



## *Presidenza del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO,  
LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E DI BOLZANO

**Accordo, ai sensi dell'articolo 9, commi 1 e 3, della legge 10 novembre 2021, n. 175, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul “Piano nazionale malattie rare 2023 – 2026” e sul documento per il “Riordino della rete nazionale delle malattie rare”.**

Rep. atti n. 121/CSR del 24 maggio 2023.

### LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E DI BOLZANO

Nella odierna seduta del 24 maggio 2023:

**VISTA** la legge 10 novembre 2021, n. 175, recante “Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani”, e, in particolare, l'articolo 9, che demanda ad un apposito accordo, in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, la definizione triennale del Piano nazionale per le malattie rare e il riordino della Rete nazionale per le malattie rare;

**VISTA** la legge 5 febbraio 1992, n. 104, recante “Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate”;

**VISTO** il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, il quale stabilisce che siano realizzati programmi a forte integrazione fra assistenza ospedaliera e territoriale, sanitaria e sociale, con particolare riferimento all'assistenza per patologie croniche di lunga durata;

**VISTO** il decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124 e, in particolare, l'articolo 5, che prevede l'individuazione delle malattie rare per le quali è riconosciuto il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le prestazioni di assistenza sanitaria correlate;

**VISTO** il decreto del Ministro della sanità 18 maggio 2001, n. 279, recante “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, lett. b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124”, che ha istituito la rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, il registro nazionale delle malattie rare presso l'Istituto superiore di sanità e altre specifiche forme di tutela a favore delle persone affette da malattia rara, con particolare riguardo alla disponibilità di farmaci orfani ed all'organizzazione dell'erogazione delle prestazioni di assistenza;

**VISTO** il decreto del Presidente della Repubblica del 7 aprile 2006, recante “Approvazione del «Piano sanitario nazionale» 2006-2008”, che fissa gli obiettivi da raggiungere in materia di malattie rare e gli interventi da realizzare per potenziare la tutela delle persone affette, con particolare riguardo alla diagnosi e trattamento, alla ricerca, al miglioramento della qualità della vita, alla realizzazione di programmi di informazione e all'acquisizione di farmaci specifici;

**VISTO** il decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 38, recante “Attuazione della direttiva 2011/24/UE concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera, nonché della direttiva 2012/52/UE, comportante misure destinate ad agevolare il riconoscimento



## *Presidenza del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO,  
LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E DI BOLZANO

delle ricette mediche emesse in un altro stato membro”, e, in particolare, l’articolo 14 in materia di malattie rare;

**VISTA** la legge 19 agosto 2016, n. 167, recante “Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie”;

**VISTO** il decreto del Ministro della salute del 13 ottobre 2016, recante “Disposizioni per l’avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie”;

**VISTO** il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 12 gennaio 2017, recante “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza di cui all’articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502”;

**VISTA** la Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1 del Piano nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) in materia di valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del Servizio sanitario nazionale (SSN);

**VISTI** i seguenti atti:

- accordo del 10 maggio 2007- Rep. atti n. 103/CSR, che impegna le Regioni a riconoscere centri di coordinamento regionali e/o interregionali che favoriscano il lavoro in rete dei presidi regionali per le malattie rare, ad istituire i registri regionali o interregionali e ad alimentare il registro nazionale delle malattie rare;
- intesa del 10 luglio 2014 – Rep. atti n. 82/CSR, concernente il nuovo Patto per la salute per gli anni 2014-2016;
- accordo del 20 gennaio 2015 - Rep. atti n. 4/CSR, sulla tele-consulenza al fine di potenziare il funzionamento delle reti regionali per malati rari;
- intesa del 6 agosto 2019 - Rep. atti n. 127/CSR, concernente il “Piano nazionale prevenzione (PNP) 2020-2025”;
- intesa del 18 dicembre 2019 - Rep atti n. 209/CSR, concernente il Patto per la salute per gli anni 2019-2021;
- accordo del 17 dicembre 2020 - Rep. atti n. 215/CSR, sul documento recante “Indicazioni nazionali per l’erogazione di prestazioni in telemedicina”;
- accordo del 4 agosto 2021 - Rep. atti 124/CSR, recante “Linee di indirizzo per la individuazione di percorsi appropriati nella rete di riabilitazione”;

**VISTO** il decreto del Sottosegretario di Stato al Ministero della Salute del 16 settembre 2022, che ha istituito, ai sensi dell’articolo 9 della citata legge n. 175 del 10 novembre 2021, il Comitato nazionale per le malattie rare, con funzioni di indirizzo e coordinamento;

**ACQUISITI**, da parte del Ministero della salute, i pareri del Centro nazionale malattie rare dell’Istituto superiore di sanità, con e-mail del 22 giugno 2022, e del citato Comitato nazionale per le malattie rare, nella seduta del 22 febbraio 2023, ai sensi dell’articolo 9, comma 1, della legge 10 novembre 2021, n. 175, ai fini dell’approvazione del Piano nazionale per le malattie rare e del documento di riordino della Rete nazionale per le malattie rare;

**CONSIDERATO** che, alla luce del quadro normativo e dell’assetto assistenziale vigenti, si rende necessario individuare alcuni obiettivi strategici per migliorare le attività di prevenzione, diagnosi,



## *Presidenza del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO,  
LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E DI BOLZANO

cura e riabilitazione delle malattie rare, favorire percorsi che garantiscano al paziente uniformità di risposte e delineare le strategie generali e specifiche per la realizzazione di ciascun obiettivo;

**RILEVATA** l'esigenza di assicurare sul territorio nazionale maggiore omogeneità nella tutela della salute delle persone affette da malattie rare, anche tenendo conto dei modelli organizzativi diffusi nei diversi ambiti regionali e locali, e di garantire il miglioramento della qualità dell'assistenza, in linea con l'evoluzione in ambito scientifico e tecnologico;

### **CONSIDERATI:**

- la decisione n. 1295/1999/CE del 29 aprile 1999 del Parlamento europeo e del Consiglio, che ha adottato un programma di azione comunitaria 1999-2003 sulle malattie rare con gli obiettivi di migliorare le conoscenze scientifiche sulle malattie rare e creare una rete europea d'informazione per i pazienti e le loro famiglie, formare ed aggiornare gli operatori sanitari per migliorare la diagnosi precoce, rafforzare la collaborazione internazionale tra le organizzazioni di volontariato e quelle professionali impegnate nell'assistenza e sostenere il monitoraggio delle malattie rare negli Stati membri;
- il regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio concernente i medicinali orfani (CE N. 141/2000), che ha istituito una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano, offrendo incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani così qualificati;
- la decisione della Commissione 2004/192/EC del 25 febbraio 2004 su "Community action in the field of public health" 2003-2008, che ha istituito la Rare Diseases Task Force (RDTF) presso la Direzione generale salute e consumatori dell'Unione europea (EU - DG Health and Consumer), con il compito di assistere la Commissione europea (CE) nella promozione delle migliori strategie per la prevenzione, la diagnosi ed il trattamento delle malattie rare, con particolare riguardo al miglioramento dell'informazione sulla diagnosi, lo screening, il trattamento e la cura delle malattie rare, alla promozione di reti di centri esperti per la diagnosi e cura delle malattie rare, alla promozione della sorveglianza e della disponibilità di dati epidemiologici di elevata qualità e confrontabili a livello europeo, alla promozione dello sviluppo di sistemi di classificazione e codifica internazionale delle malattie rare, anche in collaborazione con l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), e alla promozione della diffusione di buone pratiche cliniche per migliorare la qualità della vita delle persone con malattie rare;
- la raccomandazione del Consiglio dell'Unione europea n. 2009/C 151/02 dell'8 giugno 2009, che ha invitato gli Stati membri a elaborare e adottare, preferibilmente entro il 2013, nel quadro dei propri sistemi sanitari e sociali, piani e strategie nazionali per le malattie rare, al fine di assicurare che le malattie rare siano adeguatamente codificate e rintracciabili in tutti i sistemi informativi sanitari, incentivare la ricerca sulle malattie rare, individuare centri esperti nel proprio territorio nazionale entro la fine del 2013 e promuovere la partecipazione di tali centri alle reti europee, sostenere la condivisione, a livello europeo, delle migliori pratiche di diagnosi e assistenza medica, la formazione degli operatori, lo sviluppo di orientamenti europei sui test diagnostici e di screening, consultare i pazienti sulle politiche nel settore delle malattie rare, garantire, in collaborazione con la Commissione, avvalendosi di adeguati meccanismi di finanziamento e cooperazione, la sostenibilità a lungo termine delle infrastrutture create nel campo dell'informazione, della ricerca e dell'assistenza per le malattie rare;
- la decisione della Commissione europea n. 2009/872/EC del 30 novembre 2009 di "Istituzione del Comitato europeo di esperti sulle malattie rare, European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD), in sostituzione della RDTF", con l'obiettivo di coadiuvare la Commissione



## *Presidenza del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO,  
LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E DI BOLZANO

europea nell'elaborazione e nell'attuazione delle azioni comunitarie nel settore delle malattie rare, in collaborazione con gli Stati membri, le autorità europee competenti in materia di ricerca e sanità pubblica e gli altri soggetti che operano nel settore;

- la direttiva 2011/24/EU del Parlamento europeo e del Consiglio del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera, che contiene specifiche disposizioni volte a favorire attivamente la cooperazione tra gli Stati per quanto riguarda la diagnosi e la cura delle malattie rare e che ribadisce quanto segue: (54) "La Commissione dovrebbe sostenere il continuo sviluppo delle reti di riferimento europee tra i prestatori di assistenza sanitaria e i centri di eccellenza negli Stati membri. Le reti di riferimento europee possono migliorare l'accesso alle diagnosi e la prestazione di assistenza sanitaria di qualità a tutti i pazienti le cui patologie richiedono una concentrazione particolare di risorse o di competenze e potrebbero fungere anche da punti nevralgici per la formazione e la ricerca in campo medico, la diffusione delle informazioni e la valutazione, in particolare nel caso delle malattie rare".

- le "Recommendations on Quality Criteria for Centres of Expertise for Rare Diseases in Member States. European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD)" del 24 ottobre 2011;

- le "Recommendations on Rare diseases european reference networks (RD ERNs). European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD)" del 31 gennaio 2013;

- la decisione delegata della Commissione n. 2014/286/UE del 10 marzo 2014, relativa ai criteri e alle condizioni che devono soddisfare le reti di riferimento europee e i prestatori di assistenza sanitaria che desiderano aderire a una rete di riferimento europea;

- la decisione di esecuzione della Commissione n. 2014/287/UE del 10 marzo 2014, 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;

- la decisione di esecuzione della Commissione n. 2019/1269/UE del 26 luglio 2019, la quale modifica la decisione di esecuzione 2014/287/UE del 10 marzo 2014 della Commissione 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;

### **RITENUTO NECESSARIO:**

- contribuire al miglioramento della tutela assistenziale delle persone affette da malattie rare, anche attraverso l'ottimizzazione delle risorse disponibili;
- ridurre il peso della malattia sulla singola persona e sul contesto sociale;
- migliorare l'efficacia e l'efficienza dei servizi sanitari in termini di prevenzione e assistenza, assicurando equità di accesso e riducendo le disuguaglianze sociali;
- sistematizzare a livello nazionale le iniziative e gli interventi nel campo delle malattie rare al fine di rendere più omogeneo il percorso diagnostico-terapeutico e di presa in carico;
- ribadire la necessità di adottare un modello di sistema integrato, secondo un disegno di rete "multicentrico" e "multidisciplinare", che valorizzi sia il ruolo di competenza specialistica, sia l'integrazione con tutti gli attori della assistenza;
- individuare gli ambiti da implementare e le iniziative da adottare nei settori della ricerca, della formazione e dell'informazione;
- promuovere le attività di monitoraggio e di sorveglianza epidemiologica, potenziando le azioni già previste del registro nazionale delle malattie rare, dei registri regionali e dei flussi informativi istituiti nell'ambito del SSN;



## *Presidenza del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO,  
LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E DI BOLZANO

**VISTA** la proposta di accordo in oggetto, trasmessa dal Ministero della salute con nota del 2 maggio 2023, acquisita con prot. DAR n. 10892, e diramata alle Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano dall'ufficio per il coordinamento delle attività della segreteria di questa Conferenza con nota DAR prot. n. 11160 del 4 maggio 2023;

**VISTA** la nota del 17 maggio 2023, relativa all'assenso tecnico espresso dal Coordinamento della Commissione salute della Conferenza delle Regioni e delle Province autonome, acquisita al protocollo DAR n. 11859 in pari data;

**CONSIDERATI** gli esiti dell'odierna seduta di questa Conferenza, nel corso della quale le Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano hanno espresso avviso favorevole all'accordo;

**ACQUISITO** l'assenso del Governo;

### **SANCISCE ACCORDO**

ai sensi dell'articolo 9, commi 1 e 3, della legge 10 novembre 2021, n. 175, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, nei seguenti termini:

- a. sono approvati il "Piano nazionale malattie rare 2023 – 2026" e il documento per il "Riordino della rete nazionale delle malattie rare", di cui agli allegati A) e B), che costituiscono parte integrante al presente atto;
- b. si provvede all'attuazione del presente accordo mediante lo stanziamento di 25.000.000,00 euro annui a valere sulle risorse del Fondo sanitario nazionale destinate alla realizzazione di specifici obiettivi del Piano sanitario nazionale, ai sensi dell'articolo 1, comma 34, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, per ciascuno degli anni 2023 e 2024;
- c. si rinvia a successiva intesa la definizione delle modalità di assegnazione ed erogazione delle risorse di cui alla lettera b);
- d. le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano si impegnano a recepire i documenti con propri provvedimenti e a dare attuazione, entro 12 mesi dalla data di entrata in vigore del presente accordo, ai suoi contenuti nei rispettivi ambiti territoriali, ferma restando la propria autonomia nell'adottare le soluzioni organizzative più idonee in relazione alle esigenze della programmazione regionale.

Il Segretario  
Cons. Paola D'Avena

Il Presidente  
Ministro Roberto Calderoli



Firmato digitalmente da  
D'AVENA PAOLA  
C = IT  
O = PRESIDENZA CONSIGLIO DEI  
MINISTRI



Firmato digitalmente da  
CALDEROLI ROBERTO  
C = IT  
O = PRESIDENZA CONSIGLIO DEI  
MINISTRI



*Ministero della Salute*

**PIANO NAZIONALE  
MALATTIE RARE  
2023-2026**

---



Il presente documento è stato elaborato dal gruppo di lavoro istituito con Decreto del Direttore Generale della Programmazione Sanitaria del 20 giugno 2019, e successive integrazioni del 10 luglio 2019.

Si ringraziano i componenti ed esperti:

- Ministero della Salute
  - Direzione Generale della Programmazione Sanitaria
  - Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria
  - Direzione generale delle professioni sanitarie e delle risorse umane del Servizio Sanitario Nazionale
  - Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione
  - Direzione generale della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della statistica
- Regioni/PPAA individuate dal Coordinamento Commissione Salute:
  - Regione Lazio
  - Regione Lombardia
  - Regione Puglia
  - Regione Veneto
- Istituto Superiore di Sanità
  - Centro Nazionale Malattie Rare
  - Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità
- AGeNaS
- AIFA
- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
- Comitato EMA
- Reti di Riferimento Europeo
  - ReCONNET
  - BOND
  - MetabERN
- Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare
- UNIAMO F.I.M.R.
- Fondazione Telethon

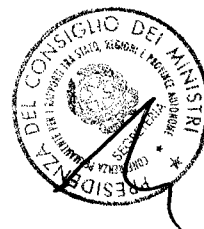
Si ringraziano altresì i componenti del Comitato Nazionale Malattie Rare (CoNaMR), istituito con il decreto del Sottosegretario del 16 settembre 2022, per le revisioni apportate in fase di emanazione del parere, ai sensi dell'articolo 9, comma 1 della legge 10 novembre 2021, n. 175.



# INDICE

---

|  |    |
|--|----|
| ■ INTRODUZIONE .....   | 4  |
| ■ PREVENZIONE PRIMARIA .....   | 6  |
| ■ DIAGNOSI.....  | 9  |
| ■ TRATTAMENTI FARMACOLOGICI .....  | 13 |
| ■ TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI.....                                     | 16 |
| ■ PERCORSI ASSISTENZIALI.....  | 19 |
| ■ FORMAZIONE.....  | 25 |
| ■ INFORMAZIONE.....  | 29 |
| ■ REGISTRI E MONITORAGGIO DELLA RETE NAZIONALE DELLE MALATTIE RARE ..... | 34 |
| ■ RICERCA.....   | 37 |





## INTRODUZIONE

---

Il Piano Nazionale delle malattie rare (PNMR) 2023-2026, è uno strumento di programmazione e pianificazione centrale nell'ambito delle malattie rare, che fornisce indicazioni per l'attuazione e l'implementazione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Il PNMR 2023-2026 rappresenta una cornice comune degli obiettivi istituzionali da implementare nel prossimo triennio, delineando le principali linee di azione delle aree rilevanti nel campo delle malattie rare.

Il Piano attuale affronta i medesimi ambiti di sanità pubblica e di ricerca del piano precedente 2013-2016, attorno ai quali si svilupperà la pianificazione nazionale nei prossimi anni. È strutturato in capitoli verticali che includono azioni specifiche e capitoli orizzontali che includono azioni che contribuiscono trasversalmente a integrare tutti gli ambiti principali:

- Capitoli verticali: Prevenzione Primaria; Diagnosi; Percorsi assistenziali; Trattamenti farmacologici; Trattamenti non farmacologici, Ricerca;
- Capitoli orizzontali: Formazione; Informazione, Registri e monitoraggio della Rete nazionale delle malattie rare.

Per ogni capitolo è stata predisposta una struttura standard che include i seguenti elementi: Premessa; Obiettivi; Azioni; Strumenti; Indicatori.

