie rare 2013-2016: paragrafo 3.4 Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale) con particolare

- riferimento all'utilizzo di linee guida quale base per lo sviluppo di protocolli e all'utilizzo di evidenze scientifiche per la verifica dell'appropriatezza degli accertamenti diagnostici;
2. con le misure da adottare per potenziare la ricerca sulle malattie rare (Piano nazionale malattie rare 2013-2016: paragrafo 3.6 Ricerca), con particolare riferimento ai seguenti obiettivi:
 - a. costruire un sistema di tracciabilità delle ricerche sulle malattie rare e concentrare prioritariamente le risorse dedicate alla ricerca sulle malattie rare sulle aree meno sviluppate e indirizzate ai bisogni dei pazienti;
 - b. sviluppare e potenziare gli strumenti a supporto della ricerca e dell'attività clinica delle malattie rare (EMB, linee guida, protocolli, epidemiologia dei piccoli numeri, ecc.) e sviluppare strategie per disseminare i risultati e trasferirli nella pratica clinica;
 3. con le attività di formazione (Piano nazionale malattie rare 2013-2016: paragrafo 3.7 La formazione) laddove indicato che queste dovrebbero essere estese allo sviluppo di strumenti e metodi atti a sostenere lo sviluppo di linee guida per la gestione clinica dei pazienti e a garantire la diffusione e l'attuazione delle linee guida già esistenti e disponibili anche in ambito internazionale.

Le pubblicazioni realizzate nell'ambito del progetto non citate in Bibliografia sono:

Hilton Boon M, Ritchie K, Manson J. for the RARE-Bestpractices Consortium. Improving the retrieval and dissemination of rare disease guidelines and research recommendations: a RARE-Bestpractices initiative. *Rare Diseases and Orphan Drugs. An International Journal of Public Health* 2014; 1(1):20-29.

Morciano C, Laricchiuta P, Taruscio D, Schunemann H. European Reference Networks and guideline development and use: challenges and opportunities. *Public Health Genomics* (under review)

Sejersen T, Del Giovane C, Filippini G, Leo CG, Meerpohl JJ, Mincaroni P, Minozzi S, Saverio S, Schünemann H, Senecat J, Taruscio D, and the RARE-Bestpractices Consortium. Methodology for production of best practice guidelines for rare diseases. *Rare Diseases and Orphan Drugs. An International Journal of Public Health* 2014; 1(1):10-19

Taruscio D, Morciano C, Laricchiuta P, *et al.* RARE-Bestpractices: a platform for sharing best practices for the management of rare diseases. *Rare Diseases and Orphan Drugs. An International Journal of Public Health* 2014; 1(1):5-8

Bibliografia

Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B *et al.* How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *Lancet*. 2014 Jan 11;383(9912):156-65.

Hilton Boon M, Ritchie K, Manson J for the RARE-Bestpractices Consortium. Improving the retrieval and dissemination of rare disease guidelines and research recommendations: a RARE-Bestpractices initiative. *Rare Diseases and Orphan Drugs. An International Journal of Public Health* 2014; 1(1):20-29

Legido-Quigley H, Panteli D, Brusamento S *et al.* Clinical guidelines in the European Union: mapping the regulatory basis, development, quality control, implementation and evaluation across member states. *Health Policy*. 2012 Oct;107(2-3):146-56

- Liberati A. Need to realign patient-oriented and commercial and academic research. *Lancet*. 2011 Nov 19;378(9805):1777-8
- Pai M, Iorio A, Meerpohl J, Taruscio D, Laricchiuta P, Mincarone P, Morciano C, Leo C, Sabina S, Akl E, Treweek S, Djulbegovic B, Schunemann H. Developing Methodology for the Creation of Clinical Practice Guidelines for Rare Diseases: A Report from RARE-Bestpractices” *Rare Diseases* (under review)
- Tordrup D, Tzouma V, Kanavos P. Orphan drug considerations in Health Technology Assessment in eight European countries. *Rare Diseases and Orphan Drugs. An International Journal of Public Health* 2014; 1(3):83-97
- Wolf SH. The meaning of translational research and why it matters. *JAMA*. 2008;299(2):211- 213

ADVANCE-HTA

Armando Magrelli, Domenica Taruscio
 Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Le tecnologie sanitarie permettono di applicare le conoscenze scientifiche nel campo della prevenzione e delle cure mediche. La valutazione delle tecnologie sanitarie (*Health Technology Assessment*, HTA) è un processo multidisciplinare che raccoglie in maniera sistematica, trasparente, e coerente le informazioni sulle questioni mediche, sociali, economiche ed etiche legate all'impiego di tali tecnologie. Lo scopo è contribuire all'elaborazione di politiche sanitarie sicure ed efficaci incentrate sul paziente, ottimizzando il rapporto costo-benefici. Nonostante i suoi obiettivi politici, la valutazione deve essere rigorosamente basata sulla ricerca e sull'approccio scientifico.

In tale contesto il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) è leader di un Work Package riguardante gli approcci HTA nelle malattie rare, che fa parte di un progetto finanziato dalla Commissione Europea nell'ambito del 7° Programma Quadro della Ricerca denominato ADVANCE-HTA (www.advance-hta.eu). Il progetto si compone di diversi flussi complementari di ricerca che mirano a promuovere e rafforzare gli strumenti e le prassi metodologiche riguardanti l'applicazione e l'attuazione dell'HTA.

Tra i principali obiettivi del progetto vi sono:

- L'impatto della rarità sulla valutazione del costo incrementale per QALY dei farmaci orfani rispetto ai farmaci per le malattie più comuni e se gli impatti sono principalmente sui costi incrementali o sui QALY incrementali.
- L'identificazione di fonti affidabili alternative di dati per accumulare conoscenze sulla efficacia e il valore sociale dei trattamenti orfani che possono essere utilizzati per le decisioni politiche.
- Analizzare come i processi attualmente usati per i farmaci non orfani possano essere adattati alla valutazione dei farmaci orfani e su come i fattori sociali possano essere riflessi nei processi decisionali esistenti.
- Sviluppare e validare un modello per supportare il processo decisionale relativo ai farmaci orfani per le malattie rare.

Anche se vi sono alcune analogie tra i vari Stati Membri per quanto riguarda la valutazione delle tecnologie sanitarie e il rimborso dei farmaci orfani, esistono differenze significative, che causano variazioni di accesso alle terapie per le malattie rare nei Paesi membri dell'UE. Una implicazione importante, che emerge dallo studio sull'accesso dei farmaci orfani in EU, riguarda gli strumenti dell'HTA convenzionale che non sono in grado di valutare la specificità dei farmaci per le malattie rare. Questo progetto si propone di fornire un modello per valutare il rapporto costo-benefico nella valutazione dei farmaci orfani al fine di supportare le agenzie di HTA nella valutazione dei farmaci orfani.

