A
Allegato alla dgr
n. del

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

Presidenza del Consiglio dei Ministri

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

Accordo, ai sensi degli articoli 2, comma 2, lett. b) e 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 sul documento " Piano nazionale per le malattie rare (PNMR)".

Rep. Atti n. 160/CSR del 16 ottobre 2014

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

Nella odierna seduta del 16 ottobre 2014:

VISTI gli articoli 2, comma 2, lett. b) e 4, comma 1 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che affidano a questa Conferenza il compito di promuovere e sancire accordi tra Governo e Regioni, in attuazione del principio di leale collaborazione, al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere in collaborazione attività di interesse comune;

VISTO il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modificazioni, che 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 l'articolo 5 del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124, 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 18 maggio 2001, n. 279, e successive modificazioni, 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 individua le malattie rare che danno diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie correlate, prevede l'istituzione della Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, l'attivazione del Registro nazionale 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 del Consiglio dei Ministri 29 novembre 2001, recante: "Definizione dei livelli essenziali di assistenza" e successive modificazioni e integrazioni, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale 8 febbraio 2002, n. 33;

VISTO il decreto del Presidente della Repubblica 7 aprile 2006, recante Piano sanitario nazionale 2006-2008, pubblicato nel Supplemento Ordinario della Gazzetta Ufficiale n. 139 del 17 giugno 2006, 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

A
Allegato alla dgr
n. del

REGIONE DEL VENETO
Giunta regionale
DIREZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

ricerca, al miglioramento della qualità della vita, alla realizzazione di programmi di informazione e all'acquisizione di farmaci specifici;

VISTO il proprio Atto, rep. n. 103/CSR del 10 maggio 2007, con il quale è stato sancito accordo sul riconoscimento di Centri di Coordinamento regionali e/o interregionali che favoriscano il lavoro in rete dei Presidi regionali per le malattie rare ed impegna le Regioni ad istituire i Registri regionali o interregionali e ad alimentare il Registro nazionale delle malattie rare;

VISTA il proprio Atto, rep. n.82/CSR del 10 luglio 2014, con il quale è stata espressa intesa concernente il nuovo Patto per la salute per gli anni 2014-2016;

VISTA la lettera pervenuta in data 12 maggio 2014, diramata in data 13 maggio 2014, con la quale il Ministero della salute ha inviato, ai fini del perfezionamento di un apposito accordo in Conferenza Stato-Regioni, il documento indicato in oggetto;

RILEVATO che, nel corso della riunione tecnica, svoltasi in data 20 maggio 2014, la Regione Veneto, Coordinatrice interregionale in sanità, ha consegnato un documento contenente talune osservazioni alla seconda parte del testo in esame che, con nota del 22 maggio 2014, è stato diramato alle Amministrazioni interessate;

VISTA la nota in data 6 agosto 2014, diramata in data 19 agosto 2014, con la quale la Regione Veneto, Coordinatrice della Commissione salute, ha trasmesso la versione del documento in oggetto che recepisce le citate osservazioni delle Regioni e delle Province autonome, previamente concordate con il Ministero della salute e con l'AIFA;

VISTA la lettera in data 1 ottobre 2014, diramata in data 8 ottobre 2014, con la quale il Ministero dell'economia e delle finanze ha trasmesso un documento di osservazioni in merito al documento di cui trattasi;

VISTA la lettera del 9 ottobre 2014, diramata in data 10 ottobre 2014, con la quale il Ministero della salute ha inviato la versione definitiva della proposta di accordo indicata in oggetto, che recepisce le predette osservazioni del Ministero dell'economia e delle finanze;

VISTA la nota in data 15 ottobre 2014, con la quale la Regione Veneto, Coordinatrice interregionale in sanità, ha comunicato l'assenso tecnico sul provvedimento in parola;

ACQUISITO nel corso dell'odierna seduta l'assenso del Governo e dei Presidenti delle Regioni e delle Province autonome di Trento e di Bolzano;

SANCISCE ACCORDO

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, ai sensi degli articoli 2, comma 2, lett. b) e 4, comma 1 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, nei seguenti termini:

Considerati:

REGIONE DEL VENETO
giunta regionale
SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

- 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 MR con gli obiettivi di migliorare le conoscenze scientifiche sulle MR e creare una rete europea d'informazione per i pazienti e le loro famiglie, formare ed aggiornare gli operatori sanitari per migliorare la diagnosi precoce, rafforzare la collaborazione internazionale tra le organizzazioni di volontariato e quelle professionali impegnate nell'assistenza e sostenere il monitoraggio delle MR negli Stati Membri;
- 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 MR, con particolare riguardo al miglioramento dell'informazione sulla diagnosi, lo screening, il trattamento e la cura delle MR, alla promozione di reti di centri esperti per la diagnosi e cura delle MR, 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 MR, 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 MR;
- la Raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea dell'8 giugno 2009 che ha invitato gli Stati Membri ad elaborare e adottare, preferibilmente entro il 2013, nel quadro dei propri sistemi sanitari e sociali, piani e strategie nazionali per le MR, al fine di assicurare che le MR siano adeguatamente codificate e rintracciabili in tutti i sistemi informativi sanitari, incentivare la ricerca sulle MR, 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 MR, garantire, in collaborazione con la Commissione, avvalendosi di adeguati meccanismi di finanziamento e cooperazione, la sostenibilità a lungo termine delle infrastrutture create nel campo dell'informazione, della ricerca e dell'assistenza per le MR;
- la Decisione della CE n. 2009/872/EC, 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 CE nell'elaborazione e nell'attuazione delle azioni comunitarie nel settore delle MR, in collaborazione con gli Stati Membri, le autorità europee competenti in materia di ricerca e sanità pubblica e gli altri soggetti che operano nel settore;
- 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 MR;
- 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;

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

REGIONE DEL VENETO
giunta regionale
SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

- le "*Recommendations on Rare diseases european reference networks (RD ERNS). European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD)*" del 31 gennaio 2013.
- il decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 38, con il quale è stata recepita la Direttiva 2011/24/EU in materia di assistenza sanitaria transfrontaliera, sono stabiliti gli ambiti di applicazione della stessa Direttiva ed istituito il punto di contatto nazionale;
- la Decisione delegata della Commissione (2014/286/UE), 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 (2014/287/UE) 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 con malattie rare, anche attraverso l'ottimizzazione delle risorse disponibili;
- ridurre il peso della malattia sulla singola persona e sul contesto sociale;
- rendere più efficaci ed efficienti i 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 processo diagnostico-terapeutico;
- affermare la necessità di una progressiva transizione verso un modello di sistema integrato, secondo un disegno di rete "multicentrica", che valorizzi sia il ruolo specialistico, sia tutti gli attori della assistenza primaria;
- individuare gli ambiti da implementare e le iniziative da adottare nei settori della ricerca, della formazione e dell'informazione;
- promuovere le attività di monitoraggio, potenziando le azioni del registro nazionale e dei registri regionali;

SI CONVIENE

di approvare il "Piano nazionale per le malattie rare" che, Allegato sub A al presente atto, ne costituisce parte integrante. Le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano si impegnano recepire il documento con propri provvedimenti e a dare attuazione ai suoi contenuti nei rispettivi ambiti territoriali, ferma restando la loro autonomia nell'adottare le soluzioni organizzative più idonee in relazione alle esigenze della propria programmazione.

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

Presidenza del Consiglio dei Ministri

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

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

All'attuazione del presente Accordo si provvede nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica. Nessun compenso, indennità, gettone di presenza o rimborso spese è previsto per i componenti del Comitato nazionale di cui al Capitolo 3 del Piano.