Il Piano rafforza il raccordo strategico con gli altri piani e documenti di programmazione nazionale che coinvolgono l'ambito delle malattie rare, affinché convergano in maniera efficiente ed efficace, verso obiettivi comuni:

- Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR):  
[https://www.governo.it/sites/governo.it/files/PNRR\\_0.pdf](https://www.governo.it/sites/governo.it/files/PNRR_0.pdf);
- Patto per la Salute 2019-2021 – Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, Rep Atti n. 209/CSR, 18 dicembre 2019;
- Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2020-2025 – Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, Rep Atti n. 127/CSR, 6 agosto 2020;
- Il Programma nazionale della ricerca sanitaria (PNRS) 2020-2022, coordinato dal Ministero della Salute;
- Programma nazionale per la ricerca 2021-2027, coordinato da MIUR;
- Teleconsulenza al fine di potenziare il funzionamento delle reti regionali per malati rari - Accordo, ai sensi dell'articolo 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, Rep Atti n.4/CSR, 22 Gennaio 2015;
- Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina - Accordo, ai sensi dell'articolo 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, Rep Atti n. 215/CSR, 17 dicembre 2020;
- Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche: Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, Rep Atti n.176/CSR, 26/10/2017;
- Documento di indirizzo "Investire precocemente in salute: azioni e strategie nei primi mille giorni di vita" - Accordo, ai sensi dell'articolo 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, Rep. Atti n. 15/CSR, 20 febbraio 2020;
- Linee di indirizzo per la individuazione di percorsi appropriati nella rete di riabilitazione. Accordo, ai sensi dell'articolo 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, 124/CSR, 04 agosto 2021;
- Nuovo sistema informativo sanitario (NSIS):  
[https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=2978&area=sistemaInformativo&menu=presentazione](https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=2978&area=sistemaInformativo&menu=presentazione);
- Sanità digitale E-health: <https://www.salute.gov.it/portale/ehealth/homeEHealth.jsp>;
- Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE): <https://www.fascicolosanitario.gov.it>.



Inoltre, la visione del PNMR favorisce il collegamento e l'integrazione con le azioni previste da altri documenti elaborati a livello europeo ed internazionale:

- EJP RD (*European Joint Programme on Rare Diseases*, <https://www.ejprarediseases.org>): Programma Congiunto Europeo sulle Malattie Rare mirato a migliorare la ricerca nel campo delle malattie rare;
- IRDiRC (*International Rare Diseases Research Consortium*, <https://irdirc.org/>): Consorzio Internazionale della Ricerca sulle Malattie con l'obiettivo di 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;
- EJP RD Joint Transnational Call (<https://www.ejprarediseases.org/our-actions-and-services/funding-opportunities/funded-projects/>): Bandi di ricerca lanciati dal 2019 dall'*European Joint Programme* nell'ambito delle malattie rare.
- EU4Health: Programma Europeo Salute 2021-2027 del Regolamento (UE) 2021/522 ([https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=uriserv:OJ.L\\_.2021.107.01.0001.01.ITA](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2021.107.01.0001.01.ITA));
- Commission Implementing Decision ([https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-11/wp2023\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-11/wp2023_en.pdf)) relativa al finanziamento del programma "EU4Health" e all'adozione del programma di lavoro per il 2023 e in particolare il Capitolo 3.1 Enhancing European Reference Network e il Capitolo 4.2 Call for proposals for a program on orphan medical devices, in particular targeting paediatric patients.



# PREVENZIONE PRIMARIA

## Premessa

La traiettoria della vita umana è influenzata da eredità genetiche, epigenetiche e intrauterine, da esposizioni ambientali, da relazioni familiari e sociali capaci di sostenere e promuovere la crescita, da scelte comportamentali, da norme sociali e opportunità che vengono offerte alle generazioni future, e dal contesto storico, culturale e strutturale (*Minsk Declaration, WHO, 2015*).

L'80% delle malattie rare ha un'origine genetica: circa il 72% è di natura mendeliana, il 7% è causato da uno sbilanciamento/aneuploidia cromosomica e l'1% ha un'origine multifattoriale<sup>1</sup>. Circa la metà delle malattie rare monogeniche è recessiva, perciò potenzialmente a rischio di ricorrenza; la maggior parte delle malattie dominanti origina de novo al concepimento e l'età parentale, in particolare quella paterna, è un fattore di rischio significativo<sup>2,3</sup>. In questa categoria di malattie di origine genetica, la consulenza genetica risulta centrale non solo come strumento di informazione, ma anche di prevenzione primaria (non-concepimento in una condizione di elevato rischio), oppure di prevenzione secondaria (monitoraggio prenatale di una gravidanza a rischio), o prevenzione terziaria (rivolta alla prevenzione delle recidive e delle complicanze di malattia).

Si rileva che l'accesso ai servizi di consulenza genetica, dei test genetici e dei percorsi preconcezionali, già previsti nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) è ancora oggi carente.

Circa il 20% delle malattie rare ha un'origine non-genetica, multifattoriale che può annoverare cause ambientali, infettive, autoimmuni, neoplastiche o, spesso, avere un'origine non nota. In questa categoria sono da considerare anche alcune anomalie congenite rare che per prevalenza, cronicità, grado di invalidità e peso familiare e sociale sono incluse nell'allegato 7 al dPCM 12 gennaio 2017.

In considerazione dell'importante ruolo dei fattori ambientali, compresi gli agenti infettivi, i farmaci, gli stili di vita, l'alimentazione, in breve del cosiddetto "esposoma" che modula funzionalmente il genoma durante lo sviluppo prenatale e nella vita postnatale, è fondamentale ridurre o eliminare i potenziali fattori di rischio, promuovere i fattori protettivi attraverso campagne di informazione e interventi attivi di provata efficacia.

## Obiettivi

1. Assicurare la consulenza genetica, in quanto strumento importante di informazione e di prevenzione;
2. Ridurre o eliminare i fattori di rischio noti e promuovere fattori protettivi correlati alle MR:
  - 2.1. età materna: l'aumento dell'età materna è un fattore di rischio per le embriopatie aneuploidi;
  - 2.2. età paterna: l'aumento dell'età paterna è un fattore di rischio per le mutazioni de novo e perciò per malattie rare dominanti e patologie genomiche (microdelezioni e microduplicazioni);
  - 2.3. fattori ambientali correlati alle esposizioni (es. metalli pesanti quali piombo e mercurio, pesticidi) per quelle patologie rare per cui esistono maggiori evidenze scientifiche<sup>4</sup>;
  - 2.4. agenti infettivi: citomegalovirus (CMV), toxoplasmosi, rosolia, zika virus che se contratti soprattutto nelle prime fasi di gravidanza, possono comportare danni quali aborto spontaneo, microcefalia, lesioni neurologiche del feto, difetti alla vista o cecità completa, perdita uditiva, malformazioni cardiache e disabilità intellettiva.

<sup>1</sup>Nguengang Wakapet et al. *Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. Eur J Hum Genet* 28, 165–173 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>

<sup>2</sup>Jónsson H et al. *Parental influence on human germline de novo mutations in 1,548 trios from Iceland. Nature*. 2017 Sep 28;549(7673):519-522. doi: 10.1038/nature24018

<sup>3</sup>Belyeu JR, et al. *De novo structural mutation rates and gamete-of-origin biases revealed through genome sequencing of 2,396 families. Am J Hum Genet*. 2021 Apr 1;108(4):597-607. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.02.012

<sup>4</sup>Filippini T et al. *Environmental and Occupational Risk Factors of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-Based Case-Control Study. Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr 22;17(8):2882. doi: 10.3390/ijerph17082882



- 2.5. altri fattori di rischio: a) assunzione di farmaci teratogeni; b) alimentazione inappropriata: obesità e anoressia; c) squilibri vitaminici e carenze di vitamine: esempio B12 e neuropatie rare; carenza di folati/acido folico e difetti del tubo neurale; eccesso di vitamina A e rara fetopatia da retinoidi; d) fumo di tabacco; e) consumo di bevande alcoliche: l'assunzione di alcol durante la gravidanza è associata con la sindrome feto alcolica (FAS); f) l'assunzione di sostanze stupefacenti durante la gravidanza (esempio cocaina) si associa ad una specifica embrio-fetopatia con ritardo della crescita intrauterina, scarso peso alla nascita, crisi epilettiche, distress respiratorio, difficoltà di alimentazione, ridotta regolazione comportamentale e del sistema autonomo, diminuzione dell'attenzione e dell'orientamento e deficit cognitivo;
3. Assicurare che gli interventi per le MR integrino quanto previsto dal Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025 e dal Documento di indirizzo *“Investire precocemente in salute: azioni e strategie nei primi mille giorni di vita”* affinché si crei una visione comune di obiettivi e di sistema, anche tra soggetti di settori diversi.

## Azioni

1. Garantire i percorsi preconcezionali, la consulenza genetica e i test genetici, già parti integranti dei LEA secondo quanto definito dall'allegato 4 al dPCM 12 gennaio 2017 che ne prevede anche le condizioni di erogabilità, assicurando il coinvolgimento dei Centri di riferimento per le MR specificatamente competenti qualora dall'anamnesi familiare emergano malattie rare che necessitano di un indirizzo super-specialistico nell'ambito della rete nazionale per le MR;
2. In linea ed in sinergia con quanto specificato dal *Piano Nazionale Prevenzione 2020-2025* e dal Piano *“Investire precocemente in salute: azioni e strategie nei primi mille giorni di vita”* promuovere campagne informative specifiche per le patologie rare:
  - 2.1. implementare i servizi di informazione e consulenza, inclusi quelli già esistenti, su farmaci teratogeni con consulenza specialistica in gravidanza e nel post-parto;
  - 2.2. garantire cure preconcezionali appropriate alle donne con diabete, epilessia e altre malattie croniche (malassorbimenti), al fine di minimizzare il rischio di anomalie congenite;
  - 2.3. promuovere l'informazione ai medici, a tutte le altre professioni sanitarie e socio-sanitarie, e alla popolazione generale sulla disponibilità di informazioni aggiornate, fornite dall'AIFA e altre fonti accreditate, sulla prescrizione di farmaci in gravidanza, con particolare attenzione alla valutazione del profilo di rischio embrio-fetale<sup>5</sup>;
  - 2.4. promuovere campagne informative su sani stili di vita, alimentazione e nutrizione nelle donne in età fertile, riducendo al minimo i rischi dovuti a carenza o sovradosaggio di vitamine e oligoelementi essenziali;
  - 2.5. migliorare lo stato della vitamina B12 e dei folati (folatemia) attraverso la supplementazione preconcezionale con acido folico e la promozione del consumo di alimenti ricchi di folati naturali;
  - 2.6. eliminare squilibri dovuti all'uso improprio di integratori (es. eccesso di vitamina A e fetopatia da retinoidi);
  - 2.7. prevenire il sovrappeso, l'obesità e il sottopeso;
  - 2.8. promuovere l'astensione dal fumo (attivo e passivo) e di bevande alcoliche;
  - 2.9. prestare particolare attenzione all'alimentazione e agli stili di vita nelle comunità a basso status socio-economico o di recente immigrazione;
  - 2.10. eliminare l'uso di sostanze stupefacenti durante la gravidanza.

<sup>5</sup><https://www.farmacovigilanza.eu/content/la-prescrizione-dei-farmaci-gravidanza-italia>



3. Garantire un adeguato sistema di sorveglianza per individuare possibili cluster di patologie rare, mediante il potenziamento del Registro Nazionale e dei registri Regionali delle Malattie Rare e del Registro Nazionale e dei registri Regionali delle Malformazioni Congenite inclusi nel dPCM del 3 marzo 2017.

## Strumenti

1. Utilizzare la Rete Malattie Rare a livello nazionale e regionale per rendere disponibili le informazioni sui servizi di Genetica Medica presso i quali eseguire consulenza genetica e rischio teratologico;
2. Utilizzare i Siti web informativi e le altre fonti e strumenti dedicati alle attività formative ed informative realizzate, di concerto con il *Piano Nazionale Prevenzione 2020-2025* e *Investire precocemente in salute: azioni e strategie nei primi mille giorni di vita* per migliorare la diffusione delle informazioni;
3. Organizzare i servizi ed incrementare il personale per ridurre i tempi di attesa per l'accesso alla consulenza genetica;
4. Realizzare progetti e studi finalizzati alla valutazione dei programmi di prevenzione condivisi da ISS, Regioni/PPAA e ASL;
5. Implementare il sistema di sorveglianza epidemiologica tramite il Registro Nazionale Malattie Rare e il Registro Nazionale Malformazioni Congenite e i relativi Registri regionali e/o interregionali per monitorare l'efficacia degli interventi.

## Indicatori

1. Prevalenza alla nascita delle Malformazioni Congenite a livello nazionale;
2. Prevalenza dei difetti del tubo neurale e prevalenza di assunzione periconcezionale di acido folico nelle donne in Italia;
3. Numero degli accessi alla consulenza genetica preconcezionale e ai test genetici annuali presso i Centri di Genetica Medica e i Centri di riferimento all'interno della rete per le malattie rare;
4. Numero di corsi formativi proposti e attivati, specifici per le patologie rare, di concerto con il *Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025* e con il *Documento di indirizzo "Investire precocemente in salute: azioni e strategie nei primi mille giorni di vita"*.



# DIAGNOSI

## Premessa

Il percorso per arrivare alla diagnosi di MR (clinica e/o genetica), inizia con il sospetto diagnostico; tuttavia è indispensabile che all'esito diagnostico si affianchi sempre una valutazione del danno attuale ed evolutivo presente nella persona con MR, che evidenzia anche i suoi punti di forza e le sue potenzialità. Tale valutazione deve essere effettuata anche quando non si arrivi ad una diagnosi definitiva.

Il codice di esenzione viene attribuito a fronte di una diagnosi che può essere eziologica oppure clinica con una espressione fenotipica. Tale codice è assegnato da una delle strutture della rete nazionale delle MR, appositamente individuate dalle Regioni/PPAA per quella singola malattia o per il gruppo a cui la malattia appartiene.

Nel percorso diagnostico, la diagnosi genetica costituisce una parte essenziale per la maggior parte delle MR ed è opportuna ogni qual volta ricorrano le condizioni di appropriatezza in relazione alla specificità del singolo caso. La scelta del tipo di test genetico e della metodica utilizzata deve essere appropriata in base al quesito clinico, alla tempestività richiesta nella risposta e alla capacità di definire la diagnosi in modo accurato e clinicamente rilevante. I LEA definiti dal dPCM 12 gennaio 2017 individuano una serie di condizioni per le quali è consentito prescrivere l'analisi del cariotipo o l'identificazione di specifici geni-malattia nell'ambito del SSN. Oggi sono largamente diffuse le tecniche di sequenziamento di nuova generazione NGS che includono l'analisi di pannelli di geni (Targeted sequencing) o dell'intero esoma ("Whole Exome Sequencing, WES") mediante la tecnica di nuova generazione "Next Generation Sequencing, (NGS)". Il sequenziamento dell'intero genoma ("Whole Genome Sequencing, WGS") al momento viene utilizzato prevalentemente per finalità di ricerca. L'utilizzo di queste tecniche permette spesso una diagnosi più specifica, in tempi più brevi e con costi molto più contenuti. La criticità nell'utilizzo di tali tecniche sta soprattutto nell'analisi bioinformatica dei risultati e, in parte, nella loro traslazione clinica. Per questa ragione, il sequenziamento NGS richiede una stretta integrazione tra il clinico competente per la patologia, il genetista medico, il laboratorio di genetica molecolare e l'esperto di bioinformatica. Sotto questo aspetto, vi è la necessità di rafforzare il raccordo con le indicazioni del "Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche" in modo da assicurare coerenza nell'attuazione delle strategie descritte in questo capitolo e i contenuti del Piano in questione.

Per favorire la diagnosi precoce di molte patologie, i pediatri di libera scelta devono aggiornare costantemente i contenuti dei bilanci di salute. I medici (clinici, pediatri di libera scelta, e i medici di medicina generale) devono rinviare agli specialisti della rete MR ogni volta che sia necessario un approfondimento.

Di grande rilevanza è anche il potenziamento dell'uso delle nuove tecnologie di diagnostica per immagini, analitica di laboratorio, istologica e micro-biologica. In particolare è rilevante l'utilizzo di indagini di diagnostica biochimica utilizzata ad esempio per lo screening e la conferma diagnostica delle malattie metaboliche ereditarie.

L'altro aspetto riguarda la valutazione del danno evolutivo del soggetto affetto, che richiede numerosi strumenti diagnostici, anche innovativi, disponibili presso strutture sanitarie ospedaliere che fanno parte della rete nazionale MR.

## Obiettivi

1. Diminuire i tempi medi di diagnosi mediante:
  - 1.1. una formulazione del sospetto diagnostico in tempi rapidi attraverso la maggiore consapevolezza e formazione dei clinici, dei pediatri di libera scelta e dei medici di medicina generale e di tutte le altre professioni sanitarie e socio-sanitarie;
  - 1.2. la riduzione dei tempi d'invio del paziente al centro competente per quella patologia;



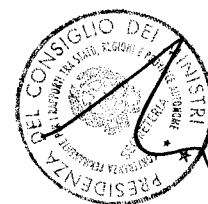
- 1.3. la riduzione dei tempi di risposta del Centro di riferimento.
2. Prevedere nei LEA le prestazioni per l'analisi del genoma e indagini biochimiche per la diagnostica di malattie ereditarie del metabolismo secondo criteri di appropriatezza ed efficacia e favorevoli risultati di costo/beneficio;
3. Garantire:
  - 3.1. la valutazione del rischio individuale a tutte le donne in gravidanza e, in base a questo, l'accesso alla diagnosi prenatale con metodiche invasive e/o non invasive in centri competenti e qualificati;
  - 3.2. la diagnosi prenatale compresa quella genetica preimpianto a tutte le coppie con un rischio genetico di ricorrenza personale o familiare che si rivolgono alla Procreazione Medicalmente Assistita (PMA);
  - 3.3. gli screening neonatali e postnatali a cascata dopo l'identificazione di un caso indice laddove possibile ed appropriato.
4. Assicurare che il percorso diagnostico comprenda anche la definizione del danno strutturale presente ed evolutivo della persona e del conseguente impedimento funzionale.