STORY TELLING ON RECORD (SToRE)

Amalia Egle Gentile (a), Agata Polizzi (a), Marta De Santis M (a), Mirella Taranto (b), Francesca Scapinelli (b), Domenica Taruscio (a)

(a) Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Ufficio Stampa, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Story Telling on Record (SToRe, www.storeproject.eu) è un progetto di partenariato europeo di durata biennale (agosto 2013 – luglio 2015), finanziato nell'ambito del programma di apprendimento permanente (*Lifelong Learning Programme* - LLP, Azione Partenariati multilaterali Leonardo da Vinci). Il partenariato, coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), coinvolge 7 partner provenienti da 6 Paesi europei:

- CNMR, ISS, Roma
- Azienda Sanitaria Locale Umbria 2, Foligno
- Bulgarian Association for Promotion of Education and Science (BAPES), Plovdiv (Bulgaria)
- Faculty of Medicine, Izmir Katip Celebi University, Smirne (Turchia)
- KOMUNIKUJEME, o.s., Praga (Repubblica Ceca)
- Greek Dementia Association, Atene (Grecia)
- School of Medicine, University of La Laguna, La Laguna (Spagna)

L'obiettivo del progetto è produrre elementi utili per progettare una ricerca-azione che comprenda:

- a) la formazione dei partecipanti, fornendo loro le conoscenze e le competenze necessarie per progettare, sperimentare e formare gli operatori nell'uso delle cartelle cliniche integrate (Integrated Medical Records, IMRs) con la storia del paziente, coerentemente con l'approccio della medicina narrativa, e
- b) l'organizzazione di corsi formativi sull'uso delle IMRs, per il personale del sistema sanitario.

Durante il progetto, i partner, considerata la Conferenza di Consenso promossa dall'ISS a giugno 2014, hanno concordato di adottare la definizione di medicina narrativa concordata nella Conferenza di Consenso promossa a livello italiano dall'ISS nell'ambito del Laboratorio di Medicina Narrativa (v. il capitolo relativo, nella sezione "Rapporti con le Associazioni ed empowerment dei pazienti e dei loro familiari) (Il Sole24Ore, 2015):

Con il termine di Medicina Narrativa (mutuato dall'inglese *Narrative-Based Medicine*) si intende una metodologia d'intervento clinico-assistenziale basata su una specifica competenza comunicativa. La narrazione è lo strumento fondamentale per acquisire, comprendere e integrare i diversi punti di vista di quanti intervengono nella malattia e nel processo di cura. Il fine è la costruzione condivisa di un percorso di cura personalizzato (storia di cura).

La NBM si integra con l'*Evidence-Based Medicine* (EBM) e, tenendo conto della pluralità delle prospettive, rende le decisioni clinico-assistenziali più complete, personalizzate, efficaci e appropriate. La narrazione del paziente e di chi se ne prende cura è un elemento imprescindibile della medicina contemporanea, fondata sulla partecipazione attiva dei soggetti coinvolti nelle scelte. Le persone, attraverso le loro storie, diventano protagoniste del processo di cura.

Il progetto si articola in 4 fasi:

- Fase I. Ricerca in letteratura per individuare esperienze strutturate di cartella clinica integrata con la storia scritta dal paziente. I risultati sono stati comunicati nell'ambito del Second International Congress "Narrative medicine and rare diseases" organizzato dal CNMR (13 giugno 2015, ISS, Roma).
- Fase II. Ricerca sul campo per raccogliere a) esperienze e/o progetti riguardanti cartelle cliniche integrate con la storia del paziente, realizzati ma non individuabili in letteratura scientifica e, tra queste, identificare le migliori, tramite un questionario online; b) esperienze e opinioni di diversi stakeholder (medici, altri professionisti sanitari, medici di direzione sanitaria, pazienti e loro familiari) su rischi e potenzialità dell'inserimento della storia scritta dal paziente nella cartella clinica, tramite focus group distinti per malattie croniche e per malattie rare e senza diagnosi.
- Fase III. Studio delle esperienze di pazienti e professionisti sanitari delle esperienze ritenute più significative, tramite interviste narrative.
- Fase IV. Definizione di elementi utili per disegnare la ricerca-azione.

Nel sito web del progetto (www.storeproject.eu) sono disponibili informazioni sui partner, fasi del progetto, azioni intraprese e risultati ottenuti, nonché documentazione delle quattro riunioni di progetto. La Conferenza finale del progetto avrà luogo il 27 maggio 2015 presso l'ISS. La diffusione dei risultati del progetto sarà curata sia dal punto di vista della diffusione nell'ambito della comunità scientifica sia dal punto di vista divulgativo con volantini che promuovano concetti chiave e risultati del progetto tra gli operatori sanitari e tra i pazienti e i loro familiari.

Bibliografia

- Il Sole24Ore (2015): Linee di indirizzo per l'utilizzo della Medicina Narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative. I Quaderni di Medicina de Il Sole24Ore Sanità, Allegato al N.7, 24 feb.-2mar. 2015

Accordi di collaborazione internazionali

ACCORDO DI COLLABORAZIONE ITALIA-USA

Marco Salvatore, Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

L'accordo bilaterale fra Istituto Superiore di Sanità (ISS) (Italia) e i *National Institutes of Health* (NIH) (Stati Uniti) è finalizzato a sviluppare e a potenziare attività di ricerca e sanità pubblica su selezionate malattie rare.

In tale contesto l'ISS ha promosso dal 2003 due "Call for proposal – Rare Diseases" in cui laboratori di ricerca afferenti a strutture pubbliche italiane (Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, ISS e Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri) sono stati invitati a presentare progetti finalizzati ad incrementare le conoscenze scientifiche su eziopatogenesi, diagnosi e trattamento di specifiche malattie rare.

I progetti sono stati sviluppati nell'ambito di tematiche relative a:

1. modelli di studio per la prevenzione (primaria, secondaria, terziaria) di malattie rare
2. caratterizzazione di entità nosologiche e condizioni morbose senza diagnosi certa (dal sospetto diagnostico, alla caratterizzazione fenotipica e management clinico), con il coordinamento dell'Istituto Superiore di Sanità
3. sviluppo di nuovi approcci (molecolari, biochimici, strumentali, ecc.) diagnostici e prognostici
4. modelli sperimentali per lo sviluppo di nuove terapie (fase pre-clinica) e per la valutazione della loro sicurezza ed efficacia
5. ricerche in ambito epidemiologico e clinico, con particolare riferimento a studi su: incidenza, prevalenza, fattori di rischio, ritardo diagnostico, percorsi e linee guida diagnostico-assistenziali, a partire da dati del Registro Nazionale Malattie Rare
6. validazione e ottimizzazione di modelli per la valutazione della qualità della vita dei cittadini affetti da malattie rare, anche in relazione alla qualità dei servizi erogati.