IL SEGRETARIO
Antonio Naddeo

IL PRESIDENTE
Maria Carmela Lanzetta

A

Allegato alla dgr

n. del

REGIONE DEL VENETO
giunta regionale
SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

PIANO NAZIONALE MALATTIE RARE 2013-2016

COPIA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

PAG. 6

REGIONE DEL VENETO giunta regionale
PROGRAMMAZIONE SANITARIA

Allegato A alla dgr

n. del

INDICE

PREMESSA 4
1. Contesto Europeo 5
1.1 Normativa di riferimento 5
1.2 I Centri di expertise (CE) e le European reference networks (ERNs) 7
1.2.1. Criteri di designazione e valutazione dei centri di "expertise" e delle reti di riferimento europee 7
1.2.2 Indicazioni sull'istituzione di *European Reference Networks* (ERNs) 8
1. 3. Assistenza transfrontaliera 8
2. Contesto nazionale 10
2.1. Premessa 10
2.2. Livelli Essenziali di Assistenza 10
2.3. Organizzazione 11
2.3.1 Rete Nazionale delle Malattie Rare 11
2.3.2 Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio: il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), i Registri regionali ed interregionali e il flusso informativo 13
2.3.3 Strumenti di coordinamento: il Tavolo congiunto presso la Segreteria della Conferenza Stato-Regioni e il Tavolo interregionale 14
2.3.4. Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) 15
2.3.5 Codifica 15
2.3.6. Registri di patologia e biobanche 16
2.4 Percorso diagnostico e assistenziale 17
2.5 Strumenti per l'innovazione terapeutica: farmaci (orfani) e legge n. 648/1996 19
2.5.1 Contesto normativo europeo 19
2.5.2 Norme per l'erogazione dei farmaci orfani e innovativi nell'ambito del SSN in Italia 20
2.5.3 Altri trattamenti per le persone con malattia rara 22
2.6 Le Associazioni 22
2.7. Ricerca 24
2.7.1. La ricerca in ambito europeo 25
2.7.2. La ricerca in ambito nazionale 25
2.8 Formazione 26
2.9. Informazione 27
2.9.1. Fonti di informazioni europee 27

CONSIGLIO DEI MINISTRI

PAG. 7

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

2.9.2 Fonti di informazioni italiane 28
2.10. Prevenzione 30
2.10.1. Prevenzione primaria 30
2.10.2. Prevenzione secondaria e diagnosi precoce 31
2.10.3 Diagnosi prenatale 32
3. Obiettivi del piano, le azioni e il monitoraggio 34
3.1 Rete 34
3.2 Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio: Registro Nazionale Malattie Rare, Registri regionali, interregionali e flusso informativo 35
3.3 Nomenclatura e codifica 36
3.4 Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale 36
3.5 Associazioni/Empowerment 37
3.6. Ricerca 38
3.7. Formazione 39
3.7.1 Professionisti 39
3.7.2 Pazienti, *caregiver*, familiari, volontari 39
3.8 Informazione 40
3.9 Prevenzione 40
3.9.1 Prevenzione primaria 40
3.9.2 Prevenzione secondaria 41
3.9.3 Diagnosi prenatale 41
3.10 Farmaci 42
3.11 Sostenibilità economica 42

CONSIGLIO REGIONALE DEL VENETO

A
Allegato alla dgr
n. del

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

PREMESSA

Secondo una definizione adottata in ambito comunitario, le malattie rare (MR), hanno una prevalenza nella popolazione inferiore a 5 casi ogni 10.000 abitanti. Si tratta di patologie eterogenee, accomunate da problematiche assistenziali simili, che necessitano di essere affrontate globalmente e che richiedono una particolare e specifica tutela, per le difficoltà diagnostiche, la gravità clinica, il decorso cronico, gli esiti invalidanti e l'onerosità del trattamento.
Le MR costituiscono un problema di sanità pubblica per l'impatto numerico sulla popolazione. Secondo una stima dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) rappresentano il 10% delle patologie umane note. Si stima che il 6-8% della popolazione europea, complessivamente 27-36 milioni di cittadini, sia affetto da una MR. L'OMS ha calcolato l'esistenza di circa 6.000 entità nosologiche, ma si tratta probabilmente di una stima riduttiva e, di fatto, l'Unione Europea (UE) calcola il loro numero in circa 8.000, compresi i sinonimi. Nel 2012 sono circa 6000 le entità nosologiche codificate da Orphanet, di cui la metà correlabili all'elenco delle MR già previsto dal dm n. 279/2001. Se si escludono i tumori rari, che non sono stati inseriti nell'elenco, la maggior parte delle restanti forme sono a bassissima frequenza. Stime attendibili di prevalenza del complesso dei malati rari riferibili all'elenco di malattie indicato del DM 279/2001 portano a ritenere che ci siano 5 malati rari ogni 1000 residenti e, tra questi, 1 su 10 sarebbero nuovi casi (incidenti). Si può quindi stimare che la prevalenza dei malati rari complessivamente considerati sia dal 50 al 100% superiore a quella stimata per il solo elenco del dm n. 279/2001, cioè da 7,5 a 10 per 1000 residenti. In base a queste stime in Italia ci sarebbero dai 450.000 ai 600.000 malati rari, di cui solo 300.000 presentati forme comprese nell'attuale elenco allegato al dm n.279/2001.
Queste discrepanze tra le stime sono giustificate dal fatto che l'effettiva numerosità delle MR varia in funzione dell'affinamento degli strumenti diagnostici e dell'evoluzione delle classificazioni in uso. In particolare, le analisi genetiche hanno dimostrato l'eterogeneità di molte malattie, per cui condizioni di per sé non rare, se considerate solo a livello del loro meccanismo molecolare, potrebbero rientrare nel novero della rarità (ad es. la forma più comune di sordità genetica interessa circa una persona ogni 10.000). I test genetici stanno perciò producendo una parcellizzazione di molte malattie, ricollocando molte di esse, clinicamente non rare, nella categoria delle MR. Per queste ragioni, il problema delle MR deve essere valutato facendo riferimento anche ai loro aspetti clinici e funzionali.
Molte MR sono complesse, gravi, degenerative, cronicamente invalidanti; circa un terzo di esse riduce le attese di vita a meno di 5 anni, mentre molte altre non incidono significativamente sulla durata della vita, se vengono diagnosticate in tempo e trattate appropriatamente; altre condizioni, infine, permettono di svolgere una vita qualitativamente normale, anche in assenza di trattamento.
Le MR possono colpire le abilità fisiche e/o mentali, le capacità sensoriali e comportamentali. Le disabilità ad esse correlate limitano le opportunità educative, professionali e sociali e, indirettamente, possono essere causa di discriminazione.
Il ritardo nella diagnosi delle MR dipende da vari fattori, tra cui la mancanza di conoscenze adeguate da parte dei medici spesso collegata alla estrema rarità della malattia, la presenza di segni clinici individualmente non diagnostici, l'assenza o la limitata disponibilità di test diagnostici, la frammentazione degli interventi, l'inadeguatezza dei sistemi sanitari. Ne consegue che molti malati rari non riescono ad ottenere un inquadramento della loro patologia nel corso di tutta la loro vita.
Inoltre, l'eziologia di almeno la metà delle MR purtroppo resta ancora sconosciuta. Questi problemi, uniti anche alla difficoltà, da parte dei clinici, di comunicare la diagnosi di malattie gravi o infauste, si riflettono sul ritardo nella presa in carico e sulla sua efficacia e spesso le persone affette ricorrono a trattamenti non appropriati.
La frequente mancanza di terapie eziologiche efficaci non implica l'impossibilità di trattare le persone affette da MR. Infatti sono numerosi i trattamenti sintomatici, di supporto, riabilitativi, educativi, sostitutivi o supplementativi di funzioni, palliativi, comprese alcune prestazioni attualmente non erogate dal Servizio sanitario nazionale (SSN), che possono cambiare notevolmente il decorso clinico e l'attesa di vita, il grado di autonomia e la qualità della vita delle persone affette e dei loro familiari. L'accesso a questi trattamenti già disponibili e i loro aspetti innovativi costituiscono elementi chiave nelle politiche per l'assistenza ai malati rari.