## Azioni

1. Indirizzare tempestivamente e correttamente la persona con il sospetto diagnostico o la diagnosi confermata di MR ai Centri di riferimento della Rete Nazionale MR, con il supporto del Centro di coordinamento regionale che, in collaborazione con le linee di *help line* regionali e nazionali, ne facilita l'individuazione anche in una Regione diversa da quella di residenza;
2. Eseguire campagne di informazione, indirizzate ai pediatri di libera scelta e ai medici di medicina generale, sull'esistenza dei Centri di coordinamento e dei Centri di riferimento per le MR in modo da consentire ai medici di base di svolgere le loro funzioni secondo quanto previsto dall'art. 4 del dPCM 12 gennaio 2017;
3. Adottare procedure operative specifiche al fine di garantire l'accesso al sospetto diagnostico in tempi adeguati ad accelerare l'invio del paziente su cui grava un sospetto diagnostico ai Centri di riferimento;
4. Prevedere l'inserimento nei LEA, con le relative tariffe, dell'analisi di sequenziamento NSG come sopra descritto, sia come indagine di primo accesso nel rispetto dei criteri di appropriatezza in relazione allo specifico quesito clinico secondo puntuali condizioni di erogabilità definite per ciascuna prestazione, eseguite da strutture selezionate in quanto parte della rete MR o formalmente collegate ad essa, in stretto legame con i Centri clinici di riferimento per l'interpretazione dei risultati e dotate di specifici requisiti, tra i quali la competenza bioinformatica e il collegamento con il Centro clinico di riferimento per l'interpretazione dei risultati;
5. Definire dei percorsi e protocolli per la diagnostica genetica nelle MR, promuovendo la partecipazione ai programmi nazionali e/o internazionali di controllo esterno di qualità, compreso il sistema dei controlli di qualità esterni erogati dall'Istituto Superiore di Sanità, sia sulla parte analitica sia su quella di refertazione, secondo quanto già previsto dalle indicazioni nazionali e dalla normativa vigente;
6. Monitorare ed eventualmente programmare l'offerta dei laboratori di genetica medica che effettuano i test genetici, in particolare in relazione alla solidità della loro organizzazione, alle competenze e alle qualifiche del personale coinvolto, alla trasparenza delle procedure e delle valutazioni terze a cui tali laboratori si sottopongono e alla garanzia di tempi certi di refertazione;
7. Garantire che i Centri di riferimento, relativamente ai nuovi test genetici, assicurino: a) la prescrizione e l'esecuzione, anche attraverso servizi esterni funzionalmente collegati, degli accertamenti genetici di ultima generazione ogni qual volta sia appropriato; b) la gestione multidisciplinare dell'interpretazione dei dati attraverso la collaborazione e il collegamento fra il Centro clinico di riferimento e il laboratorio di genetica medica, entrambi esperti nello stesso gruppo di patologie;
8. Garantire i percorsi preconcezionali, la consulenza genetica e i test genetici, già parte integrante dei LEA, in tutti gli ambiti previsti dal dPCM 12 gennaio 2017;
9. In riferimento ai casi complessi non ancora diagnosticati:



- 9.1. Rivalutare, ogni volta che ne ricorrano le necessità alla luce delle nuove evidenze scientifiche, i casi già afferenti ai Centri di riferimento;
  - 9.2. Costruire, implementare e finanziare programmi e strumenti a supporto della loro definizione diagnostica, anche attraverso l'analisi genomica;
  - 9.3. Costruire, implementare e finanziare gruppi/equipe multidisciplinari di consulenza a livello locale e nazionale, supportati da tutti gli strumenti tecnologici, informatici e diagnostici. Ciascuna équipe dovrà riunirsi periodicamente (anche in via telematica) per la condivisione dei dati e la discussione dei casi integrandosi anche a livello europeo e internazionale nell'ambito delle con particolare riguardo alle reti di riferimento europee (ERN);
  - 9.4. Utilizzare l'esperienza maturata nella gestione dei casi non diagnosticati complessi coordinando iniziative a livello nazionale. Si raccomanda l'utilizzo di piattaforme operative già esistenti quali il network *Undiagnosed Diseases Network International (UDNI)*, la Rete Pediatrica degli IRCCS (IDEA), la piattaforma *Clinical Patient Management System (CPMS)*, operativa all'interno delle reti ERN e già finanziata dalla Comunità Europea;
  - 9.5. Per facilitare lo scambio di dati su piattaforme internazionali è necessario l'utilizzo dell'estensione dell'ORPHAcode 616874 ormai definito per i casi senza una diagnosi determinata dopo un'indagine completa.
10. In riferimento allo screening neonatale:
- 10.1. Valutare l'efficacia e l'efficienza dei programmi di screening neonatale esteso (in accordo con quanto previsto dall'articolo 3 Legge n.167/2016 e s.m.e.i.), uditivo e oftalmologico (in continuazione con l'Azione centrale Progetto esecutivo CCM 2018 "Sordità infantile e patologie oculari congenite". Analisi dell'efficacia ed efficienza dei protocolli di screening uditivo e visivo neonatale") ed assicurare l'armonizzazione dei programmi, anche attraverso l'implementazione di un sistema informativo di raccolta dati a livello regionale e nazionale per definire standard (compreso l'impiego di personale sanitario con specifiche competenze) e raccomandazioni nazionali;
  - 10.2. Garantire il tempestivo ampliamento del pannello delle patologie oggetto di screening neonatale con il supporto del Gruppo di Lavoro Screening Neonatale Esteso istituito presso il Ministero della Salute;
  - 10.3. Assicurare la massima uniformità d'implementazione ed efficacia del percorso di screening neonatale esteso in tutte le Regioni/PPAA come previsto dalla Legge n.167/2016 e s.m.e.i. e dal DM 13 ottobre 2016, secondo le indicazioni del Centro di Coordinamento sugli Screening Neonatali istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità;
  - 10.4. promuovere la raccolta del materiale biologico residuo dallo screening neonatale all'interno di biobanche per l'uso a scopi di diagnosi e ricerca;
11. Incentivare la dotazione e l'utilizzo di tecnologie avanzate di diagnostica per immagini, laboratoristica e strumentale per migliorare le capacità diagnostiche della rete nazionale malattie rare;
12. In riferimento alla valutazione del danno strutturale ed evolutivo:
- 12.1. Prevedere che la valutazione del danno strutturale e funzionale attuale ed evolutivo sia effettuata da Centri di riferimento della rete nazionale MR con adeguate competenze specificamente identificate e rendere disponibile a livello nazionale l'elenco delle strutture con tale competenza; la valutazione dovrebbe contenere gli elementi necessari alle commissioni INPS per valutare le domande di invalidità e Legge n.104/1992;
  - 12.2. Prevedere che i risultati emersi dalla valutazione dei danni e delle capacità e potenzialità dell'individuo siano inseriti nel referto per fornire utili elementi e indicazioni concrete nella fase di presa in carico, in particolare alle strutture territoriali per la realizzazione del progetto di vita della persona e il suo inserimento nei luoghi di vita e di lavoro, nonché di riferimento per le attività





dell'INPS per la valutazione dell'invalidità e da INPS e ASL per l'inserimento scolastico e lavorativo.

## Strumenti

1. Utilizzare piattaforme e infrastrutture centralizzate di diagnostica genomica e di diagnostica basata sulle scienze omiche, selezionate sulla base di requisiti di qualità, inclusa la capacità di interpretazione bioinformatica dei risultati e del loro consolidato e costante legame con i Centri clinici di riferimento per malattie rare;
2. Implementare l'attività di gruppi multidisciplinari di consulenza a livello locale, nazionale, europeo e internazionale collegati tramite l'uso di tutti gli strumenti tecnologici ed informatici;
3. Utilizzare strumenti di comunicazione efficace alla famiglia al momento della diagnosi per agevolare un percorso di accettazione della patologia e mitigare le conseguenze psicologiche negative per il nucleo familiare<sup>6</sup>; prevedere un team di lavoro integrato, con la presenza anche della figura dello psicologo che garantisca una comunicazione efficace della diagnosi;
4. Utilizzare piattaforme e infrastrutture condivise di diagnostica avanzata per immagini strumentale e laboratoristica a supporto del funzionamento della rete delle malattie rare.

## Indicatori

1. Numero di gruppi/equipe multidisciplinari di consulenza implementati;
2. Percentuale di pazienti che dispongono di una valutazione del danno strutturale attuale ed evolutivo effettuata dai Centri di riferimento della rete nazionale MR;
3. Incremento del numero di campioni biologici collezionati ai fini di diagnosi nel triennio dalle biobanche;
4. Percentuale dei casi complessi senza diagnosi che raggiungono una definizione diagnostica entro il triennio di validità del Piano gestiti dalla Rete delle Malattie rare nonché dalla piattaforma *Clinical Patient Management System (CPMS)*, operativa all'interno delle reti ERN e % dei casi gestiti dal UDNI;
5. Percentuale di bambini sottoposti a screening neonatale sul numero di nati vivi;
6. Tassi di prevalenza alla nascita dei pazienti diagnosticati attraverso lo screening neonatale.
7. Riduzione dei tempi di diagnosi.

---

<sup>6</sup> Raccomandazioni per la prima comunicazione di diagnosi di malattia genetica o sindrome malformativa (disponibile sul sito: <https://sip.it/wp-content/uploads/2020/11/raccomandazioni-Comunicazione-diagnosi-definitivo-29.9.pdf>)



# TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

---

## Premessa

L'accesso ai trattamenti per le malattie rare deve essere garantito secondo principi di efficacia, tempestività, equità e semplificazione dei percorsi, con attenzione sia ai trattamenti eziologici con azione mirata sul meccanismo patogenetico alla base della malattia, laddove esistenti, sia a quelli sintomatici e di supporto finalizzati al controllo e al miglioramento dei sintomi. Deve essere preservata la qualità di vita dei pazienti, il mantenimento delle funzioni, e il contrasto delle comorbidità. Al tempo stesso, devono essere garantiti il rispetto dei principi di efficienza e la sostenibilità dei trattamenti (economica, organizzativa, sociale e culturale), tenendo conto dei potenziali picchi di spesa territoriale ed ospedaliera, sia in relazione a cluster di pazienti, sia in relazione all'attrattività del Centro di riferimento.

Nonostante sia disponibile un insieme articolato di trattamenti, di cui molti risultano di fatto essenziali e insostituibili per garantire gli obiettivi di cura di cui sopra, attualmente, sono inclusi nei LEA solo i medicinali appartenenti alla classe A (art. 8 del dPCM 12 gennaio 2017) e i medicinali appartenenti alla classe H.

Inoltre, l'art. 9 del dPCM 12 gennaio 2017 fornisce ulteriori disposizioni sulle modalità di fornitura dei medicinali da parte delle Regioni e delle Province autonome in ambito di assistenza domiciliare, residenziale e semiresidenziale, nonché dei farmaci per il periodo immediatamente successivo alla dimissione dal ricovero ospedaliero o alla visita specialistica ambulatoriale, limitatamente al primo ciclo terapeutico completo. Lo stesso articolo fornisce disposizioni sull'erogazione dei medicinali innovativi e dei medicinali utilizzabili per un'indicazione diversa da quella autorizzata e sulle situazioni in cui non esista valida alternativa terapeutica.

## Obiettivi

1. Favorire l'accesso tempestivo a farmaci eziologici, patogenetici, sintomatici e sostitutivi di dimostrata efficacia nel modificare positivamente la storia naturale della malattia e migliorare la qualità di vita del paziente;
2. Facilitare e semplificare gli accessi a tutte le opzioni terapeutiche previste dai Piani Terapeutici Individuali e redatti dai clinici dei Centri di riferimento per le malattie rare, con garanzia di sistematica e tempestiva disponibilità di quanto previsto dalle determinazioni di AIFA;
3. Creare un sistema equo di accesso ai trattamenti per le malattie rare abbattendo le disparità tra differenti aree geografiche (Regioni/PPAA e ASL) o sottogruppi di popolazione. In particolare, devono essere dispensati senza oneri per il paziente i farmaci in fascia C, *off-label* o non in commercio in Italia, di dimostrata efficacia per la patologia in oggetto, quando siano prescritti dallo specialista del Centro di riferimento mediante il Piano terapeutico individuale (compreso nel PDTAP della L. 175/2021), in base a criteri di essenzialità e non sostituibilità riferiti alla condizione del malato ed esplicitamente definiti;
4. Integrare le valutazioni Health Technology Assessment (HTA) per le strategie terapeutiche nelle malattie rare, con analisi che riguardino il valore terapeutico globale e la ricaduta sulla spesa sostenuta da altri comparti prestazionali, nonché dalle famiglie;
5. Garantire, anche attraverso l'alleanza tra Istituzioni e Associazioni, e altre selezionate fonti qualificate e competenti la generazione e la diffusione di un'informazione corretta sulle evidenze a sostegno delle diverse strategie terapeutiche.

## Azioni

1. Valutazione integrata, da parte di AIFA, degli strumenti normativi esistenti al fine di ottimizzare il loro utilizzo per le diverse casistiche in modo trasparente e omogeneo tra tutte le Regioni;



2. Istituzione di un gruppo di lavoro congiunto AIFA e Tavolo tecnico per le malattie rare delle Regioni/PPAA per predisporre una ricognizione dei farmaci non in fascia A, H o compresi nella legge n. 648/1996 e delle altre strategie terapeutiche già garantite nelle varie Regioni/PPAA e per redigere, entro 12 mesi dalla pubblicazione del presente piano, un elenco unico su base nazionale, annualmente rinnovato. Individuare i percorsi che consentano l'effettiva erogazione di tali farmaci a carico del SSN in modo omogeneo in tutto il Paese;
3. Ricognizione, da parte di un gruppo di lavoro congiunto AIFA, Ministero della Salute e Tavolo tecnico per le malattie rare delle Regioni, delle casistiche di accessi precoci a trattamenti con adeguate evidenze di efficacia non ancora autorizzati o disponibili sul territorio nazionale. Analisi dei possibili strumenti per facilitare l'accesso precoce a tali trattamenti. Il gruppo di lavoro si impegna ad informare e a consultare i soggetti istituzionali e associativi interessati negli specifici argomenti trattati;
4. Definizione delle modalità che consentano il trattamento a carico del SSN, anche presso la ASL di residenza, del paziente con piano redatto da un Centro di riferimento fuori dalla Regione di residenza, per tutte le terapie/cure che rispettano gli standard stabiliti secondo le indicazioni e le valutazioni dell'AIFA, garantendo che in tutte le Regioni/PPAA siano rispettati gli stessi standard minimi nella erogazione dei trattamenti per malattie rare;
5. Promozione di attività di formazione e informazione sulla tutela della sicurezza dei pazienti quale principio alla base delle decisioni;
6. Avvio di un percorso di *Horizon Scanning* e conseguenti valutazioni di impatto economico a breve-medio termine (3-5 anni) e pianificazione delle strategie nazionali e regionali, al fine di garantire un accesso equo e sostenibile nel tempo;
7. Definizione e implementazione di un percorso per la segnalazione e gestione delle carenze e/o indisponibilità nel territorio nazionale di farmaci per il trattamento delle malattie rare, la cui acquisizione possa beneficiare di interventi centralizzati;
8. Assicurare l'importazione di farmaci in commercio in altri Paesi con indicazioni diverse rispetto all'utilizzo per la malattia rara, per la quale esistono evidenze scientifiche di efficacia e sicurezza, purché compresi nei piani terapeutici redatti dai Centri di riferimento per malattie rare.

## Strumenti

1. Utilizzare nelle procedure di negoziazione e rinegoziazione dei prezzi le evidenze ottenute dai dati di "real world" disponibili attraverso monitoraggi di popolazione regionali, nazionali ed europei/internazionali;
2. Gli stessi monitoraggi, con adeguate integrazioni, potranno essere usati anche per valutazione "real life" dell'impatto dei trattamenti nei percorsi assistenziali e nella sfera sociale;
3. Potenziare e valorizzare il ruolo dello Stabilimento chimico farmaceutico militare, Unità Produttiva dell'Agenzia Industrie Difesa nell'attuazione dell'azione indicata al punto 7;
4. Avviare progetti di monitoraggio in *real world* dell'efficacia dei farmaci *off-label* a livello nazionale e regionale, condivisi da AIFA, ISS e Regioni/PPAA, nell'ottica di razionalizzare gli accessi e garantire una gestione appropriata delle risorse;
5. Definire procedure condivise su base nazionale per percorsi accelerati di attivazione di sperimentazioni su farmaci o strategie integrate che comprendano anche l'uso di farmaci particolarmente promettenti;
6. Aggiornare la normativa di riferimento al fine di rendere attuabili le azioni indicate nel presente piano, con particolare riferimento al DM sugli usi terapeutici di medicinali sperimentali 7 settembre 2017 e DM sulla importazione dei medicinali 11 febbraio 1997.



## Indicatori

1. Riduzione di almeno il 30% dei tempi di presentazione del dossier di negoziazione da parte dei titolari di farmaci orfani in seguito all'approvazione da parte del CHMP di EMA;
2. Disponibilità entro 12 mesi dalla pubblicazione del presente piano dell'elenco nazionale dei trattamenti non compresi nelle fasce di rimborsabilità ma, in quanto essenziali e non sostituibili, erogabili in tutto il territorio nazionale a carico del SSN in base alla procedura di cui al punto 2 della sezione Azioni;
3. Produzione entro 12 mesi dall'approvazione del PNMR di un primo documento di *Horizon Scanning* sui farmaci per le malattie rare e relativo impatto economico stimato a seguito della rimborsabilità tramite SSN;
4. Produzione entro 36 mesi di un successivo documento di monitoraggio HTA a seguito dell'inserimento effettivo dei farmaci in oggetto nel prontuario.



# TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

---

## Premessa

I trattamenti non farmacologici, comprendenti una serie articolata di prodotti molto diversi tra di loro tra cui alimenti a fini medici speciali, integratori, parafarmaci e cosmetici, presidi, dispositivi medici, protesi, ausili, trattamenti riabilitativi di vario genere per funzione o per organo, etc. costituiscono strumenti essenziali per la presa in carico del malato raro, sia perché per molte persone essi costituiscono le uniche opzioni possibili di intervento, sia perché essi sono comunque una parte essenziale del complesso piano di presa in carico del malato associati a uno o più farmaci eziologici, sintomatici o per le comorbidità. Se infatti meno del 5% dei malati rari può potenzialmente giovare dei nuovi trattamenti eziologici oggi in commercio, dal 30 al 40% dei malati usa attualmente trattamenti non farmacologici anche in associazione con i farmaci eziologici. Tali trattamenti non farmacologici sono solo in parte esplicitamente da rimborsarsi a carico del SSN. Un'altra parte sono riconducibili a prodotti previsti a carico del SSN secondo procedure molto disomogenee da territorio a territorio e comunque richiedenti delle valutazioni soggettive sul singolo caso (vedi protesi e ausili), valutazioni spesso fonte di eterogeneità e scarsa equità.

Anche per i prodotti che sono oggetto di importanti novità in base a quanto predisposto dal dPCM 12 gennaio 2017 si assiste tuttora a un *empasse* applicativo a causa della mancata emanazione del decreto di determinazione delle tariffe massime delle prestazioni di assistenza protesica. In ogni caso, persiste una quota di trattamenti non farmacologici non esplicitamente e direttamente riferiti ai meccanismi di rimborsabilità del SSN, in quanto non riconosciuti come LEA. La Legge n. 175/2021, pur prevedendo in esplicito ogni trattamento non farmacologico previsto nel piano di presa in carico redatto dal Centro di riferimento per malattie rare, non specifica le modalità con cui ciò può avvenire. Pertanto, nella operatività quotidiana, i meccanismi di valutazione di tali trattamenti rientrano nelle prassi generali che non contemplan affatto la specificità delle malattie rare e dei bisogni di questi pazienti. Risulta quindi indispensabile definire dei contenuti specifici e delle modalità operative adatte al contesto malattie rare.

Un altro aspetto di grande impatto nella vita di questi pazienti è quello di definire, oltre a quali trattamenti non farmacologici siano gratuitamente erogabili e quali debbano essere le modalità operative da seguire, quali debbano essere gli ambiti assistenziali dove questi trattamenti possano essere messi in atto. Ad esempio è rilevante definire per tipo e complessità del trattamento richiesto se l'ambito debba essere necessariamente ospedaliero o sovra-specialistico oppure possa essere anche territoriale o domiciliare. Un terzo elemento critico è dato dalle relazioni che in un dato territorio si instaurano in modo strutturato ed episodico tra gli attori della rete malattie rare e quelli che operano in altre reti che possono diventare erogatrici di trattamenti non farmacologici, come ad es. la rete di riabilitazione, quella per la nutrizione, quella per le cure palliative, etc. che possono costituire gli erogatori di trattamento per alcuni malati rari di vitale importanza.

## Obiettivi

1. Garantire per i malati rari l'accesso ai trattamenti non farmacologici compresi nei piani di presa in carico definiti dai Centri di riferimento per malattie rare, quando ritenuti dai clinici prescrittori essenziali e non sostituibili in base a esplicite evidenze scientifiche e/o dati presenti in letteratura e/o esperienze ampiamente condivise;
2. Organizzare le reti regionali/interregionali per malattie rare in modo che tali trattamenti siano erogati ed eventualmente messi in atto nei luoghi, negli ambiti assistenziali e nei servizi più adeguati alla complessità clinica e particolarità del trattamento e contemporaneamente più vicini al luogo di vita del paziente;
3. Raccogliere le informazioni in *real world* circa la consistenza e gli esiti dei piani terapeutici integrati comprendenti solo o anche trattamenti non farmacologici;



4. Favorire ricerche cliniche circa l'efficacia e sicurezza di tali trattamenti;
5. Organizzare occasioni di lavoro condiviso tra reti di malattie rare e altre reti tematiche (es. rete trapianti, cure palliative, riabilitazione, nutrizione, etc.) che insistono nello stesso territorio, in modo da facilitare una declinazione delle attività di tali reti anche in relazione ai bisogni specifici dei malati rari.

## Azioni

1. Definire il percorso amministrativo che dalla prescrizione del trattamento all'interno del piano di presa in carico redatto dal Centro di riferimento per malattie rare porta all'eventuale approvvigionamento e alla erogazione del trattamento in modo che siano stabiliti ruoli e compiti di ciascun decisore coinvolto, ambito di discrezionalità della decisione o della sua mandatorietà. La finalità di tale percorso è quella di semplificare i passaggi e mantenere solo quelli assolutamente indispensabili per il processo decisionale, chiarirlo e renderlo trasparente e omogeneo per professionisti e cittadini;
2. Definire linee guida condivise che possano essere applicate nella valutazione di essenzialità e non sostituibilità dei trattamenti non farmacologici per i quali spesso sono carenti solide evidenze scientifiche;
3. Stilare uno schema condiviso tra Regioni che contenga le principali sezioni in cui un piano di presa in carico può articolarsi in modo da facilitare la continuità terapeutica per pazienti che sono seguiti da Centri fuori dalla loro regione di residenza;
4. Immettere negli atti regionali che definiscono le tipologie e l'organizzazione delle attività proprie di un determinato setting assistenziale anche la specificità delle malattie rare (ad es. nella definizione dell'organizzazione delle attività dell'ADI, delle cure palliative, della riabilitazione estensiva);
5. Effettuare una ricognizione dei trattamenti non farmacologici più frequentemente erogati, al fine di predisporre un elenco nazionale che comprenda tali trattamenti. Attraverso un lavoro congiunto tra Ministero della Salute e Regioni, verranno analizzati i sistemi informativi dei registri regionali per malattie rare congiuntamente ad altri flussi informativi regionali per monitorare l'utilizzo nella popolazione servita dei trattamenti non farmacologici e il loro impatto nella presa in carico dei pazienti, tenuto conto dell'equilibrio finanziario della spesa;
6. Favorire la sperimentazione di metodologie Health Technology Assessment (HTA) e Horizon Scanning (HS) anche per la valutazione dei dispositivi medici.
7. Definire modalità organizzative che coordinino l'attività della rete malattie rare con quella delle altre reti specialistiche da attivarsi quando un malato raro deve accedere a trattamenti dipendenti dalle altre reti;
8. Organizzare gruppi di lavoro comuni su problematiche clinico-assistenziale che richiedono il co-intervento della rete malattie rare e di altre reti che insistono nello stesso territorio al fine di condividere prassi, finalità dell'intervento e modalità della sua attuazione;
9. Organizzare eventi formativi su temi comuni a più reti, come indicato nel capitolo "Formazione".

## Strumenti

1. Gruppi di lavoro congiunti tra i diversi attori che hanno competenza istituzionale nelle materie di cui sopra descritte;
2. Creazione di banche dati utilizzando le informazioni contenute nei monitoraggi e nei flussi informativi esistenti e curando la loro interoperabilità;
3. Adozione di atti regionali che specificino l'articolazione per le malattie rare di servizi e interventi assistenziali genericamente organizzati;
4. Predisposizione di un elenco condiviso dei trattamenti non farmacologici di prevalente interesse per l'assistenza ai malati rari da sottoporre alla Commissione permanente per l'aggiornamento dei LEA, al fine di assicurare una erogazione di tali prodotti omogenea sul territorio nazionale.



## Indicatori

1. Percentuale di piani di presa in carico di malati rari con richieste di trattamenti non farmacologici rispetto ai totali dei piani;
2. Percentuale di piani di presa in carico dei malati rari con erogazione di trattamenti non farmacologici rispetto a quelli richiesti;
3. Numero di soggetti con specifici trattamenti non farmacologici erogati a domicilio su tutti i soggetti nella stessa condizione presenti nell'area.



## PERCORSI ASSISTENZIALI

---

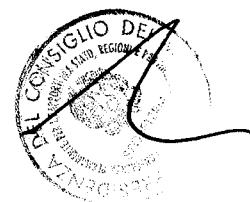
### Premessa

L'assistenza alle persone con malattie rare richiede una molteplicità di competenze, interventi e prestazioni erogate in setting assistenziali (ambiente, ricovero ospedaliero, ambulatoriale, residenziale, semiresidenziale, domiciliare, etc.) diversi e presso servizi spesso anche geograficamente molto lontani tra loro. Tutto ciò implica spostamenti del malato tra più sedi, servizi e vari specialisti per gli interventi necessari al trattamento e al monitoraggio della sua patologia. Questo collegamento tra i vari *setting* assistenziali definisce il percorso assistenziale individuale di ciascuna persona, che dipende dalla complessità dei problemi assistenziali e dei bisogni diversificati di ogni paziente. Il percorso assistenziale si deve svolgere all'interno di una rete che deve congiungere in modo ordinato e programmato i centri per l'assistenza ai malati rari anche lontani dalla loro residenza, gli ospedali più prossimi al loro luogo di vita e i servizi territoriali, fino all'assistenza al domicilio del paziente stesso, secondo l'assetto organizzativo previsto in un dato territorio.

La rete è composta da nodi che si articolano essenzialmente in due macro-ambiti: *setting* ospedaliero dei Centri di riferimento e ospedali ad essi collegati, e *setting* territoriale, comprendente il distretto, l'ospedale di comunità, le altre residenze non ospedaliere, le case di comunità e il luogo di vita della persona con malattia rara. I collegamenti tra i vari nodi della Rete sono garantiti attraverso strumenti che permettono la condivisione dell'informazione sul paziente, la sua gestione clinica, le prescrizioni ed erogazioni delle prescrizioni e dipendono da condizioni regolatorie e organizzative. I nodi della rete e le loro connessioni, che si organizzano localmente nelle reti regionali e sovra-regionali, configurano globalmente la Rete Nazionale Malattie Rare. Essa è una rete organizzativa, clinico-assistenziale, costituita dall'insieme delle strutture appositamente individuate dalle singole Regioni/PPAA e assicura specifiche forme di tutela ai soggetti affetti da malattie rare. Sono elementi organizzativi essenziali della Rete Nazionale malattie rare le regole di funzionamento e di coordinamento, il sistema di monitoraggio, i requisiti di qualità e sicurezza dei processi e dei percorsi di cura, di qualificazione dei professionisti e le modalità di orientamento e coinvolgimento degli utenti e dei rappresentanti dei pazienti. Per assicurare il funzionamento della rete, risulta importante stabilire criteri uniformi a livello nazionale per l'identificazione dei Centri di Riferimento malattie rare e valutare, attraverso l'attività dei Registri regionali e il Registro nazionale MR, gli indicatori di *performance* globali e di esito che riguardano l'impatto nella salute dell'azione della rete integrata.

Una delle finalità della Legge n. 175 del 10 novembre 2021 è il coordinamento, il riordino e il potenziamento della Rete nazionale per le malattie rare, istituita dall'articolo 2 del regolamento di cui al decreto del Ministro della sanità 18 maggio 2001, n. 279, comprendente i centri che fanno parte delle Reti di riferimento europee «ERN». Nello specifico, l'articolo 9 della sopracitata legge "Piano nazionale per le malattie rare e riordino della rete nazionale per le malattie rare", prevede il riordino della rete nazionale per le malattie rare, articolata nelle reti regionali e interregionali, con l'individuazione dei compiti e delle funzioni dei centri di coordinamento, dei centri di riferimento e dei centri di eccellenza che partecipano allo sviluppo delle reti di riferimento europee ERN.

Le azioni che verranno descritte si riferiranno, pertanto, ai due macro-ambiti del *setting* ospedaliero e territoriale e alle modalità di integrazione tra loro. Gli strumenti riguarderanno quelli inerenti alla gestione dell'informazione e gli aspetti organizzativi/regolatori che influenzano il raggiungimento degli obiettivi verso un percorso assistenziale di qualità, la presa in carico globale del malato raro, l'equità delle cure e l'implementazione di interventi assistenziali appropriati e tempestivi.





## Obiettivi

Dal punto di vista della persona con malattia rara:

1. Assicurare la continuità assistenziale, diminuire i tempi di latenza tra esordio della patologia e diagnosi e garantire cure appropriate nei luoghi più adatti di erogazione;
2. Garantire la miglior qualità di vita possibile in funzione delle condizioni cliniche, la maggior inclusione e ruolo sociale possibile e le maggiori opportunità di realizzazione nella dimensione educativa, lavorativa e di vita sociale;
3. Assicurare l'accompagnamento e il supporto psicologico alla persona con malattia rara e alla sua famiglia verso l'acquisizione di un ruolo consapevole e partecipativo nella gestione della propria salute e nelle scelte della propria vita;
4. Accompagnare la transizione delle cure dall'età pediatrica all'età adulta.

Dal punto di vista della Rete Nazionale e dei suoi nodi:

5. Assicurare, ai sensi dell'articolo 9, della legge n. 175 del 10 novembre 2021, il coordinamento, il riordino e il potenziamento della Rete nazionale per le malattie rare, istituita dall'articolo 2 del regolamento di cui al decreto del Ministro della sanità 18 maggio 2001, n. 279 e definita dai successivi Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007, Accordo Stato-Regioni del 16 ottobre 2014 (primo PNMR), art. 13 del D.lgs. n. 38 del 4 marzo 2014, comprendente i centri che fanno parte delle Reti di riferimento europee «ERN»;
6. Assicurare le risorse strutturali e di personale nei Centri di riferimento per malattie rare necessarie per garantire la presa in carico globale attualmente prestata ai malati rari anche a lungo termine;
7. Declinare il trasferimento delle conoscenze specifiche sui malati rari, dai Centri ai servizi territoriali, distrettuali e delle cure primarie, per rendere coerente quanto previsto nei piani terapeutici assistenziali redatti dagli stessi centri e quanto concretamente realizzato a favore del malato raro nel suo luogo di vita;
8. Garantire che il malato sia sempre indirizzato, almeno per le malattie più rare e complesse, al Centro di riferimento della Rete Nazionale Malattie Rare che dimostri adeguata competenza ed esperienza per quella singola malattia/o gruppo di patologie e che sia più vicino possibile al luogo di vita del malato, al fine di assicurare la sua migliore e complessiva presa in carico;
9. Rafforzare il collegamento diretto e prioritario tra Centri di riferimento per malati rari e servizi territoriali attivi nella Asl e nel Distretto di residenza, definendo una rete regionale per malattie rare unica e inscindibile, monitorata e valutata dai coordinamenti regionali e supportata da un sistema informativo adeguato;
10. Facilitare, all'interno della Rete Nazionale malattie rare, i rapporti tra i vari nodi, in modo da permettere al malato raro, indipendentemente dalla sua scelta del Centro di riferimento attivo nella propria regione o al di fuori di essa, di essere seguito secondo le migliori pratiche;
11. Sviluppare e identificare modelli per l'erogazione delle cure territoriali del malato raro comprendenti anche le cure domiciliari, compreso laddove necessario la somministrazione domiciliare di terapie, valorizzando le diverse esperienze regionali e declinando gli elementi organizzativi ovunque presenti anche in considerazione delle necessità specifiche dei malati rari;
12. Integrare i sistemi informativi che raccolgano i dati prodotti nel corso dell'assistenza ai malati rari in qualsiasi servizio e *setting* assistenziale venga svolta, sia per gli aspetti clinici che socio-assistenziali, alimentando congiuntamente flussi informativi e database regionali (registri malattie rare, FSE, flussi della farmaceutica, SDO, etc.) secondo un sistema organizzato di interoperabilità semantica e tecnologica. Informazioni standard e rilevanti desunte da tale sistema, andranno ad alimentare flussi



- informativi e basi di dati nazionali tra cui il Registro Nazionale Malattie Rare, con scopi prevalentemente clinico epidemiologici, valutativi e di supporto alla programmazione;
13. Definire con chiarezza i rispettivi compiti e la tempistica delle azioni di tutti gli attori della Rete Nazionale malattie rare, abbattendo ostacoli amministrativi, interpretativi e organizzativi che ostacolano o rendono frammentato il passaggio tra setting assistenziali differenti;
  14. Promuovere una maggiore omogeneità e accessibilità dell'assistenza sanitaria e sociosanitaria, garantendo localmente l'integrazione con i servizi socio-assistenziali, come previsto dall'articolo 21 del dPCM 12 gennaio 2017;
  15. Creare un sistema di monitoraggio, attraverso lo sviluppo di indicatori di performance e di esito dell'intera Rete Nazionale Malattie Rare e delle sue articolazioni regionali o interregionali che descrivano la capacità complessiva della Rete di rispondere ai bisogni dei malati;
  16. Ri-orientare attività di programmazione della rete e di organizzazione dei percorsi assistenziali in relazione ai risultati del sistema di monitoraggio ed assicurare un lavoro congiunto con altre reti tematiche (es. rete tumori rari, rete trapianti, reti di genetica inclusa la diagnosi prenatale e la PMA, rete di cure palliative dell'adulto e pediatriche, rete urgenza-emergenza, trasfusionale, etc.) attive nello stesso ambito territoriale regionale o sovra-regionale;
  17. Predisporre lo sviluppo di sistemi di *digital health* declinati in base alle problematiche specifiche delle malattie rare, strumenti di telemedicina in coerenza con le indicazioni nazionali<sup>7</sup>, presa in carico a distanza in base a quanto previsto dall'Accordo Stato-Regioni del 22 gennaio 2015 sulla presa in carico a distanza del malato raro, che permettano di abbattere la distanza geografica e trasferiscano conoscenze e competenze là dove sono necessarie per supportare al meglio il malato raro;
  18. Utilizzare a pieno tutte le potenzialità date dalla presenza attiva nell'ambito delle ERN dei numerosi grandi ospedali italiani, già parte delle reti regionali per le malattie rare, come elemento di miglioramento della qualità dell'assistenza prestata, di innovazione nell'approccio clinico e di supporto alla ricerca clinica e traslazionale sviluppata dal nostro Paese.