Tutti i progetti sono stati valutati da referee principalmente internazionali sulla base di: i) qualità scientifica del progetto (originalità, rilevanza degli argomenti oggetto di studio, ecc.); ii) fattibilità del progetto (adeguatezza del metodo impiegato, budget, tempistica); iii) potenziale innovativo e risultati attesi; iv) qualità scientifica del gruppo di ricerca.

I progetti sono raggruppati in 3 principali aree tematiche:

1. Patogenesi di malattie rare: studio e analisi di specifiche patologie (es. sindrome di Rett e sindrome di Niemann Pick), meccanismi fisiopatologici (es. alterazioni della differenziazione neuronale e funzione dell'emostasi in forme severe di emofilia); meccanismi di differenziamento neuronale fisiologico e patologico; patogenesi della malattia di Niemann Pick e studi su geni implicati in sclerosi tuberosa, linfoangiomiomatosi e malattie dei vasi linfatici.
2. Diagnosi di malattie rare: analisi di malattie rare, caratterizzate da ritardo mentale, atrofia muscolare, progressiva neurodegenerazione, nonché studi sulla correlazione genotipo-fenotipo per identificazione e caratterizzazione di geni coinvolti in malattie rare multisistemiche, malattie rare caratterizzate da ritardo mentale, problemi neurologici e muscolari e sindromi da de-regolazione dei meccanismi di riparazione del danno indotto al DNA.

3. Trattamento e gestione clinica di malattie rare: impiego terapeutico e relative criticità di cellule staminali nel trattamento di sindromi e tumori rari.

I risultati raggiunti nel corso di ciascun anno di attività e i risultati finali (oggetto di oltre 200 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali) sono stati presentati e discussi nel corso di workshop tenuti in occasione di Conferenze internazionali sulle malattie rare e i farmaci orfani (Taruscio & Salvatore, 2007, 2008, 2010).

A dicembre 2013 è stato nuovamente rinnovato l'accordo esistente fra ISS (Centro Nazionale Malattie Rare) ed NIH (*Department of Health and Human Services of the United States of America*). L'accordo siglato mantiene lo scopo originario di incrementare la collaborazione nel campo delle malattie rare aumentando le sinergie fra Italia e USA, enfatizzando in particolare il ruolo chiave della ricerca sulle malattie rare svolta attraverso l'impiego di registri di patologia, di screening neonatali, di test genetici, nonché tramite lo sviluppo di nuove tecnologie basate sullo studio di dati di genomica, della medicina personalizzata e della ricerca traslazionale. L'accordo fra Italia e USA rinnova, pertanto, l'intenzione di potenziare e aumentare le conoscenze su prevenzione, diagnosi e trattamento delle malattie rare. Si è concordato inoltre di utilizzare alcuni specifici strumenti a supporto delle finalità sopra descritte quali ad esempio i) organizzazione e conduzione di workshop e corsi congiunti fra i Paesi coinvolti (es. Summer School); ii) organizzazione di specifici corsi di formazione rivolti agli operatori del settore, rivolti anche a Paesi in via di sviluppo o la cui economia è in una fase di transizione; iii) accentuare lo scambio di informazioni e di risultati raggiunti e ottenuti; iv) facilitare i processi di scambio di materiale e campioni biologici; v) promuovere gli scambi culturali fra ricercatori di Paesi diversi; vi) aderire a progetti di Ricerca congiunti, in particolare quelli basati su ricerca traslazionale e clinica focalizzati alla partecipazione agli attuali programmi Horizon 2020; vii) collaborazione in progetti di ricerca promossi da Paesi in via di sviluppo, incluso il supporto a ricercatori provenienti da questi Paesi che intendono partecipare a progetti condotti nell'ambito dell'accordo Italia – USA.

Nell'ambito di questo accordo nel corso del 2014 si è tenuto in Italia presso l'Istituto Superiore di Sanità il primo workshop internazionale congiunto sulle malattie rare senza certa diagnosi (29-30/09/2014 - *International Conference on Rare and Undiagnosed Diseases*). Nel corso di tale incontro ricercatori provenienti dall'NIH e da diversi Paesi della UE e dal consorzio internazionale IRDIRC (in particolare da USA, Australia, Olanda, Francia, Ungheria, Spagna, UK, Svezia, Italia) hanno concordato la creazione di una specifica task force il cui obiettivo principale è quello di affrontare il problema delle malattie rare la cui diagnosi, ad oggi, non risulta ancora possibile.

Bibliografia

- Taruscio D, Salvatore M (Ed.) (2007): Rare Diseases and Orphan Drugs. (ISTISAN Congressi 07/C8)
- Taruscio D, Salvatore M (Ed.) (2008): Workshop. Projects on rare diseases funded within the bilateral agreement Italy (Istituto Superiore di Sanità) and USA (NIH, Office for Rare Diseases) on joint research and development of public health actions. (ISTISAN Congressi 08/C10)
- Taruscio D, Salvatore M (Ed.) (2010): ISS-NIH collaborative programme on rare diseases: reports of the projects. (Rapporti ISTISAN 10/2)

APPENDICE
Patologie rare segnalate all’RNMR
fino al 30 giugno 2012, in ordine di frequenza