CONSIGLIO DEI MINISTRI

A

Allegato alla dgr

n. del

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

1. Contesto Europeo

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

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

1.1 Normativa di riferimento

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

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

a) 1999 - Decisione N. 1295/1999/CE del 29 aprile 1999 del Parlamento europeo e del Consiglio, che ha adottato un programma di azione comunitaria 1999-2003 sulle MR con gli obiettivi di:
   - migliorare le conoscenze scientifiche sulle MR e creare una rete europea d'informazione per i pazienti e le loro famiglie;
   - formare ed aggiornare gli operatori sanitari, per migliorare la diagnosi precoce;
   - rafforzare la collaborazione internazionale tra le organizzazioni di volontariato e quelle professionali impegnate nell'assistenza;
   - sostenere il monitoraggio delle MR negli Stati Membri.
b) 2000 - Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio concernente i medicinali orfani (CE N. 141/2000). Il regolamento ha istituito una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano, offrendo incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani così qualificati. L'art. 4 del regolamento ha istituito, in seno alla *European Medicines Agency* (EMA www.ema.europa.eu), il Comitato per i Medicinali Orfani - *Committee on Orphan Medicinal Products* (COMP).
c) 2003-2008 - Primo Programma Comunitario 2003-2008: ha richiamato il valore aggiunto delle organizzazioni dei pazienti con MR, nel creare e nel condividere le conoscenze nei diversi ambiti delle MR.
d) 2004 - Decisione della Commissione 2004/192/EC del 25 febbraio 2004 su *Community action in the field of public health 2003-2008:* ha istituito la *Rare Diseases Task Force* (RDTF) presso la Direzione generale salute e consumatori dell'Unione Europea (*EU - DG Health and Consumer*). La RDTF, formata da esperti dei diversi Stati Membri, dai

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

rappresentanti dell'EMA e delle Associazioni dei pazienti, dai responsabili dei progetti di ricerca e sanità pubblica sulle MR finanziati dalla CE, aveva il compito di assistere la Commissione europea (CE) nella promozione delle migliori strategie per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle MR, riconoscendo il valore aggiunto proveniente dal coordinamento delle azioni su scala europea. Gli obiettivi specifici comprendevano il miglioramento dell'informazione sulla diagnosi, lo screening, il trattamento e la cura delle MR; la promozione di reti di centri esperti per la diagnosi e cura delle MR; la promozione della sorveglianza e della disponibilità di dati epidemiologici di elevata qualità e confrontabili a livello europeo; la promozione dello sviluppo di sistemi di classificazione e codifica internazionale delle MR, anche in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e la promozione della diffusione di buone pratiche cliniche per migliorare la qualità della vita delle persone con MR.

e) 2008-2013 - Secondo programma di azione comunitaria sulle MR 2008-2013: ha individuato, tra le principali linee di azione, lo scambio di informazioni mediante le reti esistenti sulle MR e lo sviluppo di strategie per migliorare la cooperazione transnazionale ed il coordinamento delle attività a livello europeo.
f) 2008 - Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle Regioni "Le malattie rare: una sfida per l'Europa", 11 novembre 2008: ha delineato la strategia comunitaria di supporto agli Stati Membri nella diagnosi, nel trattamento e nella cura dei cittadini europei affetti dalle MR, sviluppandola su tre aree principali: miglioramento del riconoscimento e della visibilità delle MR; sostegno ai piani o alle strategie nazionali per le MR nei Paesi membri; rafforzamento della cooperazione e del coordinamento per le MR a livello europeo.
g) 2009 - Raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea, 8 giugno 2009: ha invitato gli Stati Membri ad elaborare e adottare, nel quadro dei propri sistemi sanitari e sociali, piani e strategie nazionali per le MR, preferibilmente entro il 2013, sulla base degli orientamenti e delle raccomandazioni elaborati dal progetto europeo EUROPLAN; assicurare che le MR siano adeguatamente codificate e rintracciabili in tutti i sistemi informativi sanitari, nel rispetto delle procedure nazionali, incoraggiando un loro adeguato riconoscimento nei sistemi di assistenza e rimborso nazionali basati *sull'International classification of diseases* (ICD); incentivare la ricerca sulle MR e promuovere la partecipazione dei ricercatori ai progetti di ricerca sulle MR finanziati a vario livello, compreso quello comunitario; individuare centri esperti nel proprio territorio nazionale entro la fine del 2013 e valutare la possibilità di promuoverne la creazione; promuovere la partecipazione di tali centri alle reti europee; sostenere la condivisione, a livello europeo, delle migliori pratiche di diagnosi e assistenza medica, la formazione degli operatori, lo sviluppo di orientamenti europei sui test diagnostici e di screening; consultare i pazienti sulle politiche nel settore delle MR, facilitare l'accesso dei pazienti alle informazioni aggiornate; promuovere le attività svolte dalle organizzazioni dei pazienti, compresa la sensibilizzazione, la formazione, lo scambio di informazioni e le migliori pratiche, la costruzione di reti e il coinvolgimento dei pazienti maggiormente isolati; garantire, in collaborazione con la Commissione, avvalendosi di adeguati meccanismi di finanziamento e cooperazione, la sostenibilità a lungo termine delle infrastrutture create nel campo dell'informazione, della ricerca e dell'assistenza per le MR.
h) 2010 - Decisione della CE n. 2009/872/EC, 30 novembre 2009: Istituzione del Comitato europeo di esperti sulle malattie rare, *European Union Committee of Experts on Rare Diseases* (EUCERD- http://www.eucerd.eu), in sostituzione della RDTF. Il Comitato ha l'obiettivo di coadiuvare la CE nell'elaborazione e nell'attuazione delle azioni comunitarie nel settore delle MR, in collaborazione con gli Stati Membri, le autorità europee competenti in materia di ricerca e sanità pubblica e gli altri soggetti che operano nel settore.
i) 2014 - Decisione delegata della Commissione (2014/286/UE) 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 http://ec.europa.eu/health/ern/docs/ern_delegateddecision_20140310_it.pdf

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

j) 2014 - Decisione di esecuzione della Commissione (2014/287/UE) che stabilisce criteri per l'istituzione e la valutazione delle reti di riferimento europee e dei loro membri e per agevolare lo scambio di informazioni e competenze in relazione all'istituzione e alla valutazione di tali reti http://ec.europa.eu/health/ern/docs/ern_implementingdecision_20140310_it.pdf

1.2 I Centri di expertise (CE) e le European reference networks (ERNs)

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

Il Comitato EUCERD ha emesso diverse raccomandazioni sui Centri di expertise, sulla costituzione delle reti di riferimento europee, sui registri, sugli indicatori per i piani nazionali e sul valore aggiunto dei farmaci orfani.

In materia di costituzione di reti e di individuazione delle strutture che ne fanno parte, i documenti fondamentali sono le *Recommendations on Quality Criteria for Centres of Expertise for Rare Diseases in Member States* del 24 ottobre 2011 e le *Recommendations on Rare diseases european reference networks (RD ERNS)* del 31 gennaio 2013.

Secondo le Raccomandazioni del 2011, i Centri di *expertise* per le MR sono individuati dagli Stati Membri quali strutture "esperte" per la diagnosi e cura di pazienti con MR in una definita area geografica, preferibilmente nazionale e, laddove necessario, internazionale. Essi includono o coordinano competenze multidisciplinari, contribuiscono a elaborare protocolli diagnostico-terapeutici, linee guida e buone pratiche cliniche e sono collegati con i laboratori specializzati e con le altre strutture (es. riabilitative), partecipano ad attività di ricerca scientifica, contribuiscono alla formazione dei medici, dei paramedici e dei professionisti non medici, forniscono informazioni e collaborano con le associazioni dei pazienti. Sono collegati con altri Centri di *expertise* nazionali ed europei.

Tali raccomandazioni sono state recepite dalle Decisioni della Commissione (2014/286/UE e 2014/287/UE) del 10 marzo 2014 in materia di reti di riferimento europee.

1.2.1. Criteri di designazione e valutazione dei centri di "expertise" e delle reti di riferimento europee

Con i documenti dell'EUCERD e con gli atti della Commissione, l'Europa fornisce indicazioni sulla selezione dei Centri di *expertise*, suggerendo alcuni criteri prioritari, definiti anche in base alle raccomandazioni formulate dalle Associazioni dei pazienti nell'ambito del progetto EUROPLAN:

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

PRESIDENZA CONSIGLIO DEI MINISTRI

A
Allegato alla dgr
n. del

1.2.2 Indicazioni sull'istituzione di *European Reference Networks* (ERNs)

La costituzione delle Reti europee di riferimento *European Reference Networks* (ERNs) per malattie o gruppi seguirà la designazione dei centri esperti a livello nazionale, individuati dagli Stati Membri secondo i criteri già citati, in base alle specifiche situazioni dei diversi Paesi/Regioni.

Le ERNs saranno costituite preferibilmente da servizi e strutture, anziché da gruppi di esperti (*EUCERD Recommendations to the European Commission and the Member States on European Reference Networks for Rare Diseases* - 31 gennaio 2013).

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

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

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

I documenti di implementazione della Direttiva 2011/24/EU, esposta nel successivo paragrafo, prevedono l'istituzione di un organismo di valutazione della rispondenza ai criteri definiti delle reti che saranno proposte dagli Stati membri; la valutazione della qualità riguarderà anche le *performance* della singola rete ed il mantenimento dei requisiti nel tempo, con una valutazione triennale. Le reti già istituite potranno aggregare strutture che si proporranno successivamente, sia come strutture associate, sia in qualità di strutture collaboratrici.