## Azioni

1. Estendere, migliorare e completare la concreta realizzazione del modello di Centro di riferimento come unità funzionale comprendente più UU.OO. necessarie per completare il percorso diagnostico e il trattamento del paziente in ogni fase della malattia;
2. Verificare ed eventualmente aggiornare i compiti, le funzioni dei centri di coordinamento regionali, dei centri di riferimento per malattie rare e degli ospedali dove essi sono incardinati, alcuni dei quali partecipano come Centri di eccellenza (*Health Care Providers*) alle ERN;
3. Al fine di favorire la transizione dall'età pediatrica all'età adulta, i centri che si occupano di gruppi di malattie omogenei per le competenze assistenziali richieste, devono "preferibilmente" disporre sia di una componente pediatrica, sia di una componente dedicata all'assistenza degli adulti. Nel caso di ospedali pediatrici, cioè dedicati esclusivamente all'assistenza ai bambini e adolescenti, dovranno essere favoriti speciali accordi o convenzioni con gli ospedali dell'adulto per permettere, comunque, un'adeguata transizione degli adolescenti malati rari verso analoghi centri dedicati agli adulti;
4. Incentivare la crescita di competenze per pazienti adulti attraverso lo sviluppo di progetti organizzativi di transizione dall'età pediatrica all'età adulta;
5. All'interno degli ospedali che comprendono più centri dedicati all'assistenza di malati rari di diversi gruppi di patologie, possono essere implementate, nel rispetto delle specifiche modalità organizzative regionali e in seguito a valutazione del loro impatto, speciali luoghi fisici chiamati "piattaforme" o "piastre" per le malattie rare, nelle quali si realizzano i controlli e le cure per i malati out-patient con la co-presenza degli

<sup>7</sup> Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina". Repertorio atto n. 215/CSR del 17 dicembre 2020. Accordo, ai sensi dell'articolo 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281



- specialisti e dei diversi professionisti delle varie UU.OO. facenti parte dello stesso centro funzionale per malattia rara;
6. Identificare all'interno delle reti per malattie rare, anche attraverso accordi tra Regioni/PPAA, unità specificamente dedicate alle terapie geniche, cellulari e tissutali, tenuto conto delle indicazioni fornite dai soggetti professionalmente coinvolti e da eventuali standard e indicazioni nazionali (AIFA);
  7. Supportare la sperimentazione gestionale di budget dei Centri basata sul percorso del paziente intraospedaliero piuttosto che sulle prestazioni svolte da ciascuna UU.OO. compresa nell'organizzazione del Centro di riferimento per malattie rare;
  8. Attivare modalità di finanziamento a funzione degli Ospedali, sede dei Centri di riferimento per malattia rara, (art. 8 sexies del D. Lgs. n. 229/1999);
  9. Implementare strumenti di telemedicina secondo le indicazioni previste dall'Accordo Stato Regioni/PPAA nel documento recante "Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina (Rep Atti n. 215/CSR del 17 dicembre 2020) e dell'Accordo Stato Regioni/PPAA sul documento recante "Teleconsulenza al fine di potenziare il funzionamento delle reti regionali per malati rari (Rep. Atti n. 4/CSR del 22 gennaio 2015). È necessario attenersi alla definizione standard a livello nazionale delle varie prestazioni di telemedicina a distanza al fine di:
    - 9.1. favorire un migliore livello di interazione sia tra i Centri di riferimento, sia tra Centri di riferimento e territorio (riducendo la necessità di spostamento di pazienti affetti da malattie rare);
    - 9.2. garantire la corretta individuazione delle singole prestazioni specialistiche e il loro accesso a distanza; consentire lo svolgimento di prestazioni cumulative e complesse come la consulenza e la presa in carico a distanza di malati rari.  
Le prestazioni di cui al punto 9.3) possono essere erogate solo dai Centri di riferimento per malati rari e potranno essere richieste sia da altri Centri presenti nella Rete Nazionale Malattie Rare, sia da Ospedali e strutture territoriali che, dovendo trattare un malato raro a livello distrettuale, necessitano di essere accompagnati da un Centro esperto che ne condivida e ne orienti le scelte cliniche;
  10. Aumentare le risorse disponibili dei Centri di riferimento per malati rari reinvestendo parte delle risorse destinate agli Ospedali dal finanziamento a funzione e dalle attività di telemedicina;
  11. Nell'ambito della nuova organizzazione dell'assistenza territoriale:
    - 11.1. orientare alcune Case della Comunità hub che si andranno a costituire per la presa in carico del malato raro con una formazione specifica per i professionisti ivi impegnati in modo da facilitare il rapporto tra Centri di riferimento per i malati rari e attività e servizi che se ne devono far carico a livello distrettuale. Questi nodi territoriali o unità territoriali per malati rari potrebbero costituire una rete adatta a fornire una presa in carico territoriale e domiciliare ad alta intensità assistenziale ed avrebbero il compito di orientare le attività per malati rari che si svolgono sul territorio;
    - 11.2. attrezzare alcuni Ospedali di Comunità alla presa in carico temporanea del malato raro in situazioni di particolare complessità e carico assistenziale, di norma supportato dalla famiglia, con un rapporto di e-health diretto con i Centri di riferimento, in modo da poter effettuare ricoveri di sollievo per alcune settimane all'anno;
    - 11.3. garantire una specifica competenza sulle malattie rare all'interno delle reti di cure palliative, sia per gli adulti, sia per bambini e adolescenti.
  12. Creare legami, accordi o convenzioni ufficiali a livello nazionale e regionale tra reti per le malattie rare ed Enti (INPS, Comuni, Provincie, Uffici Scolastici Regionali, ecc.) in modo da trasferire la conoscenza, disponibile nei centri per malattie rare e negli altri nodi della rete, alle Istituzioni che hanno il compito di facilitare e permettere la vita del malato raro nella scuola, nel mondo del lavoro, dello sport, ecc., nonché l'accesso a benefici economici legati alla condizione di disabilità presente;
  13. Programmare l'integrazione, a livello regionale, tra la Rete malattie rare e tutte le altre reti che forniscono servizi ai pazienti, definendo percorsi comuni e modalità organizzative idonee. Di particolare importanza



è il rapporto con le reti per tumori rari, per i trapianti, per la genetica, per la procreazione medicalmente assistita e la diagnostica prenatale, per l'assistenza perinatale ecc;

14. Creare un sistema informativo in grado di trasferire dai Centri di riferimento per malattie rare alle reti di prossimità territoriali e ospedaliere, le conoscenze e le competenze sul malato raro e, viceversa, di rendere nota l'attività di assistenza e di monitoraggio delle condizioni del malato raro che queste reti effettuano. Tale obiettivo deve essere integrato e coerente con la struttura e con le iniziative avviate nell'ambito del fascicolo sanitario elettronico (FSE) del malato;
15. Prevedere, all'interno del percorso nazionale, già attivo e ben strutturato, che la richiesta di autorizzazione al trasferimento all'estero per cure di altissima specializzazione di un paziente con malattia rara, sia effettuata da un medico della rete nazionale per le malattie rare.

## Strumenti

1. Presenza di un adeguato sistema informativo condiviso da tutti i nodi della Rete nazionale delle Malattie Rare, siano essi Centri ospedalieri di riferimento, altri reparti ospedalieri, servizi delle cure territoriali, ecc. che raccoglie via via e utilizza l'informazione clinica per favorire le azioni di presa in carico del malato. Facilitare l'attuazione delle procedure amministrative e creare banche di dati utili a scopi di programmazione, valutazione epidemiologica e ricerca. Tale sistema potrà parzialmente basarsi e utilizzare anche strumenti, fonti e flussi informativi in parte già esistenti, anche attraverso procedure di interoperabilità;
2. Implementazione dell'Accordo Stato Regioni/PPAA sulla telemedicina applicata alle reti per le malattie rare, attraverso la definizione tariffaria delle prestazioni cumulative complesse (per esempio la presa in carico a distanza). Tale definizione nazionale potrà essere preceduta da fasi sperimentali anche attraverso accordi tra due o più Regioni/PPAA;
3. Redazione di un Accordo Stato/Regioni/PPAA che definisca ed eventualmente aggiorni i compiti e le funzioni dei Centri di coordinamento regionali, dei Centri di riferimento per malattie rare, degli ospedali dove essi sono incardinati, alcuni dei quali svolgono il ruolo di Centri di expertise (Health Care Providers) delle ERN, e dei servizi territoriali che si occupano dei malati rari;
4. Presenza delle principali Associazioni di malati rari, attive in ciascun territorio, all'interno delle piattaforme malattie rare implementate nei principali Ospedali, in modo da facilitare il contatto del malato e della sua famiglia con l'associazionismo e supportare il passaggio orizzontale di informazione ed esperienze di vita tra pazienti. Il coinvolgimento strutturale delle associazioni di utenza è da considerarsi essenziale anche nell'orientare protocolli di presa in carico e l'organizzazione dei percorsi assistenziali in un dato territorio;
5. Stabilire procedure operative che permettano il diretto legame tra biobanche attive in un dato territorio e basi di dati clinici desunte dal sistema informativo della rete di assistenza per malattie rare.

## Indicatori

1. Numero di Centri di riferimento per malattie rare per milione di abitanti per ciascuna rete regionale o interregionale;
2. Percentuale dei Centri inseriti nella rete regionale o interregionale tra quelli inseriti all'interno delle ERN;
3. Percentuale di Centri tra quelli individuati composti da più UU.OO. per rete regionale o interregionale;
4. Numero di progetti a supporto della transizione e/o di Centri con riferimenti di UU.OO. per le diverse fasce d'età;
5. Attivazione del finanziamento a funzione;
6. Approvazione in Accordo Stato-Regioni dei ruoli e compiti e dei Centri di coordinamento regionali e dei Centri e delle reti per malattie rare;



7. Codifica delle tariffe e delle modalità operative per implementare l'Accordo Stato-Regioni sulla presa in carico a distanza dei malati rari;
8. Tasso grezzo e specifico di malati rari in assistenza domiciliare integrata;
9. Percentuale dei pazienti seguiti in telemedicina presso ogni Centro di riferimento;
10. Nuova istituzione o stabilizzazione e potenziamento di Centri dedicati alle terapie geniche, cellulari e tissutali;
11. Gradimento da parte degli utenti (pazienti e caregiver).



# FORMAZIONE

---

## Premessa

Se si considerano le malattie rare nel loro complesso, si stima che un cittadino dell'UE su 17 sarà affetto da una MR nel corso della propria vita<sup>1</sup>. Questo indica che la maggior parte dei medici incontrerà questo tipo di pazienti nella pratica clinica, ma la probabilità di una esperienza professionale diretta sulle singole malattie resta comunque molto bassa. Per questo, gli operatori sanitari non hanno sufficiente conoscenza delle singole malattie rare e il numero di specialisti in questo settore rimane inadeguato; ciò comporta il rischio di un ritardo nella formulazione della diagnosi e nell'offerta di cure appropriate per i pazienti, oltre alla difficoltà per i medici e di tutte le altre professioni sanitarie, socio-sanitarie di sviluppare una relazione corretta con la persona che ne soffre.

Infatti, l'elemento di complessità è rappresentato dall'elevato numero di malattie rare, molto diverse tra loro e dal ridotto numero di casi di ciascuna di esse. Su tali aspetti, possono assumere rilevanza le testimonianze dei pazienti e delle loro rappresentanze associative.

Per le ragioni su esposte, la formazione è un aspetto cruciale nel campo delle malattie rare. Il processo di *empowerment* di medici specialisti, pediatri e medici di famiglia, di professionisti e di tutte le altre professioni sanitarie, socio-sanitarie, familiari, *caregiver* e volontari coinvolti nei processi assistenziali ha come obiettivo il corretto orientamento delle persone con il sospetto di malattie rare e delle loro famiglie nella fase della diagnosi, nel percorso di monitoraggio della malattia e delle sue complicanze, specie nel caso di alta complessità assistenziale, nella gestione delle cure domiciliari e nell'integrazione socio sanitaria, oltre che scolastica e lavorativa.

## La formazione sulle malattie rare nel contesto italiano

La formazione di base nei corsi universitari (corsi di laurea magistrale in medicina e chirurgia, corsi di laurea delle professioni sanitarie) deve integrarsi con la formazione specialistica nelle scuole di specializzazione e proseguire nella formazione di terzo livello (dottorati e master) e nella formazione medica continua.

La formazione di base (corsi universitari) e quella specialistica (scuole di specializzazione), competono principalmente alle Università, mentre le Regioni/PPAA svolgono un ruolo strategico nelle Scuole per Medici di Medicina Generale in Formazione e nelle Scuole per Operatori Socio Sanitari (OSS). Per rispondere alle esigenze assistenziali dei pazienti e delle famiglie serve un coordinamento della formazione delle professionalità presenti sul territorio.

L'aggiornamento attraverso la formazione continua professionale, prevalentemente sotto la forma dell'ECM per il personale sanitario, o con altre modalità per professioni socio-sanitarie, finalizzato ad implementare e ad integrare le conoscenze fornite dai piani formativi di base e specialistici, è organizzato a livello nazionale, regionale e locale.

Attualmente i temi didattici relativi alle malattie rare sono contenuti sia nella formazione universitaria pre-laurea, in seguito ad una *position paper* del 2013, redatto da un gruppo di lavoro ad hoc presso la Conferenza dei presidenti dei Corsi di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, sia nella formazione post laurea, a partire da quanto contenuto nel Decreto interministeriale 4 febbraio 2015 n. 68 relativo agli Ordinamenti delle Scuole di Specializzazione. La formazione teorica è completata da corsi di tirocinio pratico nel Presidio della Rete Nazionale o presso il domicilio del malato ed è condizione essenziale per acquisire competenze nella cura.

### Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

La maggioranza dei Corsi di Laurea Magistrale (LM) in Medicina e Chirurgia (M&C) prevede l'insegnamento delle MR nell'ambito di vari Corsi Integrati a cui le MR afferiscono, dalla Genetica alle Medicine e Chirurgie

generali e specialistiche, Medicina Interna, Endocrinologia, Ematologia, Dermatologia, Oftalmologia e Pediatria. Non esiste, nella attuale situazione ordinamentale, un corso dedicato, stante la specificità delle MR per disciplina.

#### ***Corsi di Laurea delle Professioni Sanitarie***

Nei corsi di laurea delle Professioni sanitarie (PS) viene adottato lo stesso format, calibrato in modo ridotto e specifico per le varie PS, con particolare riferimento alle Classi di laurea assistenziale, diagnostica e riabilitativa. Non esiste ancora un modello nazionale che andrebbe implementato.

#### ***Scuole di Specializzazione***

Lo studio delle MR è inserito in tutte le Scuole di Specializzazione in cui le stesse rilevano in relazione alla specificità della patologia secondo quanto previsto dagli ordinamenti (Decreto interministeriale 4 febbraio 2015 n. 68).

#### ***Corsi di Medicina Generale***

Le MR sono poco trattate nei corsi per MMG e vanno inserite nel curriculum di studi ampliando l'attuale *core curriculum*.

#### ***Dottorati e Master***

I temi delle MR sono oggetto di curricula all'interno di numerosi Dottorati di ricerca e di Tesi di Dottorato. Molti Atenei hanno attivato corsi di Master di Primo o Secondo Livello dedicati a specifiche patologie rare.

#### ***Formazione Continua (ECM)***

Allo stato attuale, non esiste una parte "obbligatoria" dei crediti dedicati all'aggiornamento sulle MR, sia generale (approccio, diagnostica, terapia ecc.), sia specialistico, che ogni medico di MMG e Medico Specialista o altro professionista sanitario deve acquisire ogni anno.

## **La formazione sulle malattie rare: il contributo dell'Istituto Superiore di Sanità**

La formazione multidisciplinare e multiprofessionale sulle malattie rare è regolarmente svolta dal Centro Nazionale Malattie Rare nell'ambito del suo mandato istituzionale e comprende:

- corsi nazionali FAD in ECM sugli screening neonatale esteso, uditivo e visivo;
- corsi internazionali sulle malattie senza diagnosi e sui registri per malattie rare, con particolare rilievo al processo di *FAIRification* dei dati (*Findable, Accessible, Interoperable and Reusable - FAIR*).

## **La formazione sulle malattie rare nel contesto europeo: il contributo degli ERN**

La formazione multidisciplinare e multiprofessionale sulle malattie rare è uno dei principali obiettivi della Comunità Europea, ed è anche parzialmente attribuibile alle Reti di Riferimento Europeo (ERN). Per questo, l'*European Reference Network Coordinators Group*, formato da tutti i Coordinatori ERN, rappresentanti della Commissione Europea e i rappresentanti degli stati Membri, ha deciso di formalizzare un gruppo di lavoro per favorire l'acquisizione della conoscenza e fine costruire una strategia comune di formazione e di *eLearning*, attraverso una piattaforma di *eTraining* ed *eLearning*, di sostegno alla mobilità degli operatori sanitari ERN



nel contesto dei programmi ERASMUS+ o Marie Curie e di istituire un curriculum specifico sulle malattie rare.

Gli *Health Care Providers* partecipanti alle ERN possono così rappresentare un punto di forza nell'organizzazione di piani e strategie per un'adeguata formazione sulle malattie rare.