Codice esenzione	Nome della patologia rara	n.	%	% cumulativa
RDG020	Difetti ereditari della coagulazione	7748	7,10	7,10
RF0280	Cheratocono	5122	4,69	11,80
RF0100	Sclerosi laterale amiotrofica	4453	4,08	15,88
RBG010	Neurofibromatosi	4236	3,88	19,76
RMG010	Connettiviti indifferenziate	4178	3,83	23,59
RDG010	Anemie ereditarie	4066	3,73	27,32
RFG110	Distrofie retiniche ereditarie	3582	3,28	30,60
RCG040	Disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi	2405	2,20	32,80
RC0040	Puberta' precoce idiopatica	2283	2,09	34,90
RCG100	Alterazioni congenite del metabolismo del ferro	2016	1,85	36,75
RFG080	Distrofie muscolari	1832	1,68	38,42
RDG020	Disordini ereditari trombofilici	1809	1,66	40,08
RN0660	Sindrome di Down	1736	1,59	41,67
RFG040	Malattie spinocerebellari	1355	1,24	42,92
RCG160	Immunodeficienze primarie	1298	1,19	44,11
RFG060	Neuropatie ereditarie	1282	1,18	45,28
RC0210	Malattia di Behçet	1252	1,15	46,43
RL0040	Pemfigoide bolloso	1249	1,14	47,57
RDG010	Talassemie	1157	1,06	48,63
RL0030	Pemfigo	1147	1,05	49,68
RCG020	Sindromi adrenogenitali congenite	1144	1,05	50,73
RC0110	Crioglobulinemia mista	1138	1,04	51,78
RNG040	Anomalie congenite del cranio e/o delle ossa della faccia	1111	1,02	52,79
RN1320	Sindrome di Marfan	1106	1,01	53,81
RN0690	Sindrome di Klinefelter	1103	1,01	54,82
RNG100	Altre anomalie congenite multiple con ritardo mentale	1091	1,00	55,82
RN0680	Sindrome di Turner	1082	0,99	56,81
RFG090	Distrofie miotoniche	1076	0,99	57,80
RNG090	Sindromi da duplicazione/deficienza cromosomica	1061	0,97	58,77
RI0010	Acalasia	985	0,90	59,67
RG0100	Teleangectasia emorragica ereditaria/malattia di Rendu-Osler-Weber	920	0,84	60,52
RG0080	Arterite a cellule giganti/malattia di Horton	882	0,81	61,32
RF0180	Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante	872	0,80	62,12
RF0190	Sindrome di Eaton-Lambert	870	0,80	62,92
RN0010	Sindrome di Arnold-Chiari	843	0,77	63,69
RL0060	Lichen sclerosus et atrophicus	830	0,76	64,45
RF0080	Corea di Huntington	791	0,73	65,18
RNG060	Osteodistrofie congenite	775	0,71	65,89
RCG130	Amiloidosi primarie e familiari	728	0,67	66,56
RNG050	Condrodistrofie congenite	685	0,63	67,19
RN0750	Sclerosi tuberosa/facomatosi	681	0,62	67,81
RG0040	Sindrome di Kawasaki	662	0,61	68,42
RM0010	Dermatomiosite	655	0,60	69,02
RCG030	Poliendocrinopatie autoimmuni	651	0,60	69,61
RCG060	Disturbi del metabolismo e del trasporto dei carboidrati escluso:			
	Diabete mellito	648	0,59	70,21
RM0030	Connettivite mista	618	0,57	70,77
RDG020	Emofilia a	615	0,56	71,34
RN0330	Sindrome di Ehlers-Danlos	591	0,54	71,88
RG0070	Granulomatosi di Wegener	567	0,52	72,40
RG0050	Sindrome di Churg-Strauss	537	0,49	72,89
RFG110	Retinite pigmentosa/distrofia pigmentosa retinica	533	0,49	73,38
RM0020	Polimiosite	526	0,48	73,86
RDG020	Deficienza congenita dei fattori della coagulazione	503	0,46	74,32
RF0090	Distonia di torsione idiopatica	486	0,45	74,77
RB0050	Poliposi familiare	462	0,42	75,19
RF0040	Sindrome di Rett	452	0,41	75,61
RCG010	Iperaldosteronismi primitivi	437	0,40	76,01
RFG050	Atrofie muscolari spinali	435	0,40	76,41
RF0150	Narcolessia	429	0,39	76,80
RCG100	Emacromatosi ereditaria/emocromatosi familiare	424	0,39	77,19
RCG080	Disturbi da accumulo di lipidi	396	0,36	77,55
RC0150	Malattia di wilson/degenerazione epatocerebrale	389	0,36	77,91

Codice esenzione	Nome della patologia rara	n.	%	% cumulativa
RB0020	Retinoblastoma	386	0,35	78,26
RJ0030	Cistite interstiziale	380	0,35	78,61
RN1310	Sindrome di Prader-Willi	374	0,34	78,95
RDG010	Sferocitosi ereditaria	371	0,34	79,29
RDG020	Malattia di von Willebrand	367	0,34	79,63
RN1360	Sindrome di alport	367	0,34	79,96
RN1010	Sindrome di noonan	363	0,33	80,30
RCG110	Porfirie	358	0,33	80,63
RN0710	Melas sindrome/miopatia mitocondriale - encefalopatia - acidosi lattica - ictus	354	0,32	80,95
RN0950	Sindrome di Kartagener	351	0,32	81,27
RFG070	Miopatie congenite ereditarie	346	0,32	81,59
RN0190	Ano imperforato	341	0,31	81,90
RFG060	Malattia di charcot marie tooth/atrofia muscolare peroneale	331	0,30	82,20
RC0190	Angiodema ereditario/edema angioneurotico ereditario	328	0,30	82,51
RCG150	Istiocitosi croniche	321	0,29	82,80
RCG070	Alterazioni congenite del metabolismo delle lipoproteine escluso: Ipercolesterolemia amiliare eterozigote tipo IIa e IIb; ipercolesterolemia primitiva poligenica; Ipercolesterolemia familiare combinata; Iperlipoproteinemia di tipo III	296	0,27	83,07
RF0300	Atrofia ottica di leber/neuropatia ottica ereditaria	296	0,27	83,34
RN1270	Sindrome di Williams	283	0,26	83,60
RG0020	Poliangioite microscopica/poliarterite microscopica	276	0,25	83,85
RC0020	Sindrome di Kallmann	267	0,24	84,10
RNG070	Ittiosi congenite	263	0,24	84,34
RNG060	Osteogenesi imperfetta	263	0,24	84,58
RDG010	Anemia a cellule falciformi	262	0,24	84,82
RB0010	Sindrome di Wagr/tumore di Wilms, aniridia, anomalie genitourinarie, ritardo mentale	262	0,24	85,06
RF0140	Sindrome di West	262	0,24	85,30
RI0050	Colangite primitiva sclerosante	261	0,24	85,54
RD0030	Porpora di Henoch-Schonlein ricorrente	258	0,24	85,78
RG0010	Endocardite reumatica	248	0,23	86,00
RD0010	Sindrome emolitico uremica	246	0,23	86,23
RC0200	Carenza congenita di alfa1 antitripsina	244	0,22	86,45
RFG140	Distrofie ereditarie della cornea	239	0,22	86,67
RFG110	Malattia di stargardt	237	0,22	86,89
RN0570	Epidermolisi bollosa	230	0,21	87,10
RFG010	Leucodistrofie	229	0,21	87,31
RL0020	Dermatite erpetiforme	228	0,21	87,52
RN1330	Sindrome da x fragile	226	0,21	87,73
RDG030	Piastrinopatie ereditarie	222	0,20	87,93
RNG080	Sindromi da aneuploidia cromosomica	222	0,20	88,13
RN0020	Microcefalia	213	0,20	88,33
RCG080	Malattia di Fabry	209	0,19	88,52
RF0130	Sindrome di Lennox Gastaut	209	0,19	88,71
RN0430	Sindrome di Poland	209	0,19	88,90
RDG010	Favismo	207	0,19	89,09
RN0550	Malattia di Darier	202	0,19	89,28
RJ0020	Fibrosi retroperitoneale	200	0,18	89,46
RF0230	Ciclite eterocromica di Fuch	198	0,18	89,64
RCG050	Disturbi del ciclo dell'urea	195	0,18	89,82
RG0090	Malattia di Takayasu	195	0,18	90,00
RNG010	Pseudoermafroditismi	184	0,17	90,17
RN0210	Atresia biliare	179	0,16	90,33
RN0160	Atresia esofagea e/o fistola tracheoesofagea	179	0,16	90,50
RF0170	Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski/paralisi sopranucleare progressiva	177	0,16	90,66
RN0200	Hirschsprung malattia di	175	0,16	90,82
RCG140	Mucopolisaccaridosi	175	0,16	90,98
RC0170	Rachitismo ipofosfatemico vitamina d resistente	172	0,16	91,14
RGG010	Microangiopatie trombotiche	169	0,15	91,29
RCG150	Istiocitosi x	166	0,15	91,45
RL0050	Pemfigoide benigno delle mucose	165	0,15	91,60