1. 3. Assistenza transfrontaliera

Il 9 marzo 2011 è stata formalmente adottata dal Parlamento europeo e dal Consiglio d'Europa la Direttiva 2011/24/EU in materia di assistenza sanitaria transfrontaliera, che fa chiarezza sui diritti dei cittadini e sulla possibilità di recarsi per cure presso altri Stati Membri. Dall'applicazione di tale direttiva, tuttavia, non dovrebbe derivare un incoraggiamento ai pazienti a ricevere le cure al di fuori dal loro Stato di affiliazione oltre il necessario.

Gli Stati Membri erano tenuti ad adottare le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie per conformarsi alla direttiva, entro il 25 ottobre 2013. La Direttiva, che nasce dall'esigenza della UE di armonizzare i dettami della Corte Europea di Giustizia sui diritti dei cittadini a farsi curare in un altro Stato membro dell'UE, nel pieno rispetto delle autonomie organizzative dei singoli Stati e delle competenze nazionali in tema di prestazioni sanitarie, chiarisce le responsabilità in materia di qualità e di sicurezza dell'assistenza nel caso in cui più Paesi siano coinvolti e mira a rafforzare la collaborazione tra gli Stati Membri in diversi settori, tra cui la definizione dei centri di riferimento per le cure e i trattamenti specializzati.[1]

[1] Gli Stati Membri sono tenuti a istituire uno o più punti di contatto nazionali, che cooperino strettamente tra loro e con la CE, facilitino lo scambio di informazioni e forniscano ai pazienti tutte le informazioni utili a compiere una scelta informata.

Le indicazioni contenute nella Direttiva, volte ad agevolare l'accesso a un'assistenza sanitaria transfrontaliera sicura e di qualità e a promuovere la cooperazione tra gli Stati membri, sono emanate, secondo quanto esplicitamente enunciato dalla stessa Direttiva, "nel pieno rispetto delle competenze nazionali relative all'organizzazione e alla prestazione dell'assistenza sanitaria."

Quando l'assistenza sanitaria in questione è compresa tra le prestazioni alle quali il cittadino ha diritto nello Stato membro di affiliazione, i costi delle cure sanitarie che il paziente riceve presso un altro paese della UE sono sostenute dal Paese di affiliazione sotto forma di rimborso al cittadino fino al costo che il Paese di affiliazione avrebbe sostenuto; gli Stati Membri possono introdurre procedure di autorizzazione preventiva dei ricoveri ospedalieri o delle prestazioni che richiedano l'utilizzo di infrastrutture sanitarie o di apparecchiature altamente specializzate e costose, quando

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

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

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

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

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

La Direttiva è stata recepita nel nostro Paese con il decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 38, che definisce gli ambiti di applicazione della norma europea nello Stato italiano ed istituisce il punto di contatto nazionale per l'assistenza sanitaria transfrontaliera presso il Ministero della salute, fatta salva la facoltà delle regioni e delle province autonome di istituire propri punti di contatto regionali per agevolare la trasmissione delle informazioni al Punto di contatto nazionale.

---

sussistano esigenze di pianificazione riguardanti l'obiettivo di assicurare, nel territorio dello Stato membro interessato, la possibilità di un accesso sufficiente e permanente ad una gamma equilibrata di cure di elevata qualità, o la volontà di garantire il controllo dei costi e di evitare, per quanto possibile, ogni spreco di risorse finanziarie, tecniche e umane. L'autorizzazione preventiva può essere richiesta, inoltre, per l'assistenza che comporti un rischio particolare per il paziente o per la popolazione, oppure sia fornita da un prestatore di assistenza sanitaria che susciti gravi e specifiche preoccupazioni rispetto alla qualità o alla sicurezza dell'assistenza.

Lo Stato membro di affiliazione può decidere di rimborsare altri costi afferenti, come le spese di alloggio e di viaggio, o i costi supplementari eventualmente sostenuti a causa di una o più disabilità, da un paziente che riceve assistenza sanitaria in un altro Stato membro, conformemente alla legislazione nazionale e a condizione che tali costi siano documentati. Il decreto legislativo n. 38 del 2014 attribuisce al Ministero della salute il compito di individuare, con proprio decreto, d'intesa con la Conferenza Stato-Regioni, le specifiche prestazioni da sottoporre ad autorizzazione, fatta salva la possibilità per le regioni e le province autonome di individuare ulteriori prestazioni, nel rispetto delle condizioni e dei principi stabiliti dallo stesso decreto, pubblicandole tempestivamente sui siti web e comunicandole al Punto di Contatto Nazionale. L'articolo 10 definisce la procedura per la richiesta ed il rilascio dell'autorizzazione.

L'autorizzazione può essere negata quando vi sia il rischio di scarsa sicurezza per il paziente, quando vi siano ragionevoli dubbi in merito al rispetto degli standard di qualità e sicurezza e all'aderenza a linee-guida validate. La direttiva non si applica ai servizi di assistenza a lungo termine prestati dai servizi di assistenza domiciliare o dagli istituti di residenza assistita e dalle residenze per anziani.

A

Allegato alla dgr

n. del

2. CONTESTO NAZIONALE

2.1. Premessa

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

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

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

L'assistenza alle persone affette da MR è finanziata principalmente attraverso le risorse ordinariamente destinate al Ssn e ripartite annualmente tra le Regioni, con un livello di spesa variabile tra le Regioni anche in relazione alla rispettiva disponibilità di bilancio.

Per un triennio, a partire dal 2007 sono state destinate specifiche risorse alle attività di programmazione e di organizzazione dell'assistenza per questo settore. Infatti, al fine di rimuovere gli squilibri sanitari tra le varie realtà regionali, la legge finanziaria n. 296/2006 ha inserito le MR tra le materie oggetto del cofinanziamento dei progetti regionali attuativi del Piano sanitario nazionale (PSN), riservando loro una quota di 30 milioni di euro da assegnare alle Regioni con decreto del Ministro della salute, previa intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano. Una quota del fondo di cui sopra, pari a 2,5 milioni di euro per il medesimo triennio 2007-2009, è stata riservata dalla stessa legge finanziaria ad iniziative nazionali realizzate dal Ministero della salute ed è stata destinata all'ISS. Il decreto ministeriale 28 febbraio 2009 ha definito la ripartizione alle Regioni del fondo per l'anno 2007; per tale annualità, le Regioni hanno condiviso un unico progetto e la ripartizione è stata effettuata su base capitaria. Per gli anni 2008 e 2009, sono state rispettivamente assegnate le somme di 4.482.008 e di 4.984.727 di euro alle Regioni che hanno presentato progetti sulle MR.

Per gli anni 2010-2012, una quota non aggiuntiva (20 milioni di euro/anno) del Fondo sanitario nazionale (FSN), ripartito tra le Regioni secondo i criteri fissati da un Accordo sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano, è stata vincolata alla realizzazione di obiettivi di PSN finalizzati all'area delle malattie rare.

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

2.2. Livelli Essenziali di Assistenza

Le attività, i servizi e le prestazioni destinate alle persone affette dalle MR sono parte integrante dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) che il SSN è tenuto a garantire ai propri assistiti, in relazione alle condizioni cliniche individuali e per tutte le patologie.

I LEA sono forniti a tutti i cittadini attraverso i sistemi regionali, nel rispetto dei criteri di efficacia, qualità ed appropriatezza delle cure, nonché dei principi etici di equità, universalità di accesso e solidarietà. Il SSN deve assicurare, in tutti i settori dell'assistenza, standard quantitativi e, soprattutto, qualitativi nell'erogazione dei servizi e delle prestazioni, in particolare per quanto riguarda gli strumenti del governo clinico, la dotazione di personale e di tecnologie, l'accessibilità e i tempi di attesa, nel rispetto del principio della sostenibilità.

La scelta tra le diverse modalità di organizzazione dell'offerta e tra le diverse tipologie di attività deve privilegiare gli interventi che, a parità di risultato, garantiscono un uso ottimale delle risorse.