## Obiettivi

1. Aumentare le conoscenze e le competenze sulla tematica delle malattie rare nella formazione universitaria; inoltre è necessario implementare azioni al fine di rendere più omogenea la formazione nelle scuole di specializzazione a livello nazionale;
2. Aumentare le competenze metodologiche di sanità pubblica nell'ambito delle malattie rare;
3. Migliorare ed aumentare le conoscenze e le competenze sulle MR dei MMG in formazione e dei MMG/PLS già formati;
4. Promuovere la Formazione Continua ECM sulle malattie rare;
5. Promuovere la formazione delle Associazioni dei pazienti e dei loro Rappresentanti;
6. Aumentare le conoscenze e le competenze di medici, infermieri di tutte le altre professioni sanitarie e socio-sanitarie coinvolti nelle cure domiciliari.

## Azioni

1. Supportare e fare proposte al tavolo interministeriale Ministero della Salute-MIUR per implementare l'introduzione della tematica malattie rare nella formazione universitaria, sulla revisione dei piani di formazione specialistica e sull'avvio di master specialistici postlaurea sulle malattie rare;
2. Promuovere corsi di formazione dei formatori sugli aspetti metodologici di sanità pubblica applicata alle malattie rare d'intesa tra i diversi livelli di competenza (Ministero Salute, ISS, Tavolo Interregionale MR, AGeNaS);
3. In coerenza con le linee strategiche del Patto per la salute 2019/2021, promuovere la realizzazione di corsi di formazione sulle malattie rare dei MMG e dei PLS, sia in formazione, sia già formati che, pur tenendo conto delle specificità territoriali, assicurino un set minimo omogeneo di requisiti formativi qualitativi, ritenuti indispensabili per conoscere il funzionamento della rete di assistenza per le persone con MR e garantire il primo inquadramento e il corretto invio più appropriato per la formulazione della diagnosi e contribuire successivamente alla presa in carico del malato secondo principi di appropriatezza;
4. Nell'ambito della formazione continua ECM, promuovere ed aumentare il numero di corsi FAD disponibili sulle malattie rare, in accordo con la Commissione Nazionale Formazione Continua dell'AGeNaS;
5. Promuovere il coinvolgimento delle Associazioni dei pazienti, come docenti e come discenti, nei corsi di formazione realizzati e supportare corsi di formazione gratuiti, per i rappresentanti dei pazienti, anche organizzati dalle Associazioni;
6. Promuovere la formazione di medici, infermieri e professionisti socio sanitari coinvolti nelle cure domiciliari per garantire la continuità e l'innovazione di tali cure in soggetti che richiedono alta complessità assistenziale, in collaborazione con ASL e Comuni;
7. Promuovere le attività di formazione sulla qualità degli screening neonatali per assicurare efficacia ed efficienza dei relativi programmi;
8. Promuovere la formazione sulla metodologia diagnostica innovativa per malattie rare non diagnosticate;
9. Riconoscimento di attività di formazione esperienziale svolta sui singoli pazienti complessi con malattie rare la cui presa in carico è svolta in collaborazione con il centro di riferimento presso il quale il paziente è seguito.





## Strumenti

1. Collaborare con le reti di riferimento europee (ERN) per facilitare il trasferimento a livello nazionale delle attività europee ed incentivare la partecipazione a progetti europei sulla formazione;
2. Sollecitare l'introduzione di almeno una sessione dedicata alle malattie rare all'interno dei convegni annuali delle Società Scientifiche iscritte all'albo di accreditamento del Ministero della Salute con la partecipazione delle Associazioni dei pazienti;
3. Inserire alcuni nodi (Centri ospedalieri, servizi territoriali, etc.) delle reti per i malati rari, coerenti per disciplina o profilo professionale, all'interno delle reti formative per i corsi di laurea delle professioni sanitarie e per le specializzazioni mediche, in modo da facilitare la formazione esperienziale dei giovani professionisti sul percorso diagnostico e presa in carico dei malati rari;
4. Diffondere la conoscenza delle malattie rare nei convegni medico-scientifici organizzati dalle Associazioni di categoria.

## Indicatori

1. Numero di corsi sulle malattie rare proposti al tavolo interministeriale Ministero della Salute-MIUR, nell'ambito della Formazione universitaria e specialistica;
2. Numero di corsi di formazione e studenti frequentanti/numero di studenti iscritti inseriti nella formazione dei formatori sugli aspetti metodologici di sanità pubblica applicati alle malattie rare;
3. Numero di corsi di formazione (anche di rilievo internazionale) e studenti frequentanti/numero di studenti iscritti inseriti nella formazione dei formatori sull'armonizzazione dei sistemi di screening e sulla diagnostica innovativa per malattie rare non diagnosticate;
4. Numero di corsi proposti e attivati, numero di ore formazione erogate nell'anno, numero di discenti coinvolti nel processo, tasso di distribuzione dei discenti a livello territoriale, questionari di acquisizione di competenze somministrati e con risultati positivi in almeno il 60% dei casi, numero di stakeholders coinvolti, nell'ambito della formazione dei Medici di Medicina Generale e Pediatri di libera scelta già formati;
5. Numero di corsi proposti e attivati/numero di corsi disponibili, numero di Medici ed operatori delle PS frequentanti/numero di iscritti, nell'ambito della Formazione Continua ECM;
6. Numero di corsi che prevedono il coinvolgimento delle Associazioni dei pazienti/numero di corsi disponibili nell'ambito della Formazione Continua ECM;
7. Numero di corsi proposti ed attivati, numero di ore formazione erogate nell'anno e numero di operatori formati per ASL in rapporto al numero di pazienti con MR ad alta complessità assistenziale presi in carico dal Distretto Socio Sanitario, in Assistenza Domiciliare Integrata (ADI), nell'ambito della Formazione di medici, infermieri e professionisti socio sanitari coinvolti nelle cure domiciliari;
8. Numero di corsi proposti attivati, numero di ore formazione erogate nell'anno, numero di discenti coinvolti nel processo, tasso di distribuzione dei discenti a livello territoriale, questionari di acquisizione di competenze somministrati e con risultati positivi in almeno il 60% dei casi, numero di stakeholder coinvolti, nell'ambito della formazione dei Rappresentanti dei pazienti;
9. Misurazione delle attività di formazione esperienziale svolte.



# INFORMAZIONE

---

## Premessa

La Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02) parla esplicitamente della necessità di garantire l'accessibilità dell'informazione alle persone con malattia rara. Sono presenti sistemi consolidati e qualificati di informazione sulle malattie rare.

Di seguito vengono descritti i vari sistemi di informazione sulle malattie rare presenti nel territorio nazionale.

## Portale inter-istituzionale delle malattie rare del Ministero della Salute

Il Portale inter-istituzionale delle malattie rare, presente dal febbraio 2020 sul sito del Ministero della Salute ([www.malattierare.gov.it](http://www.malattierare.gov.it)), è nato da un accordo di collaborazione fra il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità, con il sostegno del Ministero dell'Economia e delle Finanze e il supporto tecnico dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'obiettivo del portale, centrato sulle esigenze dei cittadini (pazienti, familiari, operatori), è promuovere l'informazione online sul tema delle malattie rare in modo integrato con le attività del Telefono Verde Malattie Rare del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Il Portale, attraverso una banca dati integrata, fornisce informazioni sui Centri di diagnosi e cura della Malattie Rare, sulle esenzioni delle malattie rare, sulle Reti di Riferimento Europee (ERN), sulle Associazioni, sulla Rete dei centri di ascolto e informazione, centri di screening neonatale, linee guida, normativa nazionale e regionale, punti informativi regionali, notizie ed eventi nazionali e internazionali, medicina narrativa. Da novembre 2020, grazie all'accordo di collaborazione fra l'ISS e la Federazione Italiana Malattie Rare (Uniamo), il Portale ha sperimentato una nuova modalità di gestione delle informazioni generando la newsletter quindicinale RaraMente, diretta all'intera comunità coinvolta nelle malattie rare con un aggiornamento sistematico dell'informazione.

## Sito del Centro Nazionale Malattie Rare e Telefono Verde Malattie Rare

Il sito del Centro Nazionale Malattie Rare (<https://www.iss.it/centro-nazionale-per-le-malattie-rare>) dell'ISS fornisce informazioni validate e aggiornate sulle Malattie Rare, sulla Rete nazionale e sulle attività ad essa correlate, incluso il Registro nazionale malattie Rare e i registri di patologia. Inoltre sono disponibili informazioni sulla prevenzione primaria e secondaria (screening neonatali), sulle malformazioni congenite, sui controlli di qualità (test genetici e fibrosi cistica), sui progetti nazionali, europei (EJP-RD) ed internazionali e su attività di Health Humanities. Il Telefono Verde Malattie Rare (800 89 69 49), collocato al Centro Nazionale Malattie Rare, è stato creato in occasione della prima Giornata di sensibilizzazione sulle Malattie Rare (2008), grazie ad un'equipe di ricercatori esperti che, mediante un ascolto attivo e personalizzato, raccoglie e fornisce informazioni sulle malattie rare, le esenzioni ad esse relative, orientando la persona verso i presidi di diagnosi e cura della Rete nazionale malattie rare e le Associazioni dei pazienti. Vi è, inoltre, una e-mail dedicata ([tvmrlis@iss.it](mailto:tvmrlis@iss.it)) per le persone sorde. Il TVMR da anni promuove, attraverso azioni dedicate, la condivisione delle informazioni erogate a livello nazionale con i punti informativi regionali/interregionali dedicati alle malattie rare e con le *helpline* delle associazioni.

## Helpline regionali

Sono presenti, inoltre, diversi siti regionali e punti informativi che forniscono indicazioni sulla struttura della rete di presa in carico regionale. Fornire informazioni rientra, infatti, fra i compiti istituzionali dei Centri di coordinamento regionali per le malattie rare ai sensi dell'Accordo Stato Regioni/PPAA del 10 maggio 2007. Quasi tutte le Regioni/PPAA (n=16) hanno sviluppato inoltre un proprio Centro informazioni, con possibilità



di contatto telefonico ed e-mail<sup>8</sup>. Nei casi in cui non esista una linea dedicata è comunque possibile contattare altri numeri regionali che mettono in contatto il richiedente con personale preparato per fornire informazioni e consulenze per le persone con malattia rara. Le richieste sono soddisfatte spesso dai Centri di coordinamento regionali per le malattie rare grazie al loro legame diretto con la rete dei servizi territoriali socio-sanitari, per una presa in carico complessiva della persona con malattia rara e dei bisogni espressi. L'attività delle *helpline* regionali è stata oggetto di un focus specifico all'interno del Rapporto Monitorare anno 2019. I referenti delle *helpline* istituzionali hanno partecipato alla redazione di un Position Paper sulle *helpline* istituzionali nell'ambito del progetto "Nuove sfide e nuovi servizi", promosso da Uniamo<sup>9</sup>.

## **Orphanet**

Orphanet è un database creato in Francia nel 1997 con dimensione internazionale (comprende ad oggi 37 paesi), e accessibile gratuitamente in 8 lingue. Orphanet è una risorsa raccomandata dal Consorzio Internazionale di ricerca sulle malattie rare (IRDIRC) ed è integrata nel nodo francese di ELIXIR, un consorzio europeo di infrastrutture per la ricerca che riunisce le principali società scientifiche in Europa. Orphanet collabora con esperti internazionali, medici, ricercatori, pazienti e professionisti del settore medico-sociale e contiene le descrizioni delle malattie rare codificate con l'ICD-10 e l'Orpha-code e altre informazioni. Le attività di Orphanet Italia sono coordinate e gestite dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

Orphanet gestisce anche la newsletter Orphanews che fornisce notizie sulle malattie rare e sui farmaci orfani, sulle nuove malattie, sui nuovi geni, sulla ricerca di base e clinica, sulle politiche nazionali e internazionali, sull'attività di sorveglianza epidemiologica, sulle sperimentazioni cliniche, sull'approvazione di nuovi farmaci orfani, sulle opportunità di finanziamento, sulle questioni etiche, sociali e legali, sulle Associazioni dei pazienti, sugli eventi e sulle nuove pubblicazioni.

## **Farmaciline dell'Agenzia Italiana del Farmaco**

AIFA ha predisposto il Servizio Farmaciline (<https://www.aifa.gov.it/farmaciline>), un servizio d'informazione indipendente sui medicinali autorizzati, che risponde su diversi aspetti riguardante i farmaci e le terapie, compresi quelli per patologie rare.

Lo Stabilimento Chimico Farmaceutico di Firenze risponde a domande relative ai farmaci orfani in produzione nello stabilimento stesso.

## **Servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento (SAIO) e sito malatirari.it**

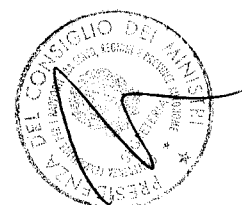
La Federazione Uniamo gestisce il servizio SAIO, che attraverso il supporto di oltre 14 professionisti fornisce informazioni sulla presa in carico, sui centri, sulle patologie e, unico nel panorama nazionale per la sua specializzazione, offre a tutti i malati rari, un supporto psicologico. Il supporto viene anche personalizzato, su richiesta delle singole Associazioni. Inoltre, Uniamo ha sviluppato il sito malatirari.it, per raccogliere in un luogo unico tutte le informazioni, gli incontri, i convegni, le opportunità delle e per le Associazioni di malattie rare.

## **Connessione con il Network europeo delle Help line**

A livello europeo, con l'obiettivo di facilitare la condivisione di buone prassi, indicazioni procedurali e di qualità, è stato creato l'*European Network of Rare Diseases Help Line* (ENRDHL), coordinato da EURORDIS. Fanno parte del network ENRDHL, il Telefono Verde MR dell'ISS, SAIO di Uniamo, la *Help Line* del Veneto, il Centro di Ascolto della Regione Toscana e il Forum delle Associazioni MR del Piemonte.

<sup>8</sup> per la lista consultare <https://www.malattierare.gov.it/puntiContattoRegionali/lista>

<sup>9</sup> [https://www.uniamo.org/wp-content/uploads/2020/11/Position-paper-help-line\\_DEF.pdf](https://www.uniamo.org/wp-content/uploads/2020/11/Position-paper-help-line_DEF.pdf)



Anche se in Italia esiste una pluralità di fonti di informazione sulle malattie rare, riconosciute e qualificate, le persone con malattia rara e i loro familiari continuano a segnalare difficoltà nell'ottenere le informazioni di loro interesse, validate e aggiornate. Allo stesso modo, i professionisti della salute hanno difficoltà ad accedere ad alcune di queste informazioni, spesso "disperse" all'interno di pubblicazioni scientifiche o di siti regionali. Pur nella molteplice delle informazioni attualmente è assente un coordinamento nelle modalità di comunicazioni delle informazioni e verifica dell'accuratezza. L'informazione può essere quindi considerata ancora oggi come una delle maggiori criticità per le malattie rare.

## Portali e newsletter sulle malattie rare

### Obiettivi

1. Mantenere e implementare le attività dei portali informativi nazionali e regionali, favorendone l'aggiornamento dei contenuti e l'utilizzo da parte dei portatori di interesse;
2. Incentivare l'uso dell'informazione dei portali informativi europei;
3. Sviluppare il Portale inter-istituzionale sulle malattie rare con il diretto coinvolgimento fin dalle fasi di progettazione e gestione dei contenuti dei principali attori istituzionali quali Ministero della Salute, ISS, Regioni/PP.AA., oltre che delle Associazioni di utenza;
4. Prevedere adeguate risorse per l'aggiornamento dei siti specifici regionali per rendere disponibili le informazioni relative ai centri di competenza, alle loro attribuzioni e alle patologie trattate in ciascuno, indicando le modalità di accesso alle visite, oltre che dare evidenza dei percorsi diagnostici, di trattamento, di assistenza previsti per i malati rari;
5. Valorizzare i portali informativi gestiti da Associazioni/Fondazioni e altri selezionati soggetti competenti, e favorire la loro connessione con i siti istituzionali;
6. Mantenere e implementare l'interfaccia italiana del portale Orphanet;
7. Mantenere e implementare le attività delle newsletter con informazioni aggiornate e specifiche sulle malattie rare;
8. Sviluppare una strategia di comunicazione delle informazioni, pluriennale e condivisa dalle fonti di informazioni istituzionali, che sia comprensibile, accessibile e trasparente. La comunicazione delle informazioni deve essere regolare, coordinata ed efficiente, e non limitarsi al solo ambito delle malattie rare, ma tener conto anche di argomenti trasversali che favoriscano una presa in carico della persona in un'ottica di integrazione socio sanitaria.

### Azioni

1. Favorire la coerenza delle informazioni sulle Malattie Rare riportate nei portali esistenti;
2. Implementare e armonizzare i contenuti del Portale inter-istituzionale coinvolgendo attivamente il Centro Nazionale Malattie Rare, le Regioni, le Province Autonome, Orphanet e la Federazione Uniamo e le Associazioni dei malati rari, e altri selezionati attori competenti con specifica esperienza nella comunicazione nell'ambito delle malattie rare, anche rimandando a siti specifici di competenza dei soggetti coinvolti;
3. Individuare le modalità sistematiche ed eventualmente strutturali che consentono la verifica della qualità e corrispondenza dei dati pubblicati;
4. Porre le basi per rafforzare la partnership tra enti istituzionali, organizzazioni di pazienti ed altre organizzazioni coinvolte nell'ambito delle malattie rare, della disabilità e della fragilità in generale per migliorare l'ampiezza delle informazioni fornite;
5. Utilizzare anche le *help line* e i servizi di supporto al cittadino e al professionista per contribuire a monitorare l'efficacia dell'offerta assistenziale;



6. Monitorare, anche attraverso siti informativi (siti web, *help line*, punti informativi ecc.) le aspettative di cittadini, pazienti e professionisti.
7. Censire e pubblicizzare gli organi informativi esistenti, comprese le loro attività.