Codice esenzione	Nome della patologia rara	n.	%	% cumulativa
RFG090	Malattia di Steinert	162	0,15	91,75
RN0820	Sindrome di Beckwith-Wiedemann	161	0,15	91,89
RNG040	Craniosinostosi primaria	153	0,14	92,03
RN1300	Sindrome di Angelman	144	0,13	92,16
RFG080	Distrofia muscolare oculo-gastro-intestinale	139	0,13	92,29
RF0120	Adrenoleucodistrofia/malattia di Schilder	136	0,12	92,42
RN1510	Sindrome di Klippel-Trenaunay	135	0,12	92,54
RN0780	Sindrome di von Hippel-Lindau	135	0,12	92,66
RFG080	Distrofia di Duchenne	131	0,12	92,78
RN0910	Sindrome di Goldenhar	130	0,12	92,90
RN0770	Sindrome di Sturge-Weber	128	0,12	93,02
RN0120	Coloboma congenito del disco ottico	126	0,12	93,14
RF0030	Malattia di Leigh	119	0,11	93,25
RN0050	Lissencefalia	118	0,11	93,35
RF0110	Sclerosi laterale primaria	118	0,11	93,46
RN0630	Pseudoxantoma elastico	113	0,10	93,57
RF0060	Epilessia mioclonica progressiva	110	0,10	93,67
RG0030	Poliarterite nodosa	110	0,10	93,77
RI0040	Sindrome da pseudo-ostruzione intestinale	108	0,10	93,87
RB0060	Linfoangiomiomatosi/linfoangiomiomatosi polmonare	107	0,10	93,96
RF0020	Sindrome di Kearns-Sayre	107	0,10	94,06
RCG160	Sindrome di di George	106	0,10	94,16
RA0030	Malattia di Lyme	102	0,09	94,25
RFG040	Paraplegia spastica ereditaria/malattia di Strumpel-Lorraine	102	0,09	94,35
RN0250	Rene con midollare a spugna	102	0,09	94,44
RN1650	Sindrome del nevo displastico	99	0,09	94,53
RD0020	Emoglobinuria parossistica notturna	94	0,09	94,62
RDG020	Emofilia b	93	0,09	94,70
RN1410	Sindrome di Cornelia de Lange	91	0,08	94,79
RCG060	Glicogenosi	90	0,08	94,87
RN0940	Sindrome della maschera Kabuki	90	0,08	94,95
RFG080	Distrofia di Landouzy-Dejerine	89	0,08	95,03
RN0850	Charge associazione	88	0,08	95,11
RDG040	Trombocitopenie primarie ereditarie	83	0,08	95,19
RNG070	Ittiosi congenita	81	0,07	95,26
RCG080	Malattia di Gaucher	81	0,07	95,34
RN0040	Sindrome di Joubert	78	0,07	95,41
RCG020	Iperplasia adrenale congenita	76	0,07	95,48
RN1700	Sindrome di Sjögren-Larsson	76	0,07	95,55
RCG040	Acidemie organiche e acidosi lattiche primitive	75	0,07	95,62
RFG110	Distrofia vitelliforme di Best/fundus flavimaculatus	72	0,07	95,68
RI0030	Gastroenterite eosinofila	72	0,07	95,75
RN0510	Incontinentia pigmenti	72	0,07	95,81
RC0010	deficienza di Acth	68	0,06	95,88
RGG010	Porpora trombotica trombocitopenica/sindrome di moschowitz	68	0,06	95,94
RFG100	Paralisi normokaliemiche, ipo e iperkaliemiche	67	0,06	96,00
RFG080	Becker distrofia di	65	0,06	96,06
RN0720	Merrf sindrome	64	0,06	96,12
RM0060	Policondrite	64	0,06	96,18
RF0200	Vitreoretinopatia essudativa familiare/malattia di Coats	64	0,06	96,24
RN0880	Eec sindrome/ectrodattilia-displasia ectodermica-palatoschisi	63	0,06	96,29
RN0110	Aniridia	62	0,06	96,35
RNG020	Artrogriposi multiple congenite	61	0,06	96,41
RN1080	Sindrome di Russell-Silver	61	0,06	96,46
RN0170	Atresia del digiuno	60	0,05	96,52
RN1620	Sindrome di Rubinstein-Taybi	57	0,05	96,57
RN1350	Sindrome di Alagille	56	0,05	96,62
RN0700	Sindrome di Wolf-Hirschhorn	56	0,05	96,67
RN1250	Vacterl associazione	56	0,05	96,72
RFG110	Amaurosi congenita di Leber	55	0,05	96,77
RDG010	Anemia di blackfan-diamond/anemia congenita ipoplastica	52	0,05	96,82
RN1220	Sindrome di Stickler	51	0,05	96,87
RN0230	Malattia del fegato policistico	50	0,05	96,91
RP0050	Apnea infantile	49	0,04	96,96
RN0180	Atresia o stenosi duodenale	49	0,04	97,00