REGIONE DEL VENETO
giunta regionale
SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

Il provvedimento che definisce i LEA è il d.P.C.M. 29 novembre 2001, che richiama e conferma il dm 18 maggio 2001, n. 279 "Regolamento di istituzione delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124". Al decreto ministeriale è allegato l'elenco delle MR per le quali è prevista l'esenzione, individuate in base ai criteri indicati dalla normativa: limite di prevalenza <5/10.000 abitanti, stabilito a livello europeo come criterio di rarità, gravità clinica, grado di invalidità e onerosità della quota di partecipazione derivante dal costo dell'intervento assistenziale.

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

La riconduzione della disciplina delle MR ai LEA implica che lo strumento giuridico e la procedura per l'aggiornamento siano quelli definiti dalla legge per la modifica dei livelli essenziali, ovvero un decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri, di concerto con il Ministro dell'economia e finanze, d'intesa con la Conferenza Stato-Regioni. In occasione dell'aggiornamento dei Livelli essenziali di assistenza dovrà essere dedicata particolare attenzione alle necessità assistenziali delle persone affette da malattie rare per la salvaguardia del principio di equità tra i cittadini e per assicurare una maggior omogeneità nella disponibilità di trattamenti tra le diverse Regioni.

Al momento, i tumori rari sono in gran parte esclusi dall'elenco delle malattia rare allegato al decreto ministeriale n.279/2001: tuttavia è necessario rivalutare tale situazione anche alla luce dei risultati delle sperimentazioni in corso, al fine di integrare modelli organizzativi e processi assistenziali tra le reti esistenti, in analogia a quanto avviene negli altri paesi europei.

2.3. Organizzazione

2.3.1 Rete Nazionale delle Malattie Rare

Il disegno generale della rete nazionale assistenziale dedicata alle MR (279/2001) resta un punto di forza del sistema.

Il decreto ministeriale n. 279 del 2001 ha avuto il merito di introdurre nell'ordinamento sanitario principi a tutela delle persone con malattia rara del tutto innovativi anche nel contesto europeo di quegli anni:

1. richiamare l'attenzione sulla necessità di creare una rete di assistenza e di presa in carico del malato raro;
2. riconoscere diritti e benefici specifici alle persone con malattie rare;
3. attribuire alle Regioni, il compito di individuare con atti normativi i presidi della Rete dove i malati rari possano trovare specifica competenza diagnostica e di trattamento;
4. prevedere un sistema nazionale e locale di monitoraggio.

A partire dalla fine del 2001 quindi sono state programmate e implementate dalle Regioni reti regionali per l'assistenza ai malati rari, in base a metodologie diverse pur nel rispetto dei criteri indicati dal DM 279. Tali reti, che nel corso degli anni hanno subito rimaneggiamenti e riorganizzazioni, si sono progressivamente estese in tutto il territorio nazionale fino a costituire attualmente la Rete nazionale per le malattie rare (Accordo Stato-Regioni 2007).

La rete delle MR è costituita da tutte le strutture e i servizi dei sistemi regionali, che concorrono, in maniera integrata e ciascuno in relazione alle specifiche competenze e funzioni, a

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

sviluppare azioni di prevenzione, implementare le azioni di sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e al trattamento e promuovere l'informazione e la formazione.

Il modello desiderato, coerente con lo spirito e con i principi fondativi del Servizio sanitario nazionale, di cui la rete nazionale delle MR è parte integrante, è volto a garantire l'espletamento di funzioni altamente specialistiche e derivanti da competenze specifiche e, allo stesso modo, di funzioni assistenziali generali diffuse nel territorio. L'organizzazione auspicata si fonda sulla gestione, coordinata a un livello regionale e interregionale, delle risposte alle specifiche necessità dei pazienti da parte delle singole strutture.

Nodi principali della Rete nazionale delle MR sono i Presidi accreditati, preferibilmente ospedalieri, appositamente individuati dalle Regioni tra quelli in possesso di documentata esperienza nella diagnosi e nella cura di specifiche MR o di gruppi di MR, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ad esempio per la gestione delle emergenze e per la diagnosi biochimica, genetica e molecolare (art. 2, comma 2, d.m. n. 279/2001). La dotazione di supporto può essere garantita anche mediante il collegamento funzionale tra le strutture e/o i servizi, come è il caso dei centri di Genetica medica, parte integrante della rete delle MR. I Presidi della rete sono collegati, in modo diversificato in base alle differenti organizzazioni sanitarie regionali, ai servizi ospedalieri e territoriali più prossimi ai luoghi di residenza dei malati. Questi collegamenti, pur sperimentati come strategici per l'effettiva presa in carico per le persone con malattia rara, soffrono attualmente di una difformità di realizzazione e risultano ancora carenti in molte aree territoriali. I Presidi compresi nella rete operano secondo protocolli clinici concordati e collaborano con i servizi territoriali e i medici di famiglia per la presa in carico e la gestione del trattamento. I Presidi della rete dovranno rispettare i nuovi requisiti previsti dalle raccomandazioni dell'Unione Europea, in modo tale da poter svolgere l'azione di centri di expertise e candidarsi a partecipare alle ERN.

In relazione a quanto sta avvenendo a livello europeo e all'esperienza già maturata in Italia, la revisione delle reti regionali dovrà tendere ad individuare centri di competenza con le caratteristiche di unità funzionali, costituite da una o più unità organizzative/operative, all'interno delle quali sia gestito il percorso diagnostico, volto ad individuare la malattia il più precocemente possibile, e definito il percorso socio-sanitario globale della persona affetta dalla MR.

Per svolgere efficacemente quest'ultimo compito, i centri di *expertise* dovranno essere incardinati nella rete assistenziale regionale. Nel processo di valutazione continua della qualità dell'assistenza di tali strutture, le Regioni potranno acquisire il parere delle Associazioni dei malati e potranno proporre programmi di valutazione esterna di qualità anche mediante *audit* esterni, secondo modelli già in atto in diversi paesi europei.

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

Nel corso del tempo si sono realizzati Accordi tra Regioni per favorire l'interscambio di esperienze e soluzioni pianificatorie utilizzate. Si sono venute quindi a definire delle aree interregionali sempre più vaste all'interno delle quali si è verificato un progressivo fenomeno di parziale omogeneizzazione delle proposte assistenziali. Per sostenere ed implementare

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

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

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

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

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

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

Al fine di contribuire alla programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela delle persone con MR e attuarne la sorveglianza, a partire dal 2001 è stato istituito in Italia un sistema di monitoraggio delle MR, di tipo *area-based*, mediante registri di popolazione regionali ed interregionali afferenti ad un unico registro nazionale che, attraverso il flusso nazionale, ha il fine di ottenere stime di occorrenza delle malattie rare e valutazione dell'impatto del fenomeno nel suo complesso.

Il Registro nazionale malattie rare (RNMR) è stato istituito presso l'ISS (art. 3 DM n. 279/2001) e ha avuto successive implementazioni mediante gli Accordi Stato-Regioni del 2002 e 2007.

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

Fanno parte integrante del sistema di sorveglianza e monitoraggio nazionale i Presidi, individuati formalmente dalle regioni e abilitati alla registrazione dei casi diagnosticati e alla presa in carico dei pazienti, che inviano i dati raccolti ai registri regionali o interregionali che, dopo un processo di validazione, inviano il *dataset* minimo d'informazione al RNMR.

Presso l'ISS un gruppo di lavoro multidisciplinare afferente al RNMR acquisisce i dati, effettua appropriati controlli di qualità ed esegue le analisi.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

I registri regionali/interregionali, istituiti dal 2001 nelle varie Regioni in tempi e con modalità diverse, si differenziano per la tipologia dell'organizzazione, delle informazioni raccolte e per le finalità loro attribuite dalle amministrazioni regionali/provinciali. In particolare, alcuni di essi hanno finalità principalmente epidemiologiche e di supporto alla programmazione regionale, oltre che di adempimento al debito informativo che le Regioni hanno verso il RNMR; altri sono strutturati per svolgere compiti di supporto alle attività assistenziali e per coordinare la presa in carico delle persone con MR, raccogliendo e rendendo disponibili le informazioni ai servizi e agli operatori di volta in volta coinvolti nella realizzazione degli interventi diagnostico-terapeutici compresi nei percorsi individuali di assistenza. Nei casi in cui il sistema di rilevazione lo permetta, il riconoscimento del diritto all'esenzione per le persone con MR, a fronte di una diagnosi formulata da un presidio della rete, consente l'immediato popolamento del registro e l'inserimento nel sistema di monitoraggio di tutti i pazienti presenti e noti in una determinata area territoriale.