## Indicatori

1. Numero medio di visualizzazioni di pagina mensili e/o annue nei portali esistenti sulle Malattie Rare;
2. Numero medio di contatti al mese al sito per ogni portale istituzionale;
3. Percentuale di gradimento e soddisfazione degli utenti in termini di facilità di accesso all'informazione, di fruibilità del sito, presenza di informazione richiesta;
4. Numero di siti/portali connessi fra loro;
5. Numero di persone iscritte alle Newsletter specifiche di MR;
6. Numero di visualizzazioni di pagina medie per singolo articolo.

## HELP LINE

### Obiettivi

1. Mantenere e implementare le attività del Telefono Verde Malattie Rare dell'ISS, delle *help line* regionali, dei telefoni e dei numeri verdi regionali e del numero del Servizio Ascolto, Informazione e Orientamento sulle malattie rare (SAIO) e di altre selezionate e competenti *help-line* nazionali e regionali;
2. Rendere disponibili e diffondere le informazioni relative alle malattie rare fornite da FarmaciLine dell'AIFA (Centro Informazione Indipendente sul Farmaco) e dalla *help line* dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare;
3. Garantire occasioni di contatto tra le *help line* istituzionali e associative, con particolare riguardo a SAIO;
4. Indirizzare le richieste ricevute da qualsiasi punto di informazione al servizio più idoneo a fornire la risposta adeguata, indirizzando i pazienti al punto informativo più appropriato in relazione alle caratteristiche della richiesta;
5. Favorire, semplificare e sistematizzare la raccolta delle informazioni degli accessi ai telefoni.
6. Far emergere le attività delle *help line* operanti nel Paese e far conoscere le reti collaborative nazionali ed europee nell'ambito delle MR, alle quali è possibile partecipare in maniera volontaria.

### Azioni

1. Censire e pubblicizzare le *help line* esistenti e la loro attività a cadenza annuale;
2. Favorire l'aggiornamento, la formazione e la supervisione del personale deputato all'informazione;
3. Promuovere l'utilizzo delle *help line* da parte di tutti i portatori d'interesse, anche coinvolgendo i rappresentanti dei pazienti nella fase di progettazione degli interventi informativi sulle malattie rare;
4. Adottare sistemi di verifica e di controllo della qualità delle informazioni date e dell'efficacia dei servizi;
5. Valorizzare le *help line* esistenti, emerse dal censimento e mappatura di cui al punto 1, gestite da Associazioni/Fondazioni;
6. Creare momenti di confronto fra servizi istituzionali ed *help line* gestite da Associazioni/Fondazioni;
7. Facilitare l'informazione inerente all'accesso ai diritti e ai servizi dedicati alle persone con malattia rara e disabilità e ai loro *caregiver*;
8. Condividere i contenuti di un set di informazione che volontariamente può essere raccolto.

## Indicatori

1. Numero di *help line* istituzionali esistenti in ambito nazionale e regionale;



2. Numero di *help line* associative esistenti in ambito nazionale e regionale;
3. Numero di incontri fra fonti informative istituzionali e di Associazioni di pazienti e/o organizzazioni di interesse;
4. Numero di contatti complessivi per singola *help line* in relazione ai servizi erogati e alla complessità della risposta (sola informazione agli utenti o informazione e supporto ai servizi territoriali e regionali);
5. % di persone che dichiarano di aver ricevuto informazioni utili alla risoluzione del problema come indicatori di valutazione della qualità e dell'efficacia dei servizi informativi istituzionali.



# REGISTRI E MONITORAGGIO DELLA RETE NAZIONALE DELLE MALATTIE RARE

---

## Premessa

La Rete nazionale delle malattie rare è costituita dalle strutture individuate dalle Regioni/PPAA che, in relazione all'organizzazione regionale/interregionale, sono incaricate di mantenere i relativi registri, che alimentano il flusso informativo al Registro Nazionale Malattie Rare.

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) è stato istituito all'istituto Superiore di Sanità (ISS) “*al fine di consentire la programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela dei soggetti affetti da malattie rare e di attuare la sorveglianza delle stesse*” (art. 3 D.M. 279/2001). La presenza dei Registri regionali e del Registro nazionale malattie rare e del relativo flusso informativo è compresa anche nel dPCM 3 marzo 2017 “Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie”.

Il lavoro effettuato negli anni in Italia, ha permesso di mettere a punto un sistema di sorveglianza delle malattie rare esentate, ma esso attualmente non costituisce un sistema di monitoraggio completo della rete nazionale delle malattie rare.

Infatti nonostante il sistema complesso di monitoraggio sulle malattie rare presente in Italia abbia numerosi aspetti positivi e abbia consentito di avere a livello regionale e nazionale informazioni di grande rilievo per quanto attiene le malattie rare e le persone con malattia rara, permangono tuttora rilevanti criticità sia nella persistente eterogeneità dei sistemi informativi che si sono via via sviluppati per alimentare i registri a livello regionale, sia nell'organizzazione e gestione dell'informazione raccolta a livello nazionale.

L'articolo 10 della Legge n. 175 del 10 novembre 2021 “*Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani*” recita come segue “le Regioni/PPAA assicurano, attraverso i Centri regionali e interregionali di coordinamento, il flusso informativo delle reti per le malattie rare al Centro nazionale per le malattie rare di cui all'articolo 7, al fine di produrre nuove conoscenze sulle malattie rare, di monitorare l'attività e l'uso delle risorse nonché di valutare la qualità complessiva della presa in carico dei pazienti e di attuare un monitoraggio epidemiologico, anche allo scopo di orientare e di supportare la programmazione nazionale in materia di malattie rare e le azioni di controllo e di verifica”.

Pertanto, per attuare le attività previste dall'art. 10 della Legge n. 175/2021, il RNMR deve essere potenziato attraverso l'integrazione con informazioni già disponibili in altri flussi nazionali e da un ampliamento del data set qualora l'informazione non altrimenti disponibile e necessaria per attuare quanto previsto dalla Legge.

Per adeguare i monitoraggi attuali agli obiettivi indicati dalla Legge è indispensabile migliorare la qualità, la completezza e l'utilizzo di quanto già attualmente rilevato, integrarlo con le informazioni derivanti da altri flussi informativi già esistenti, renderlo interoperabile e aperto all'integrazione dei nuovi sistemi informativi quali ad esempio il Fascicolo Sanitario Elettronico di futura implementazione, e consistente con le finalità, le tecnologie e le caratteristiche che le raccolte dati e l'utilizzo di esse assumeranno nel prossimo futuro per la valutazione dei servizi e come supporto all'assistenza. Tali monitoraggi dovranno essere coerenti con quanto indicato a livello europeo dall'azione europea sulle malattie rare (RD-Action [www.rd-action.eu](http://www.rd-action.eu)) già conclusa e il progetto RD-CODE ([www.rd-code.eu](http://www.rd-code.eu)).

## Obiettivi

Adeguare il sistema di monitoraggio per le malattie rare esistente in Italia in modo da realizzare un flusso informativo delle reti regionali/interregionali per le malattie rare al fine di:

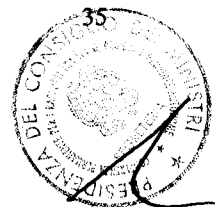
1. Produrre nuove conoscenze scientifiche sulle malattie rare;



2. Supportare la rete di assistenza per i malati rari e facilitare le attività cliniche e di presa in carico realizzate e contemporaneamente permettere la valutazione di quanto realmente attivato dai servizi;
3. Promuovere l'integrazione a livello regionale e nazionale con i flussi informativi correnti, con il nucleo minimo del Fascicolo Sanitario Elettronico e con il profilo Sanitario Sintetico (PSS) o carta d'identità sanitaria dell'assistito;
4. Favorire l'accesso ai dati aggregati raccolti nel RNMR ai decisori (sia a livello nazionale che regionale), ai ricercatori ed alle associazioni di pazienti;
5. Garantire l'integrazione con altri flussi e basi di dati provenienti da realtà europee, quali ad esempio i registri degli ERN e registri di patologia internazionali, attraverso l'impiego di linguaggi per l'inserimento dati sempre più standardizzati ed univoci (es. *Human Phenotype Ontology*) seguendo l'approccio *FAIR*.

## Azioni

1. Incrementare la completezza della rilevazione, anche attraverso la predisposizione, in collaborazione tra Regioni/PP.AA., Ministero della Salute, AGeNaS e ISS di strumenti di integrazione con flussi correnti, da utilizzarsi come traccianti della presenza di malati rari (ad esempio uso di determinati farmaci o trattamenti specifici oggetto di apposite rilevazioni nazionali, uso delle SDO, del flusso ADI, etc.);
2. Istituire un Gruppo di lavoro formato da rappresentanti dell'ISS, del Ministero della Salute, delle Regioni/PPAA, che si avvalga della collaborazione dei soggetti interessati in base ai temi trattati, per definire le integrazioni con gli altri flussi ed eventuali integrazioni al data set del RNMR;
3. Migliorare la qualità della rilevazione e della classificazione dei malati rari presenti nel territorio nazionale attraverso la condivisione tra Regioni/PP.AA. e ISS, di chiare definizioni operative dei casi e comuni strumenti di codifica coerenti con le indicazioni europee e con i sistemi di classificazione internazionalmente definiti (introduzione dell'ORPHAcode e aggiornamento ICD etc);
4. Definire un set condiviso di indicatori sintetici di performance delle intere reti regionali/interregionali per malattie rare, quali ad esempio tasso di fuga, attrazione e stanzialità grezzi e specifici, e dei singoli elementi costituenti, come ad esempio volume di attività dei singoli Centri di riferimento per gruppi di malattie rare, numero di malati rari con assistenza domiciliare integrata, etc.;
5. Utilizzare i dati raccolti a livello regionale e nazionale per calcolare le stime di occorrenza (es. prevalenza, incidenza, etc.) e di sopravvivenza per gruppi e singole patologie rare, utili ai fini di supportare la programmazione regionale e nazionale e i bisogni di risorse, e di accompagnare il processo di valutazione e messa in commercio di nuovi trattamenti da parte di AIFA;
6. Verificare le informazioni desumibili da Registri di patologia nazionali e internazionali (tra cui quelli delle ERN) con dati di popolazione, al fine di valutare l'eventuale presenza di distorsioni sistematiche date dai meccanismi di reclutamento e selezione dei casi giunti e seguiti dagli ospedali sede dei Centri coinvolti nella rilevazione della casistica (ad esempio presenza e frequenza di casi "mild" o a esordio tardivo, di quadri fenotipici differenti dall'atteso e di più limitato impatto, etc.);
7. Sviluppare procedure, infrastrutture e meccanismi che consentano l'integrazione dei sistemi di monitoraggio per malattie rare a livello regionale e nazionale con i nuovi strumenti in corso di definizione quali il FSE e il PSS;
8. Definire regole condivise e trasparenti per la richiesta e accesso dati.





## Strumenti

1. Gruppo di lavoro congiunto di cui all'azione 2;
2. Sviluppare meccanismi ordinari di *record linkage* a livello regionale e nazionale in modo che le informazioni raccolte con questi sistemi di monitoraggio siano integrate da quelle desumibili da altri flussi correnti;
3. Integrare i sistemi di classificazione e codifica con gli strumenti definiti dalle azioni di cui al punto 3;
4. Studio e valutazione di sistemi che rendano interoperabile il contenuto dei registri regionali e nazionali per malattie rare con i restanti sistemi di raccolta e gestione dei dati in ambito sanitario e con il nuovo FSE e PSS.

## Indicatori

1. Numero delle richieste di utilizzo dei dati raccolti nel RNMR per scopi di ricerca scientifica;
2. Istituzione del Gruppo Lavoro di cui all'azione 2;
3. Produzione dell'elenco delle malattie rare presenti nell'Allegato 7 con attribuzione del relativo ORPHAcode condiviso a livello nazionale con successiva implementazione all'interno dei registri regionali e del registro nazionale malattie rare;
4. Stime epidemiologiche (prevalenza, incidenza) delle diverse malattie rare, gruppi di malattie rare e confronto nella loro distribuzione nazionale con attenzione ad eventuali differenze per area o sottoarea;
5. Calcolo degli indicatori di performance della rete per le malattie rare globali e specifici per singoli elementi;
6. Implementazione di progetti di integrazione con i sistemi informativi sanitari attualmente utilizzati e in via di nuova realizzazione.

# RICERCA

---

## Premessa

La ricerca sulle malattie rare in tutte le sue declinazioni deve essere una priorità per il sistema paese. Devono essere aumentati gli incentivi alla ricerca, in particolare per le aree che meno hanno beneficiato di progetti di ricerca specifici, assegnati attraverso procedure competitive e trasparenti e deve essere assicurato il necessario sostegno alle infrastrutture di ricerca abilitanti. A fronte del patrimonio di competenze e del valore della ricerca sulle malattie rare svolta in Italia, l'indicazione fondamentale di questo piano è di costruire su quanto già disponibile, investendo nel mettere a sistema infrastrutture fisiche e non, competenze scientifiche e di programmazione, risorse pubbliche e private. La ricerca sulle malattie rare dovrà puntare su maggiori sinergie tra i vari attori presenti nel paese per avere una visione unitaria sulla *governance* della ricerca nel campo delle MR.

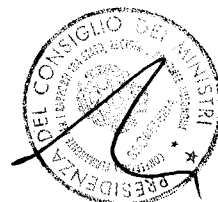
I contenuti di questo capitolo tengono conto degli indirizzi strategici, presenti nei vari documenti programmatici nazionali e delle varie iniziative a livello europeo sul tema di ricerca nelle malattie rare:

A livello nazionale:

- Programma nazionale della ricerca sanitaria 2020-2022, coordinato dal Ministero della Salute;
- Programma nazionale per la ricerca 2021-2027, coordinato dal MIUR;
- Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza.

A livello europeo ed internazionale:

- Il Consorzio Internazionale della Ricerca sulle Malattie "*International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)*" - <https://irdirc.org> si pone l'obiettivo di costruire un network, a livello globale, di ricercatori, clinici, pazienti, industrie e finanziatori per creare sinergie, ottimizzare le risorse e quindi accelerare la ricerca scientifica;
- Il progetto europeo "*European Rare Disease Research Coordination and Support Action (ERICA)*" <https://erica-rd.eu/> ha l'obiettivo di stabilire un quadro strutturale a sostegno delle attività di ricerca delle reti europee di riferimento per le malattie rare (ERN);
- Il Programma Congiunto Europeo sulle Malattie Rare "*European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD)*", <https://www.ejprarediseases.org> è mirato a migliorare la ricerca nel campo delle malattie rare;
- L'infrastruttura pan-europea "*European infrastructure for translational medicine (EATRIS)*", <https://eatris.eu/> ha l'obiettivo principale di favorire la traslazione dei risultati della ricerca in prodotti innovativi per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di malattie di particolare rilevanza sanitaria ed economica;
- L'infrastruttura ELIXIR (organizzazione intergovernativa che riunisce risorse provenienti da tutta Europa e include database, strumenti software, materiali di formazione, cloud storage e supercomputer) facilita la condivisione dei dati, lo scambio di competenze e migliori pratiche;
- Il "*Mapi Trust Research*" <https://mapi-trust.org/> promuove la ricerca e l'accesso alle informazioni nel campo di Patient-Reported Outcomes (PROMs);
- Il progetto "*RARE 2030*", sostenuto dalla Commissione Europea e voluto dal Parlamento Europeo, ha il compito di supportare l'elaborazione delle politiche europee sulle malattie rare nel prossimo decennio.
- Horizon Europe - Work Programme 2023-2024 - Health (European Commission Decision C(2022)7550 of 6 December 2022). Nella destinazione 3 "Tackling diseases and reducing disease burden" promuove bandi con la finalità di permettere agli operatori sanitari di affrontare e gestire meglio le malattie (malattie infettive, comprese quelle legate alla povertà e trascurate, malattie non trasmissibili e rare) e di ridurre efficacemente l'onere delle malattie sui pazienti grazie a una migliore comprensione e trattamento delle malattie, a una maggiore efficacia e a una maggiore efficienza e



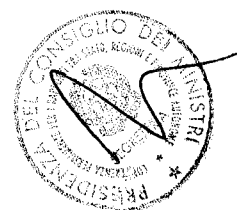
tecnologie sanitarie innovative, una migliore capacità e preparazione a gestire i focolai epidemici e una maggiore sicurezza dei pazienti.

## Obiettivi

1. Ottimizzare l'utilizzo dei fondi disponibili per le malattie rare, attraverso processi di prioritizzazione degli investimenti, al fine di assicurare il più alto livello di qualità e massimizzare l'impatto dei risultati della ricerca;
2. Promuovere la sinergia tra investimenti nella direzione di una partnership pubblico-privata per le malattie rare e l'allargamento della platea dei soggetti pubblici e privati che, in base a criteri di competenza e qualità dell'esperienza già svolta, possano accedere ai bandi nazionali e internazionali tra cui quelli delle azioni indicate nella premessa;
3. Assicurare un monitoraggio costante e granulare delle iniziative e dei progetti attivati per informare le decisioni strategiche di investimento;
4. Censire, supportare e sviluppare le infrastrutture abilitanti alla ricerca sulle malattie rare, a partire da quelle già esistenti;
5. Incentivare la condivisione dei dati di ricerca (sia positivi che negativi) in coerenza con i principi del "Findable, Accessible, Interoperable and Reusable (FAIR)";
6. Creare una rete che incentivi, faciliti e semplifichi il trasferimento tecnologico e il collegamento tra la ricerca, la produzione e la distribuzione del prodotto;
7. Incentivare la partecipazione dei pazienti alla programmazione dei progetti di ricerca aventi finalità terapeutiche;
8. Promuovere progetti di ricerca coinvolgenti pazienti per implementare osservatori continui dell'esperienza del paziente e degli esiti secondo il "Patient Reported Outcome Measures" (PROMs) e il "Patient Reported Experience Measures" (PREMs);
9. Promuovere l'utilizzo dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare per la produzione di molecole da utilizzare in studi clinici indipendenti.