Codice esenzione	Nome della patologia rara	n.	%	% cumulativa
RM0040	Fascite eosinofila	49	0,04	97,05
RFG020	Ceroido-lipofuscinosi	48	0,04	97,09
RCG070	Disturbi del metabolismo intermedio degli acidi grassi e dei mitocondri	47	0,04	97,14
RFG040	Atassia di friedreich	45	0,04	97,18
RFG110	Distrofia dei coni	44	0,04	97,22
RCG070	Xantomatosi cerebrotendinea	43	0,04	97,26
RD0040	Neutropenia ciclica	42	0,04	97,30
RNG060	Osteopetrosi	41	0,04	97,33
RF0270	Sindrome di Cogan	41	0,04	97,37
RN1380	Sindrome di Bardet-Biedl/sindrome di Lawrence- Moon	40	0,04	97,41
RN1720	Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada	40	0,04	97,44
RNG060	Displasia fibrosa	39	0,04	97,48
RJ0010	Diabete insipido nefrogenico	38	0,03	97,52
RN0260	Focomelia	38	0,03	97,55
RN0320	Gastroschisi	38	0,03	97,58
RN0990	Sindrome di moebius	38	0,03	97,62
RA0020	Malattia di Whipple/lipodistrofia intestinale	37	0,03	97,65
RNG050	Acondroplasia	36	0,03	97,69
RNG040	Disostosi maxillofacciale	36	0,03	97,72
RFG090	Malattia di Thomsen	36	0,03	97,75
RFG070	Miopatia nemalinica	36	0,03	97,79
RN0650	Sindrome di Parry-Romberg/atrofia emifacciale progressiva	36	0,03	97,82
RFG030	Gangliosidosi	35	0,03	97,85
RCG010	Barter sindrome di	34	0,03	97,88
RD0050	Malattia granulomatosa cronica	34	0,03	97,91
RN0310	Sindrome di Klippel-Feil	34	0,03	97,94
RN1210	Sindrome di Smith-Magenis	34	0,03	97,98
RN0060	Oloprosencefalia	33	0,03	98,01
RFG120	Distrofie ereditarie della corioide	32	0,03	98,03
RN0760	Sindrome di Peutz-Jeghers	32	0,03	98,06
RC0030	Sindrome di Reifenstein/sindrome da insensibilità parziale agli androgeni	31	0,03	98,09
RN0860	De morsier sindrome di	30	0,03	98,12
RN0220	Malattia di Caroli	30	0,03	98,15
RNG040	Malattia di Crouzon	30	0,03	98,18
RG0110	Sindrome di Budd-Chiari	30	0,03	98,20
RNG070	Ittiosi lamellare recessiva/eritroderma ittiosiforme congenito non bolloso	29	0,03	98,23
RCG040	Cistinosisi	28	0,03	98,25
RI0080	Linfangectasia intestinale	28	0,03	98,28
RN1200	Sindrome di Smith-Lemli-Opitz, tipo 1	27	0,02	98,31
RN1530	Sindrome Leopard	27	0,02	98,33
RDG010	Anemia di Fanconi	26	0,02	98,35
RN0600	Ipercheratosi epidermolitica/eritroderma ittiosiforme congenito bolloso	26	0,02	98,38
RN1480	Ipomelanosi di Ito/Bloch-Sulzberger malattia di	26	0,02	98,40
RP0040	Sindrome alcolica fetale	26	0,02	98,43
RN0300	Sindrome da regressione caudale	26	0,02	98,45
RP0070	Fibrosi epatica congenita	25	0,02	98,47
RN1610	Poems sindrome	25	0,02	98,49
RN1140	Sindrome branchio-oto-renale	25	0,02	98,52
RN1180	Sindrome trico-rino-falangea	25	0,02	98,54
RN0540	Cute marmorea teleangectasica congenita	23	0,02	98,56
RNG070	Ittiosi x-linked	23	0,02	98,58
RCG040	Omocistinuria	23	0,02	98,60
RFG060	Neuropatia tomaculare/polineuropatia ricorrente familiare	22	0,02	98,62
RN1150	Sindrome cardio-facio-cutanea	22	0,02	98,64
RFG040	Atassia teleangectasica	21	0,02	98,66
RNG050	Esostosi multipla	21	0,02	98,68
RCG090	Mucopolipidosi	21	0,02	98,70
RNG040	Sindrome di Treacher Collins	21	0,02	98,72
RN0090	Anomalia di Axenfeld- Rieger	20	0,02	98,74
RFG130	Degenerazioni della cornea	20	0,02	98,76
RCG160	Agammaglobulinemia	19	0,02	98,78
RCG120	Disordini del metabolismo delle purine e delle pirimidine	19	0,02	98,79
RN1290	Sindrome di Wolfram	19	0,02	98,81

Codice esenzione	Nome della patologia rara	n.	%	% cumulativa
RN1190	Sindrome unghia-rotula/onicoosteodisplasia ereditaria	19	0,02	98,83
RCG040	Albinismo	18	0,02	98,84
RN0240	Ermafroditismo vero	18	0,02	98,86
RN1590	Sindrome di Pallister-Killian	18	0,02	98,88
RNG040	Sindrome di Pierre Robin	18	0,02	98,89
RNG060	Discondrosteosi	17	0,02	98,91
RN0670	Malattia del Cri Du Chat	17	0,02	98,92
RN0930	Sindrome di Holt-Oram	17	0,02	98,94
RCG070	Abetalipoproteinemia	16	0,01	98,96
RN0100	Anomalia di Peter	16	0,01	98,97
RFG040	Degenerazione cerebellare subacuta	16	0,01	98,98
RFG110	Distrofia vitreo retinica/retinoschisi giovanile	16	0,01	99,00
RN0790	Sindrome di Aarskog	16	0,01	99,01
RN1520	Sindrome di Landau-Kleffner	16	0,01	99,03
RN0520	Xeroderma pigmentoso	16	0,01	99,04
RCG060	Galattosemia	15	0,01	99,06
RFG050	Malattia di Kugelberg-Welander	15	0,01	99,07
RFG070	Miopatia central core	15	0,01	99,08
RNG030	Sindrome di Apert	15	0,01	99,10
RG0060	Sindrome di Goodpasture	15	0,01	99,11
RCG030	Sindrome di Schmidt/poliendocrinopatia autoimmune di tipo ii	15	0,01	99,13
RN0390	Greig sindrome di, cefalopolisindattilia	14	0,01	99,14
RN1040	Sindrome di Pfeiffer	14	0,01	99,15
RN1100	Sindrome di Seckel	14	0,01	99,16
RN0030	Agenesia cerebellare	13	0,01	99,18
RFG040	Atassia cerebellare ereditaria di marie	13	0,01	99,19
RC0180	Crigler-najjar sindrome di	13	0,01	99,20
RN1450	Displasia spondiloepifisaria congenita	13	0,01	99,21
RCG070	Ipercolesterolemia familiare omozigote tipo iia	13	0,01	99,22
RF0210	Malattia di Eales	13	0,01	99,24
RN1660	Sindrome del nevo epidermale	13	0,01	99,25
RN0960	Sindrome di Maffucci	13	0,01	99,26
RNG060	Sindrome di mcCune-Albright	13	0,01	99,27
RF0160	Sindrome di Melkersson-Rosenthal	13	0,01	99,28
RB0010	Tumore di Wilms/nefroblastoma	13	0,01	99,30
RFG040	Atassia Friedreich-like/deficienza familiare di vitamina e	12	0,01	99,31
RF0250	Emeralopia congenita	12	0,01	99,32
RN0610	Ipoplasia focale dermica	12	0,01	99,33
RC0090	Malattia di Dercum	12	0,01	99,34
RCG080	Malattia di Niemann Pick	12	0,01	99,35
RN1490	Sindrome di Isaacs	12	0,01	99,36
RN0410	Sindrome di Jarcho-Levin/displasia spondilocostale	12	0,01	99,37
RC0060	Sindrome di Werner	12	0,01	99,38
RN1760	Sindrome di Zellweger	12	0,01	99,39
RN0280	Acrodisostosi	11	0,01	99,40
RCG040	Alcaptonuria	11	0,01	99,41
RCG060	Fruttosemia	11	0,01	99,42
RFG040	Marinesco-Sjogren sindrome di	11	0,01	99,43
RN0490	Sindrome di Weaver	11	0,01	99,44
RNG030	Acrocefalosindattilia	10	0,01	99,45
RCG040	Iperistidinemia	10	0,01	99,46
RN0870	Sindrome di Dubowitz	10	0,01	99,47
RN0890	Sindrome di Freeman-Sheldon	10	0,01	99,48
RDG030	Storage pool deficiency	10	0,01	99,49
RDG030	Tromboastenia	10	0,01	99,50
RN0500	Cutis laxa	9	0,01	99,51
RCG070	Ipertrigliceridemia familiare	9	0,01	99,52
RC0080	Lipodistrofia totale	9	0,01	99,52
RN1570	Neuroacantocitosi	9	0,01	99,53
RN0350	Sindrome di Coffin-Lowry	9	0,01	99,54
RN1020	Sindrome di Opitz	9	0,01	99,55
RN1240	Sindrome di Townes-Brocks	9	0,01	99,56
RN0640	Aplasia congenita della cute	8	0,01	99,56
RGG010	Complesso porpora trombotica; trombocitopenica-sindrome emolitico uremica	8	0,01	99,57