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

La condivisione di processi e progetti ha portato alla creazione di convenzioni e accordi interregionali che hanno creato nel Paese due aree territoriali interregionali per il monitoraggio delle malattie rare, la prima composta da Piemonte e Valle d'Aosta, la seconda da Veneto, Province Autonome di Trento e Bolzano, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna, Liguria, Puglia e Campania, Umbria e Sardegna. Nel 2011, l'ISS ha pubblicato il primo Report "Registro nazionale e registri regionali e interregionali delle malattie rare" (Rapporti ISTISAN 11/20) che illustra le attività del RNMR e dei Registri regionali/interregionali.

Dall'analisi dei dati sono emerse alcune importanti criticità, soprattutto relative a completezza e aggiornamento del *dataset* e alla metodologia di elaborazione dei dati, connesse anche alla complessità della materia trattata.

2.3.3 Strumenti di coordinamento: il Tavolo congiunto presso la Segreteria della Conferenza Stato-Regioni e il Tavolo interregionale

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

In seguito all'Accordo Stato Regioni e PPAA del 2002, già citato in precedenza, è stato istituito presso la Segreteria della Conferenza Stato-Regioni un Tavolo permanente congiunto tra Regioni e PPAA, Ministero e ISS per coordinare le azioni poste in essere nel Paese a favore dei malati rari. Nel 2006 è stato istituito dalla Commissione Salute, coordinamento degli assessori regionali e delle PPAA, un Tavolo tecnico permanente costituito dai soli rappresentanti delle Regioni e PPAA. Il Tavolo ha avuto e ha attualmente il compito di scambiare esperienze e prassi, condividere soluzioni organizzative e di programmazione e definire l'istruttoria di documenti tecnici al vaglio e all'approvazione della Commissione Salute, che presentino il punto di vista delle Regioni su temi riguardanti l'assistenza ed i monitoraggio delle MR. Durante gli anni della sua attività, il Tavolo ha realizzato o contribuito a realizzare in collaborazione con il Ministero e l'ISS, molti prodotti, quali la proposta di aggiornamento dell'elenco di malattie rare del d.m. 279/2001, il documento di *governance* regionale e interregionale della rete di assistenza per malati rari, l'Accordo Stato Regioni e PPAA del 2007, il documento di posizione delle Regioni sulle proposte di legge in tema di MR attualmente in discussione nei due rami del Parlamento, l'elenco dei farmaci e parafarmaci utilizzabili per malati rari come *off label* o di importazione dall'estero parzialmente rifondibili dall'AIFA, l'Accordo sulle patologie neuromuscolari, sulle Malattie emorragiche congenite (MEC) e sugli stati vegetativi.

Il lavoro più rilevante compiuto e attualmente in corso, però, è consistito in un continuo confronto tra le diverse realtà territoriali sulle strategie operative attivate per garantire l'assistenza ai malati rari all'interno degli attuali servizi sanitari. Questo confronto ha permesso una progressiva omogeneizzazione delle soluzioni, sia in relazione alla selezione dei Presidi accreditati, sia rispetto ai protocolli utilizzati, sia infine rispetto ai sistemi di monitoraggio.

CONSIGLIO DEI MINISTRI

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

compresi i sistemi informativi che alimentano i così detti registri locali. Prodotto non trascurabile di tale lavoro sono gli accordi interregionali, che hanno permesso il progressivo nascere e svilupparsi di ampie aree interregionali utilizzanti sistemi informativi, protocolli, e reti accreditate comuni.

2.3.4. Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR)

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

Il CNMR è sede del RNMR e coordina il flusso informativo nazionale sulle MR e la rete dei registri regionali e interregionali delle malformazioni congenite. In base alla propria missione istituzionale, il CNMR promuove, coordina e realizza progetti di ricerca e collabora stabilmente con le istituzioni nazionali (Ministero della salute e altri Ministeri, AIFA, Consiglio superiore di Sanità, AGENAS) e internazionali (Commissione europea; EMA-COMP; EFSA; IRDiRC) impegnate nelle attività inerenti alle MR e ai farmaci orfani e con le Associazioni dei pazienti (www.iss.it/cnmr).

In particolare, il CNMR svolge attività di ricerca scientifica, sperimentale e in sanità pubblica; controllo (programma nazionale di qualità dei test genetici); elaborazione di linee guida per la gestione clinica dei pazienti nell'ambito del Sistema Nazionale Linee Guida; promozione di studi, ricerche e azioni di sanità pubblica nella prevenzione (primaria, secondaria e terziaria) quali il coordinamento del Network Italiano Acido Folico; formazione di professionisti della salute (corsi, *summer schools*) e dei pazienti e familiari (*parent training*; auto-mutuo-aiuto); informazione a operatori, pazienti, familiari mediante il Telefono Verde Malattie Rare, il sito web e il Notiziario dell'ISS "Malattie rare e farmaci orfani".

2.3.5 Codifica

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

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

Allegato alla dgr
n. del

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

La Commissione europea è fortemente orientata ad assumere la classificazione definita dal sistema degli *Orphacode* come riferimento per la diagnosi e codifica delle malattie rare e ad integrare tale codifica nei flussi informativi correnti.

2.3.6. Registri di patologia e biobanche

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

In Italia si è privilegiato negli ultimi 10 anni lo sviluppo di registri di popolazione ad articolazione regionale ed interregionale che costituiscono la fonte del Registro nazionale verso l'ISS. Coesistono inoltre una serie di registri di patologia, talvolta a dimensione locale e non totalmente censiti, oltre che una serie di registri di pazienti trattati con farmaci orfani dedicati ciascuno ad uno specifico prodotto commerciale.

Il problema della sostenibilità di un numero crescente di registri di patologia e di farmaci si pone anche a livello europeo, dove è in via di sperimentazione la creazione di una piattaforma condivisa utile per l'interscambio di un *core* di informazioni comune a tutti i registri dedicati alle malattie rare. Particolare rilievo ricoprono i numerosi problemi connessi alla qualità e completezza dei dati rilevati, alle diverse metodologie seguite, alle modalità di conservazione e utilizzo dell'informazione e conseguentemente alle implicazioni etiche di alcune di queste raccolte di dati.

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

Il progressivo sviluppo dei registri di popolazione, che arricchiscono le informazioni fornite dalla casistica clinica ed evitano la distorsione delle informazioni ricavate dai dati raccolti su bacini ridotti di popolazione, porterà probabilmente in futuro, come già si verificato per altri gruppi di malattie non rare, a una riconsiderazione del ruolo e delle funzioni dei registri di patologia.

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

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

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

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

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

Il *Telethon Network of Genetic Biobanks (TNGB)* è stato fondato nel 2008 da 7 biobanche genetiche supportate dalla Fondazione Telethon, con lo scopo di raccogliere, preservare e rendere disponibili alla comunità scientifica campioni biologici e dati clinici correlati, provenienti da individui affetti da malattie genetiche, da loro familiari e da controlli costituiti da individui sani. Al momento, partecipano al network 10 biobanche. Il coordinamento delle attività delle biobanche avviene tramite un sistema informatico centralizzato che facilita la consultazione e l'accesso ai campioni, per incrementare le sinergie e offrire ai ricercatori un servizio efficace e rispondente ai più elevati standard di qualità, secondo rigorosi principi etici e nel rispetto della normativa italiana e delle raccomandazioni internazionali. Il TNGB è diretto dal *Network Board (NB)*, organo decisionale costituito dal Coordinatore eletto e dai Direttori delle biobanche collegate, supportato da un *Advisory board (AB)*.

Sul sito http://www.biobanknetwork.org è possibile consultare il catalogo dei campioni raccolti da tutte le biobanche inclusi nel network. Attraverso il sito, chiunque può verificare la disponibilità di campioni biologici su una determinata malattia genetica e richiederne l'invio per scopi di ricerca. Inoltre, per favorire la condivisione delle conoscenze e l'avanzamento della ricerca, il sito rende noti anche i risultati scientifici ottenuti grazie ai campioni messi a disposizione.

L'Italia partecipa (www.bbmri-eric.it) all'infrastruttura di ricerca europea *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure* (BBMRI: www.bbmri.eu) che si propone di assicurare accesso sicuro alle risorse biologiche e garantirne una gestione appropriata ai fini del miglioramento della salute dei cittadini europei.

2.4 Percorso diagnostico e assistenziale

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

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

per permettere forme di consulenza a distanza anche attraverso strumenti informatici di condivisione della documentazione medica. A tale scopo, le Regioni potranno attuare accordi e adottare, anche in via sperimentale, procedure per consentire che le prestazioni di consulenza siano oggetto di specifica tariffazione.