## Azioni

1. Per promuovere il coordinamento e la *governance* della ricerca sulle malattie rare a livello nazionale, in sinergia con l'approccio sviluppato all'interno del Programma nazionale della ricerca sanitaria 2020-2022, il Ministero della Salute, anche in collaborazione con altri attori pubblici e privati di volta in volta individuati ed interagendo regolarmente con il Comitato Tecnico Sanitario:
  - definisce gli indicatori per un monitoraggio granulare dell'investimento complessivo, a livello di paese, in ricerca sulle malattie rare;
  - assicura, sulla base di tali indicatori, un monitoraggio puntuale e dettagliato degli investimenti in essere;
  - facilita la *partnership* pubblico-privata per favorire il coordinamento tra le strategie di investimento di tutti gli attori coinvolti nell'ecosistema della ricerca sulle malattie rare;
  - promuove il trasferimento, qualora possibile, della conoscenza generata nell'ambito delle malattie rare a malattie più comuni (es. accumulo lisosomiale e Parkinson);
  - favorisce la partecipazione dei pazienti, dei rappresentanti dei pazienti e delle Associazioni, fin dalle fasi di ideazione dei bandi e dei progetti di ricerca.
2. In riferimento alle infrastrutture di ricerca è necessario:
  - mappare e mettere in rete le risorse esistenti (strumentali e di competenze) che possono diventare infrastrutture per la ricerca sulle malattie rare;
  - mettere a sistema le esperienze e le competenze disponibili in Italia per la creazione di una comunità di pratica virtuale specializzata nell'offrire supporto agli studi clinici su malattie rare e tumori rari e incrementare il numero di ospedali in grado di ospitare sperimentazioni cliniche per la fase precoci di



sviluppo (fase I), con particolare attenzione ad una distribuzione equilibrata sul territorio nazionale dei centri di sperimentazione per farmaci innovativi;

- disegnare una infrastruttura virtuale che fornisca le competenze regolatorie, Chemistry, Manufacturing, Control (CMC) e di sviluppo pre-clinico necessarie a supportare lo sviluppo di prodotti di terapia avanzata (terapie geniche, cellulari e tissutali);
- definire sistemi di qualità con criteri comuni e standard condivisi a livello internazionale a tutti i registri (di popolazione e/o di ricerca), in particolare a quelli sostenuti da risorse pubbliche (es. criteri per l'accesso al dato, utilizzo dei dati dei singoli pazienti per favorirne l'accesso a terapie sperimentali, condivisione dei dati con il registro nazionale malattie rare, con i registri regionali, con i registri di patologia e con i registri ERN, etc.);
- supportare le esistenti biobanche dedicate alle malattie rare e promuovere la loro integrazione con il Registro Nazionale Malattie Rare, i registri regionali e i registri di patologia per facilitare il collegamento fra dati clinici e campioni biologici;
- promuovere la raccolta del materiale biologico residuo dallo screening neonatale all'interno di biobanche anche per il successivo uso a scopi di ricerca;
- promuovere l'utilizzo dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare, unica officina farmaceutica dello Stato ed Unità produttiva dell'Agenzia Industrie Difesa), in coordinamento con il Comitato Tecnico Malattie Rare (previsto dalla Legge n. 175 del 10 novembre 2021) per la realizzazione di studi clinici indipendenti tramite produzione e allestimento di Kit per la sperimentazione clinica in accordo alle *Good Clinical Practice* (GCP) e *Good Manufacturing Practice* (GMP);

3. In riferimento alla condivisione dei dati è necessario:

- sviluppare e/o acquisire programmi per l'interoperabilità di sistemi informativi, data base e registri;
- fornire, in collaborazione con EJP-RD e altri progetti simili, un supporto ai ricercatori italiani nella "FAIRification" dei dati già in loro possesso;
- prevedere, in futuro, all'interno dei finanziamenti a progetti di ricerca, risorse dedicate alla gestione dei dati ed alla loro condivisione.

1. È necessario dare priorità ai seguenti settori di ricerca:

*Area 1: migliorare la diagnosi attraverso:*

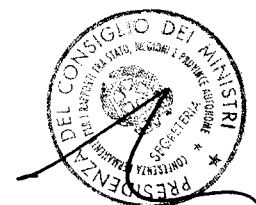
- sviluppo di tecnologia digitale: tecnologia sensoristica per la diagnosi e la presa in carico del paziente, *big data*, intelligenza artificiale, *digital health*;
- valutazione del valore WGS rispetto al WES per la diagnosi e utilizzo di altre tecniche per diagnosi dei pazienti "WES negativi" nell'ambito delle scienze omiche;
- messa a punto e validazione di nuovi test/metodologie per lo screening neonatale.

*Area 2: Sviluppare attività di ricerca di base, applicata e clinica per lo sviluppo di trattamenti in tempi più rapidi e più efficaci:*

- promuovere studi sui meccanismi patogenetici per lo sviluppo di terapie e trattamenti (inclusi approcci di robotica e protesica avanzata, nanomedicina, terapie avanzate, terapie digitali) per malattie orfane;
- consolidare ed estendere l'uso di percorsi accelerati per la sperimentazione di farmaci innovativi promettenti a partire dall'esperienza degli studi su COVID-19;
- promuovere studi sul lo sviluppo di modalità di *delivery* che consentano il superamento delle barriere fisiologiche per raggiungere i distretti corporei difficili e non coperti dagli attuali approcci terapeutici (es. il superamento della barriera emato-encefalica per raggiungere il sistema nervoso centrale, oppure muscolo-scheletrico, etc.);

*Area 3: Sviluppare studi per accompagnare il percorso di vita in mancanza di cura eziologica:*

- ricerca organizzativa che preveda la sperimentazione di modelli innovativi di presa in carico che migliorino la qualità dell'assistenza dei pazienti, con particolare attenzione alla transizione dall'età pediatrica a quella adulta e ai trattamenti riabilitativi;



- ricerca clinica con un approccio olistico/multidisciplinare che integra studi di storia naturale, burden of disease e qualità della vita, nonché definizione e validazione di *PROMs* e *PREMs*;
- impatto organizzativo ed economico di nuovi assetti organizzativi per la presa in carico e la gestione del paziente affetto da malattie rare.

## Strumenti

Il principale strumento per la realizzazione delle azioni sopra descritte saranno i bandi competitivi valutati secondo gli standard della revisione tra pari. Ai sensi del D.L. 31 maggio 2021, n. 77 “*Governance* del Piano nazionale di ripresa e resilienza e prime misure di rafforzamento delle strutture amministrative e di accelerazione e snellimento delle procedure” la valutazione dei progetti potrà essere svolta in collaborazione con enti terzi di comprovata esperienza.

Il sistema dei bandi coprirà sostanzialmente il 100% degli investimenti.

I bandi finanzieranno sia progetti di ricerca con un approccio bottom-up (Ricerca di Base, ricerca preclinica, Ricerca Proof of Concept /de-risking, Ricerca clinica basata su studi di storia naturale e studi interventistici di fase 1 o 1/2) che programmi di ricerca con approccio top-down (Strumenti digitali, Scienze omiche, Barriere fisiologiche, Sanità pubblica, Modelli innovativi di presa in carico, *FAIRification* dei dati esistenti, Supporto all'aggiornamento dei registri, Biobanche, Comunità di pratica virtuale a supporto della ricerca clinica).

## Indicatori

1. Numero di progetti finanziati;
2. Numero di pubblicazioni prodotte dai progetti finanziati;
3. Numero di prodotti derivanti dal trasferimento tecnologico della ricerca finanziata;
4. Numero di farmaci già esistenti che sono autorizzati per nuove indicazioni su malattie rare (repurposing);
5. Numero di nuove malattie oggetto di ricerca non ancora studiate;
6. Numero di nuovi registri attivati in aree di conoscenza non ancora coperte;
7. Incremento del numero di campioni biologici collezionati nel triennio 2022-2024 dalle biobanche e successivamente distribuiti;
8. Numero di sperimentazioni cliniche avviate nel triennio 2022-2024.





# Ministero della Salute

Direzione Generale della Programmazione Sanitaria

## Riordino della Rete Nazionale delle Malattie Rare

### Premessa

Il documento di riordino della Rete Nazionale per le Malattie rare, in attuazione dell'articolo 9 della Legge 175/2021, disciplina i compiti e le funzioni dei Centri Regionali di Coordinamento, dei Centri di Riferimento e dei Centri di Eccellenza che partecipano allo sviluppo delle Reti di Riferimento Europee «ERN». La rete nazionale di assistenza per le persone con malattia rara è composta dall'insieme delle reti regionali e interregionali esistenti e dai loro elementi costituenti che verranno di seguito elencati.

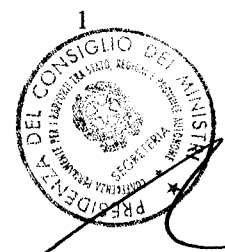
### Centri di Coordinamento regionali o interregionali

I Centri di coordinamento sono individuati dalle Regioni e Province Autonome in base alla propria organizzazione (ad esempio, strutture della Regione, aggregazioni funzionali o articolazioni in capo alla Regione o Provincia stessa, unità operative di aziende sanitarie, altri enti convenzionati, etc.) con prevalenti ruoli di supporto alla programmazione regionale. Essi hanno la finalità di organizzare, monitorare e supportare il funzionamento delle reti di assistenza per malati rari.

### Compiti dei Centri di coordinamento regionali o interregionali

Le Regioni e le Province Autonome, attraverso l'attività dei Centri di coordinamento, e tenuto conto della loro organizzazione complessa come sopra descritta, svolgono i seguenti compiti:

1. definiscono le caratteristiche organizzative comuni dei Centri di riferimento e identificano gli strumenti che facilitino i collegamenti tra i Centri e i percorsi organizzativi, per permettere la continuità assistenziale tra Centri e strutture ospedaliere e territoriali più prossime alla residenza/assistenza della persona con malattia rara;
2. predispongono le istruttorie a supporto delle politiche e della programmazione regionale sul tema delle malattie rare, per esempio: la selezione dei Centri di riferimento e di eccellenza, la valutazione dei trattamenti essenziali, la realizzazione di particolari strutture, funzioni o attività definite dalla regione di interesse per le malattie rare, la definizione di programmi di screening e il previsto raccordo nazionale, la programmazione di meccanismi di integrazione con le altre reti specifiche presenti a livello regionale, etc.;
3. garantiscono la realizzazione del raccordo e l'integrazione con le altre reti (es. tumori rari, trapianti, materno-infantile, cure palliative, cure palliative pediatriche, terapia del dolore, riabilitazione, assistenze domiciliari integrate, etc.) che insistono nello stesso territorio;
4. facilitano il raccordo con le altre reti regionali per le malattie rare;



5. monitorano il funzionamento della rete per le malattie rare e le caratteristiche epidemiologiche delle malattie rare nello specifico contesto regionale e provinciale con particolare attenzione ai percorsi delle persone con malattie ultra-rare;
6. progettano, gestiscono e/o comunque garantiscono il funzionamento dei registri regionali per malattie rare e/o dei sistemi informativi regionali sulle malattie rare, anche attraverso la collaborazione con altre strutture e servizi regionali ed extra-regionali;
7. garantiscono, direttamente o tramite altro servizio specifico deputato, l'attuazione di adeguati flussi informativi sulle malattie rare e l'adempimento dei relativi debiti informativi a livello regionale e nazionale;
8. predispongono e rendono trasparenti i sistemi per la valutazione periodica dell'attività della rete e dei suoi singoli nodi oltre che delle caratteristiche epidemiologiche della distribuzione dei malati rari nel territorio regionale;
9. gestiscono adeguati sistemi di informazione (telefoni, mail, etc.) rivolti ai professionisti, ai pazienti, alle associazioni di utenza e assicurano la tempestiva pubblicazione dell'elenco aggiornato dei Centri di riferimento e di altre informazioni di interesse generale;
10. costituiscono punto di interazione privilegiata con le associazioni d'utenza; partecipano ed eventualmente organizzano eventi o percorsi di formazione in tema di malattie rare.

## **Centri di riferimento per le malattie rare**

---

Sono aggregazioni funzionali dedicate a gruppi di malattie rare composte da una o da più unità operative, che possono insistere all'interno di uno stesso ospedale pubblico o privato convenzionato oppure anche in ospedali diversi o servizi di alta specialità pubblici o privati convenzionati parte di Aziende/Enti Sanitarie/i. Essi hanno una funzione clinica di diagnosi e definizione del piano di presa in carico del paziente.

### **Compiti dei Centri di riferimento**

I compiti dei Centri di riferimento sono i seguenti:

1. predisporre il percorso diagnostico nel caso di sospetta malattia rara, senza oneri per l'assistito (codice di esenzione R99), ivi compresi gli eventuali accertamenti genetici anche dei familiari, qualora necessari per giungere alla diagnosi nel probando, e valutare il profilo del danno strutturale attuale ed evolutivo del soggetto affetto;
2. redigere il certificato di diagnosi di malattia rara, secondo le modalità previste dalla Regione e Provincia di appartenenza e riferito all'elenco delle malattie rare contenuto nell'Allegato 7 del dPCM 12 gennaio 2017, valevole in tutto il territorio nazionale, indispensabile e sufficiente per il rilascio dell'attestato di esenzione da parte dell'ASL di residenza;
3. definire il piano terapeutico assistenziale personalizzato, con durata massima annuale, comprendente i trattamenti e i monitoraggi di cui la persona affetta da una malattia rara necessita, garantendo anche un percorso strutturato nella transizione dall'età pediatrica all'età adulta;
4. effettuare la prescrizione delle prestazioni erogabili in esenzione dalla partecipazione al costo secondo criteri di efficacia e di appropriatezza rispetto alle condizioni cliniche individuali, con riferimento a protocolli, ove esistenti, condivisi con gli altri Centri di riferimento e con il Centro di Coordinamento regionale;
5. alimentare i registri ed i sistemi informativi sulle malattie rare attivati a livello regionale;
6. partecipare alla stesura di definizioni operative e di protocolli, all'individuazione di percorsi assistenziali, all'identificazione dei trattamenti essenziali condivisi con l'intera rete regionale di assistenza;
7. mantenere e garantire i collegamenti con i servizi territoriali attivi vicino al luogo di vita del malato, al fine di permettere la continuità assistenziale e l'effettiva attivazione del piano complessivo di presa in carico, compresa l'assistenza in cure palliative e terapia del dolore;
8. collaborare con il Centro di coordinamento regionale e i punti di ascolto regionali per le malattie rare laddove presenti per mantenere rapporti costanti con le associazioni dei pazienti e per diffondere un'informazione appropriata;



- partecipare ai percorsi formativi pre-laurea e post-laurea dei professionisti sanitari per quanto attiene il tema delle malattie rare e promuovere e collaborare a processi di aggiornamento e formazione continua.

## **Modalità e criteri di selezione dei Centri di riferimento**

I Centri di riferimento sono individuati dalle Regioni e Province Autonome secondo modalità che utilizzano prioritariamente dati oggettivi riguardanti l'attività svolta, le caratteristiche della struttura e del contesto in cui sono inseriti, le linee di programmazione regionale e le caratteristiche specifiche della popolazione servita in relazione alla sua dimensione, alle sue peculiarità epidemiologiche, alla possibile interazione con altre reti regionali. Rivalutazioni periodiche potranno portare alla conferma o alla revoca di tali Centri, così come all'individuazione di altri Centri.

In questo processo si dovrà conciliare la necessità di una concentrazione della casistica con quella di garantire una copertura territoriale il più possibile uniforme. Inoltre si dovrà privilegiare l'identificazione di Centri che garantiscano la presa in carico di un numero significativo di condizioni, piuttosto che determinare una eccessiva frammentazione dei riferimenti. E', infine, auspicabile l'identificazione degli stessi Centri di riferimento per condizioni che entrino in diagnosi differenziale o prevedano l'utilizzo di risorse comuni.

## **Criteri per la valutazione dei Centri di riferimento**

I criteri utilizzati per la valutazione dei Centri di riferimento sono:

- esperienza clinica per gruppo di malattie rare, definita dal numero di casi seguiti (diagnosticati e presi in carico) dal Centro;
- garanzia di continuità assistenziale e di presa in carico globale e multidisciplinare del paziente, in funzione dei bisogni assistenziali correlati alla malattia rara;
- capacità di svolgere ricerca e innovazione assistenziale;
- coinvolgimento in attività di formazione specifiche;
- raccordo con le Associazioni di pazienti attive sul territorio.

## **Centri di eccellenza che partecipano allo sviluppo delle reti di riferimento europee «ERN»**

---

Una selezione dei Centri di riferimento, effettuata in risposta a una specifica call europea e definita in base alla loro maggiore esperienza clinica, competenza specifica e capacità di innovazione e ricerca, certificata a livello regionale e definita da parte del Ministero della Salute, costituisce l'elenco dei Centri candidati a partecipare alle reti europee di riferimento (ERN). Essi sono definitivamente ammessi ad essere membri effettivi delle ERN qualora risultino coerenti con i criteri strutturali, organizzativi e di attività definiti a livello europeo e con gli indicatori predisposti da ciascuna ERN e potenzialmente mutabili nel tempo. Questi Centri assumono la dizione di Centro di eccellenza proprio per queste loro caratteristiche di maggiore qualità e sono costantemente sottoposti ad una rivalutazione del loro ruolo, che può essere nuovamente definito, rinnovato o cessato. I coordinamenti regionali hanno il compito di verificare la partecipazione agli esercizi di monitoraggio periodico effettuati dalle reti ERN.

## **Compiti dei Centri di eccellenza**

I compiti dei Centri di eccellenza, oltre a quelli indicati per tutti i Centri di riferimento, sono i seguenti:

- mettere a disposizione dell'intera rete regionale per le malattie rare le nuove conoscenze acquisite attraverso il lavoro delle ERN;
- facilitare l'accesso alle strutture di consulenza definite dalle ERN per casi di particolare complessità e problematicità clinica.