Codice esenzione	Nome della patologia rara	n.	%	% cumulativa
RCG010	Conn sindrome di	8	0,01	99,58
RN0620	Pachidermoperiostosi	8	0,01	99,59
RN1400	Sindrome di Cockayne	8	0,01	99,59
RN1050	Sindrome Rieger	8	0,01	99,60
RC0120	Aceruloplasminemia congenita	7	0,01	99,61
RN0130	Anomalia di Morning Glory	7	0,01	99,61
RN0290	Camptodattilia familiare	7	0,01	99,62
RCG070	Deficit familiare di lipasi lipoproteica	7	0,01	99,63
RN0080	Disautonomia familiare/sindrome di Riley-Day	7	0,01	99,63
RFG140	Distrofia endoteliale di Fuchs	7	0,01	99,64
RCG040	Malattia delle urine a scioppo di acero	7	0,01	99,65
RFG050	Malattia di Kennedy	7	0,01	99,65
RN1370	Sindrome di Alstrom	7	0,01	99,66
RN0740	Sindrome di Ivemark	7	0,01	99,67
RN0400	Sindrome di Jackson-Weiss/craniosinostosi-ipoplasia mediofaciale-anomalie dei piedi	7	0,01	99,67
RCG100	Sindrome iperferritinemia-cataratta congenita	7	0,01	99,68
RN0470	Sindrome oto-palato-digitale	7	0,01	99,68
RN0560	Discheratosi congenita	6	0,01	99,69
RFG140	Distrofia di Cogan/distrofia corneale anteriore	6	0,01	99,70
RM0050	Fascite diffusa	6	0,01	99,70
RC0160	Ipfosfatasia	6	0,01	99,71
RI0070	Malattia da inclusione dei microvilli	6	0,01	99,71
RF0070	Mioclono essenziale ereditario	6	0,01	99,72
RFG070	Miopia centronucleare	6	0,01	99,72
RFG070	Miopia desmin storage	6	0,01	99,73
RN1640	Sindrome cerebro-oculo-facio-scheletrica	6	0,01	99,73
RNG060	Sindrome di Ellis-Van Creveld	6	0,01	99,74
RNG040	Sindrome di Hallermann-Streiff/disostosi oculomandibolare	6	0,01	99,75
RNG070	Sindrome di netherton	6	0,01	99,75
RN0530	Cheratosi follicolare acuminata	5	0,00	99,76
RC0070	Deficienza congenita di zinco/acrodermatite enteropatica	5	0,00	99,76
RNG060	Displasia craniometafisaria/osteocondroplasia	5	0,00	99,76
RFG140	Distrofia corneale endoteliale posteriore polimorfa	5	0,00	99,77
RFG010	Malattia di Alexander	5	0,00	99,77
RF0010	Malattia di Alpers	5	0,00	99,78
RA0010	Malattia di Hansen	5	0,00	99,78
RN0860	Sindrome di de Morsier/displasia setto-ottica	5	0,00	99,79
RN1740	Sindrome di Walker-Warburg	5	0,00	99,79
RN1170	Sindrome proteo	5	0,00	99,80
RN0830	Bloom sindrome di	4	0,00	99,80
RF0290	Congiuntivite lignea	4	0,00	99,80
RFG140	Cornea guttata	4	0,00	99,81
RCG070	Ipbetalipoproteinemia	4	0,00	99,81
RP0060	Kernittero	4	0,00	99,81
RCG120	Lesch-Nyhan malattia di	4	0,00	99,82
RFG010	Leucodistrofia metacromatica	4	0,00	99,82
RFG010	Malattia di Krabbe	4	0,00	99,83
RN0140	Persistenza della membrana pupillare	4	0,00	99,83
RN0360	Sindrome di Coffin-Siris	4	0,00	99,83
RN1430	Sindrome di Denys-Drash	4	0,00	99,84
RN1120	Sindrome di Simpson-Golabi-Behmel	4	0,00	99,84
RN1710	Sindrome di Tay	4	0,00	99,84
RN1670	Sindrome pterigio multiplo	4	0,00	99,85
RFG040	Atassia periodica	3	0,00	99,85
RF0050	Atrofia dentato rubropallidoluysiana	3	0,00	99,85
RF0240	Atrofia essenziale dell'iride	3	0,00	99,86
RCG050	Citrullinemia	3	0,00	99,86
RFG040	Degenerazione spinocerebellare di Holmes (atrofia cerebello olivare)	3	0,00	99,86
RN1440	Displasia oculo-digito-dentale	3	0,00	99,86
RFG140	Distrofia corneale reticolare	3	0,00	99,87
RN0590	Eritrocheratoderma variabile	3	0,00	99,87
RC0050	Leprecaunismo	3	0,00	99,87
RN1580	Malattia di norrie	3	0,00	99,88
RFG060	Neuropatia sensoriale ereditaria	3	0,00	99,88