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

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

Una volta formulata la diagnosi di malattia, è ancora compito del presidio della Rete definire il profilo del danno attuale ed evolutivo presentato dal paziente ed il suo potenziale funzionale. Questa seconda parte dell'inquadramento diagnostico è essenziale per consentire successivamente la redazione del piano di trattamento, che deve tenere conto degli specifici bisogni assistenziali identificati in base alle caratteristiche individuali della persona e perciò non definiti unicamente in base al paradigma standard della malattia. Anche per questa fase di approfondimento diagnostico valgono tutte le precedenti indicazioni. In base alla diagnosi di malattia e al profilo dei bisogni assistenziali, il Presidio formulerà infine il Piano assistenziale individuale che può comprendere in regime di gratuità tutte le prestazioni incluse nei LEA nazionali o nei livelli ulteriori eventualmente garantiti in ambito regionale (farmaci, dietetici, presidi, ausili, protesi, trattamenti riabilitativi, interventi chirurgici programmati, ecc.) ritenuti dagli specialisti del presidio necessari per la presa in carico del paziente, secondo principi, basati sull'evidenza scientifica, di appropriatezza, indispensabilità, non sostituibilità ed economicità. Il piano dovrà essere formulato secondo le modalità previste dalla Regione nella quale insiste il presidio.

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

I percorsi definiti da ogni Regione devono individuare gli attori, i collegamenti e l'offerta assistenziale disponibile, oltre che chiarire i piani di responsabilità generale. Entro questi percorsi si sviluppano i piani assistenziali individuali redatti dal Presidio che ha in carico il singolo malato in base al suo profilo di bisogno assistenziale. I piani assistenziali individuali e l'applicazione dei percorsi e dei protocolli devono essere basati sul principio dell'appropriatezza prescrittiva e tenere conto della specifica condizione clinica del singolo paziente.

Il piano assistenziale deve essere periodicamente aggiornato dal Presidio della Rete, anche in base all'evoluzione clinica della malattia e alla risposta ai trattamenti in corso. Le azioni previste dal piano assistenziale devono essere attuate preferibilmente dagli ospedali e dai servizi territoriali prossimi al luogo di vita della persona con MR. Per tale motivo è essenziale il collegamento tra il presidio di riferimento e i servizi sanitari ospedalieri e territoriali della ASL di residenza, che deve comprendere il passaggio e la condivisione della documentazione clinica essenziale per mettere in atto correttamente gli interventi predisposti e per monitorarne il risultato, anche attraverso la supervisione e la consulenza a distanza e, per casi eccezionali, anche attraverso una consulenza di persona. Si sono verificate in più Regioni esperienze di mobilità degli specialisti professionisti delle ASL di residenza che hanno avuto accessi presso i Presidi della rete al fine di affinare le competenze necessarie a seguire adeguatamente presso gli

CONSIGLIO DEI MINISTRI

REGIONE DEL VENETO giunta regionale AZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

ospedali periferici dell'ASL o al domicilio, pazienti particolarmente complessi. Anche in questo caso valgono le osservazioni esplicitate in relazione all'iter diagnostico.

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

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

2.5.1 Contesto normativo europeo

Come già indicato in precedenza (par. 1.1), la politica europea in materia di farmaci orfani è stata avviata nel 2000 con l'adozione del Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio dell'UE concernente i medicinali orfani (CE n. 141/2000), che ha istituito una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinali orfani e ha disciplinato l'offerta di incentivi per la ricerca e lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani così qualificati. L'articolo 4 del regolamento ha istituito, in seno alla *European Medicines Agency* (EMA www.ema.europa.eu), il *Committee on Orphan Medicinal Products* (COMP) con il compito di attribuire la designazione di farmaco orfano a livello centralizzato.

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

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

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

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

2.5.2 Norme per l'erogazione dei farmaci orfani e innovativi nell'ambito del SSN in Italia

Il numero dei farmaci orfani autorizzati dall'Agenzia regolatoria Europea (EMA) al 31.12.2013 ammonta a 67. Dei presenti medicinali orfani, 54 sono quelli commercializzati sul territorio italiano alla medesima data. In particolare, dei restanti 13 prodotti non commercializzati in Italia, 2 erano in fase di negoziazione, mentre per gli ultimi 11, le aziende non avevano ancora presentato l'istanza di negoziazione del prezzo e della rimborsabilità del farmaco. Il decreto legge 21 giugno 2013 n. 69 convertito, con modificazioni, dalla legge 9 agosto 2013 n. 98, introduce una procedura privilegiata per la classificazione dei farmaci orfani, fissando in cento giorni il periodo massimo entro il quale AIFA valuta la domanda. Inoltre, nel nostro Paese esiste un sistema di sorveglianza *post-marketing* di alcuni farmaci orfani, ovvero di quelli che hanno ottenuto una rimborsabilità soggetta ad un registro di monitoraggio gestito dall'AIFA. L'AIFA, in particolare, raccoglie le informazioni riguardanti la fase *post-marketing* per alcuni farmaci recenti.

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

La legge n. 94/1998 disciplina la prescrizione di un medicinale regolarmente commercializzato, ma per un uso *off-label*, per un paziente che il medico ritiene non possa essere trattato con altri farmaci già approvati per quella indicazione terapeutica o via di somministrazione, purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale. Successivamente, la legge n. 296/2006, art. 1, c. 796, lettera z), ha limitato tale uso, consentendolo solo nell'ambito delle sperimentazioni e vietandolo quando la prescrizione di tali farmaci "assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio, quale alternativa terapeutica rivolta ai pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento".

Il d.m. 8 maggio 2003 (per l'uso cosiddetto "compassionevole"), consente l'uso di un farmaco privo di autorizzazione all'immissione in commercio ma in fase avanzata di sperimentazione clinica, ad un paziente qualora non sia disponibile una valida alternativa terapeutica. Il farmaco è fornito gratuitamente dall'azienda produttrice.

Di recente il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, recante "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute", ha stabilito che l'accesso ai farmaci innovativi avvenga sulla base delle disposizioni già presenti nell'Accordo n. 197/CSR, sancito in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano il 18 novembre 2010.

Inoltre, nell'art. 12 della legge sopra citata, è previsto che le aziende farmaceutiche possano presentare domanda di prezzo e rimborso solo dopo aver ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, mentre in particolare per i farmaci orfani è prevista anche la possibilità di presentare la domanda di prezzo e rimborso anteriormente alla pubblicazione della decisione comunitaria sulla GUCE, ovverosia appena viene espresso il parere positivo del CHMP dell'EMA circa la qualità, sicurezza ed efficacia del farmaco prossimo alla commercializzazione. Questo consentirà di accelerare la disponibilità dei farmaci orfani ai pazienti.

Nella stessa legge è previsto che farmaci messi in commercio per i quali non è stata ancora avviata la negoziazione circa la rimborsabilità possano essere immessi in una fascia specifica (Cnn), garantendone l'immediata disponibilità nel mercato.

Per ovviare alla eventuale permanenza del farmaco in classe C (nn) senza aver negoziato il prezzo e la rimborsabilità con l'AIFA, è subentrata in supporto il d.l..69/2013 convertito nella legge 98/2013), con il quale è stabilito che, una volta ottenuta la classe C(nn), le aziende

REGIONE DEL VENETO Giunta Regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

farmaceutiche entro 30 giorni devono presentare istanza di prezzo e rimborso all'AIFA. In caso di mancata presentazione entro 30 giorni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'AIFA sollecita l'Azienda titolare della relativa autorizzazione all'immissione in commercio a presentare la domanda di classificazione e di rimborsabilità entro i successivi 30 giorni. La medesima norma ha disciplinato che la procedura negoziale debba concludersi entro 100 giorni dalla data di presentazione della domanda. Poiché spesso accade che le domande presentate non siano corredate dalla necessaria documentazione per la valutazione del farmaco, l'AIFA necessita di chiedere alle aziende degli approfondimenti che inevitabilmente comportano un prolungamento della tempistica procedurale.

Inoltre, la legge di stabilità 2013 (l. n. 147/2013) ha previsto dei meccanismi di tutela economica per i titolari di farmaci orfani. Infatti in caso di sfondamento del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera a livello nazionale, l'AIFA nel procedere al ripiano a carico delle aziende farmaceutiche, esclude i titolari di medicinali orfani e ripartisce l'onere di tale sfondamento a tutte le altre aziende farmaceutiche.