Codice esenzione	Nome della patologia rara	n.	%	% cumulativa
RN1130	Sindrome branchio-oculo-facciale	3	0,00	99,88
RN0800	Sindrome di Antley-Bixler	3	0,00	99,88
RB0040	Sindrome di Gardner	3	0,00	99,89
RQ0010	Sindrome di Gerstmann	3	0,00	99,89
RCG140	Sindrome di Maroteaux-Lamy	3	0,00	99,89
RN1030	Sindrome di Pallister-Hall	3	0,00	99,89
N1600	Sindrome di Pearson	3	0,00	99,90
RN1070	Sindrome di Robinow	3	0,00	99,90
RN1680	Sindrome trico-dento-ossea	3	0,00	99,90
RN0480	Sindrome trisma pseudocamptodattilia	3	0,00	99,91
RCG120	Xantinuria	3	0,00	99,91
RDG010	Anemie sideroblastiche	2	0,00	99,91
RN0150	Blue rubber bleb nevus	2	0,00	99,91
RN0270	Deformita' di sprengel	2	0,00	99,91
RFG130	Degenerazione marginale	2	0,00	99,92
RNG060	Displasia diastrofica e pseudodiastrofica	2	0,00	99,92
RNG040	Displasia fronto-facio-nasale	2	0,00	99,92
RNG040	Displasia maxillonasale	2	0,00	99,92
RFG140	Distrofia combinata della cornea	2	0,00	99,92
RFG140	Distrofia corneale granulare	2	0,00	99,92
RFG140	Distrofia corneale maculare	2	0,00	99,93
RN0580	Eritrocheratodermia simmetrica progressiva	2	0,00	99,93
RNG070	Ittiosi Hstrix, Curth-Macklin type	2	0,00	99,93
RFG010	Malattia di Canavan	2	0,00	99,93
RNG060	Malattia di Engelmann	2	0,00	99,93
RCG140	Malattia di Morquio	2	0,00	99,94
RC0140	Malattia di Waldmann	2	0,00	99,94
RN1110	Sequenza da ipocinesia fetale	2	0,00	99,94
RN0450	Sindrome cerebro-costomandibolare	2	0,00	99,94
RN0340	Sindrome di Adams-Oliver	2	0,00	99,94
RN0370	Sindrome di Dyggve-Melchior-Clausen (DMC)	2	0,00	99,95
RN0900	Sindrome di Fryns	2	0,00	99,95
RN1470	Sindrome di Hay-Wells	2	0,00	99,95
RC0020	Sindrome di Kallmann (ipogonadismo con anosmia)	2	0,00	99,95
RN0980	Sindrome di Meckel	2	0,00	99,95
RN1000	Sindrome di Nager	2	0,00	99,95
RP0020	Sindrome fetale da acido valproico	2	0,00	99,96
RN1160	Sindrome oculo-cerebro-cutanea	2	0,00	99,96
RN1690	Sindrome trombocitopenica con assenza di radio	2	0,00	99,96
RCG040	Alaninemia	1	0,00	99,96
RC0130	Atransferrinemia congenita	1	0,00	99,96
RFG130	Degenerazione nodulare	1	0,00	99,96
RFG040	Degenerazione parenchimatosa corticale cerebellare	1	0,00	99,96
RNG060	Displasia spondiloepifisaria tarda	1	0,00	99,96
RFG080	Distrofia di Erb	1	0,00	99,97
RFG140	Distrofia di Meesmann	1	0,00	99,97
RFG110	Distrofia ialina della retina	1	0,00	99,97
RNG050	Distrofia toracica asfissiante	1	0,00	99,97
RFG140	Distrofie stromali della cornea	1	0,00	99,97
RP0010	Embriofetopatia rubeolica	1	0,00	99,97
RL0010	Eritrocheratolisi hiemalis	1	0,00	99,97
RCG050	Iperammoniemia ereditaria	1	0,00	99,97
RCG070	Ipercolesterolemia familiare omozigote tipo iib	1	0,00	99,97
RNG070	Ittiosi tipo harlequin	1	0,00	99,97
RNG050	Kniest displasia	1	0,00	99,97
RD0060	Malattia di Chediak-Higashi	1	0,00	99,98
RC0100	Malattia di Farber	1	0,00	99,98
RFG010	Malattia di Pelizaeus-Merzbacher	1	0,00	99,98
RFG060	Malattia di Refsum	1	0,00	99,98
RCG070	Malattia di Tangier	1	0,00	99,98
RFG090	Malattia di von Eulenburg	1	0,00	99,98
RFG050	Malattia di Werdnig-Hoffman	1	0,00	99,98
RFG060	Neuropatia assonale gigante	1	0,00	99,98
RFG060	Neuropatia congenita ipomielinizzante	1	0,00	99,98
RFG110	Retinite punctata albescens/fundus alpinctatus	1	0,00	99,98

Codice esenzione	Nome della patologia rara	n.	%	% cumulativa
RN0440	Sequenza sirenomelica	1	0,00	99,98
RN0730	Short sindrome	1	0,00	99,99
RN1630	Sindrome acrocallosa	1	0,00	99,99
RN0810	Sindrome di Baller-Gerold	1	0,00	99,99
RF0220	Sindrome di Behr	1	0,00	99,99
RN0920	Sindrome di Hermansky-Pudlak	1	0,00	99,99
RCG140	Sindrome di Hunter	1	0,00	99,99
RCG140	Sindrome di Hurler	1	0,00	99,99
RN0970	Sindrome di Marshall	1	0,00	99,99
RN1550	Sindrome di Marshall-Smith	1	0,00	99,99
RF0260	Sindrome di Oguchi	1	0,00	99,99
RN1060	Sindrome di Roberts	1	0,00	99,99
RN1090	Sindrome di Schinzel-Giedion	1	0,00	100,00
RN1750	Sindrome di Weill-Marchesani	1	0,00	100,00
RN1260	Sindrome di Wildervanck	1	0,00	100,00
RN0460	Sindrome femoro-facciale	1	0,00	100,00
RP0030	Sindrome fetale da idantoina	1	0,00	100,00
RN0720	Sindrome Merrf/epilessia mioclonica e fibre rosse irregolari	1	0,00	100,00
	Totale	109100	100,00	

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di luglio 2015*

*Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, luglio 2015