In virtù di tale disciplina, il CdA dell'AIFA ha deliberato l'elenco dei farmaci orfani che al 31.12.2013 hanno accesso al beneficio economico sopra esplicitato.

Per la redazione di tale lista, il CdA dell'AIFA considera:

- i medicinali in possesso della qualifica di orfano, ai sensi del Regolamento CE 141/2000 e in possesso dell'autorizzazione all'immissione in commercio in Italia, nonché dell'attribuzione della classe di rimborsabilità a carico del SSN
- i medicinali in possesso della qualifica di orfano, ai sensi del Regolamento CE 141/2000 che hanno concluso il vantaggioso periodo decennale di esclusiva di mercato
- i farmaci inseriti nella Circolare EMA/7381/01 (cd. *orphan like*), ovverosia farmaci con le medesime caratteristiche dei medicinali in possesso della qualifica di orfano e che sono stati autorizzati antecedentemente al Regolamento (CE) 141/2000, su proposta delle aziende farmaceutiche, altri medicinali con le stesse caratteristiche degli *orphan like* e compresi nel registro Orphanet.

Sono commercializzati 99 farmaci per il trattamento di 141 malattie. Sessantadue farmaci utilizzati per il trattamento di 82 malattie hanno ottenuto l'autorizzazione alla commercializzazione in Europa e la designazione orfana, mentre altri 44 farmaci, privi di designazione orfana, sono commercializzati per 74 malattie. In senso generale, la maggiore disponibilità di farmaci riguarda, in ordine decrescente, le MR d'interesse oncologico, neurologico, ematologico, metabolico, dermatologico ed endocrinologico.

Lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze (SCFM), unità produttiva dell'Agenzia Industrie Difesa vigilata dal Ministero della Difesa, garantisce, su richiesta dell'ISS e dell'AIFA, la produzione dei farmaci per la cura di patologie rare o poco frequenti, non prodotti dalla grossa industria farmaceutica per ragioni di non remunerabilità (es. D-Penicillamina, Colestiramina e Ketoconazolo), e dei galenici la cui preparazione da parte delle singole farmacie ospedaliere o delle strutture di livello regionale è difficile o impossibile sia per la variabilità e la discontinuità delle risorse umane e tecnologiche disponibili, sia per la difficoltà a reperire, in quantitativi modesti, il principio attivo sul mercato internazionale. L'intervento dello Stabilimento ha risolto anche situazioni di emergenza causate dalla improvvisa indisponibilità sul mercato di farmaci essenziali.

Nonostante i progressi effettuati nell'ultimo decennio, sussistono ancora alcune criticità nella disponibilità, approvvigionamento e accesso a farmaci e prodotti, dovuti in parte a vincoli regolatori e normativi generali che impattano negativamente nei trattamenti disposti per le persone con malattia rara.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

2.5.3 Altri trattamenti per le persone con malattia rara

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

Per molte malattie rare non c'è attualmente una prospettiva ravvicinata di trattamento eziologico (malformazioni congenite complesse), ma esistono possibilità di trattamento mediante la sostituzione o supplementazione di funzioni o abilità dell'individuo, di organi o apparati danneggiati o disfunzionanti a causa della malattia. Trattamenti di supporto e di contrasto ai sintomi hanno acquistato nel tempo un valore via via crescente nel garantire sopravvivenza e qualità della vita delle persone con malattia rara. Interessanti evoluzioni ed applicazioni sono già in parte disponibili grazie all'utilizzo di nanotecnologie, quali quelle utilizzate in alcune protesi di ultima generazione. Anche specifici presidi, come ad esempio medicazioni di recente disponibilità, permettono un'evoluzione più favorevole della patologia rispetto alla sua storia naturale. Nell'aggiornamento dei LEA si terrà conto di alcuni dei trattamenti innovativi per garantirne una disponibilità più continuativa ed omogenea. Considerato che taluni di questi trattamenti, concentrati in alcuni centri, sono particolarmente costosi, sarà necessario sperimentare nuove forme di remunerazione per il ristoro dei costi sostenuti dalle strutture erogatrici.

2.6 Le Associazioni

Il ruolo delle Associazioni dei pazienti è stato fondamentale, anche nel nostro Paese, nell'incoraggiare politiche mirate, ricerche ed interventi di assistenza sanitaria. Molti progressi nel campo delle MR, ai diversi livelli istituzionali, sono ascrivibili proprio alle attività di queste organizzazioni, che hanno permesso alla società civile di acquisire consapevolezza della peculiarità di queste malattie e dei problemi che esse comportano. Il lavoro delle Associazioni ha anche contribuito a modificare i rapporti tra le istituzioni (centrali, regionali e locali) e la comunità dei malati, rimuovendo molte delle barriere esistenti.

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

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

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

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

Oggi, sia a livello nazionale che internazionale, esistono organizzazioni di pazienti ben strutturate che, avendo come interesse primario singole malattie o gruppi di malattie correlate, operano, di fatto, nell'interesse di tutte le persone affette da MR.
Il database Orphanet ha censito 1673 singole associazioni federate nell'*European Organisation for Rare Diseases* (EURORDIS), fondata nel 1997, che svolge attività e iniziative nell'interesse comune di tutte le MR. La federazione UNIAMO (www.uniamo.org), che accorpa un centinaio di Associazioni, rappresenta l'Italia all'interno di EURORDIS.

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

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

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

Delle realtà associative presenti nel nostro paese, un centinaio sono federate dal 1999 nell'associazione di promozione sociale "UNIAMO", sul cui sito sono illustrati i progetti ai quali la Federazione collabora a livello nazionale e, a livello internazionale, tramite EURORDIS. Dal 2010 numerose Associazioni sono federate alla Consulta nazionale MR e dal 2012 diverse sono federate al MIR. Tra i progetti finanziati dal livello centrale, alcuni riguardano l'*empowerment* del paziente, la creazione di un sito gestito dalle associazioni per orientare i malati e le famiglie nelle scelte e nelle azioni della vita quotidiana, la definizione dei criteri di qualità dei presidi della Rete e i corrispondenti indicatori. Tramite un'intesa con le federazioni nazionali dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta (FIMMG e FIMP) e le società scientifiche (SIGU, SIMG, SIP, SIMGEPED), la Federazione UNIAMO ha realizzato attività di formazione sulle MR in più Regioni, con la collaborazione delle medesime e di Farmindustria. Con l'intesa tra UNIAMO e Telethon, si è realizzata una sorveglianza delle attività delle Associazioni a favore e supporto anche economico della ricerca e con la realizzazione iniziale di una biobanca nazionale di materiale biologico di persone affette da MR.
Tra il 2006 e il 2007 il Ministero della salute ha istituito una Consulta nazionale per le MR come organo rappresentativo elettivo di tutte le Associazioni, le Federazioni e i Forum delle MR, con l'obiettivo di rafforzare i rapporti tra le istituzioni centrali responsabili della programmazione degli interventi nei confronti delle MR e le organizzazioni di tutela, coinvolte sia nell'orientare pazienti e i loro familiari all'interno del SSN, sia nel contribuire ad individuare le priorità delle politiche sanitarie. Il supporto logistico e tecnico per la costituzione ed il funzionamento della Consulta è stato affidato al CNMR dell'ISS. La Consulta ha affrontato alcuni temi ritenuti prioritari: la semplificazione delle procedure di accertamento dell'invalidità, la presa in carico integrata e articolata e la continuità dell'assistenza, il rafforzamento della rete dei centri per le MR sul territorio nazionale, gli investimenti nella ricerca, la formazione dei medici di medicina generale e la riduzione dei tempi di accesso alla prima diagnosi, il diritto di tutti i malati rari alla cura (dalla diagnosi alla riabilitazione). I documenti elaborati su questi temi sono stati resi disponibili sul sito web della Consulta. Oggi la Consulta è presente in forma giuridicamente privata ma in continuità con il lavoro svolto in precedenza.

Allegato alla dgr
n. del

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

2.7. Ricerca

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

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

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

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

a) nazionali: l'AIFA finanzia la ricerca indipendente con il contributo pari al 5% delle spese promozionali, versato dalle Aziende farmaceutiche come previsto dalla legge istitutiva dell'AIFA (Legge n. 326/2003). Il fondo viene destinato alla realizzazione di ricerche sull'uso dei farmaci e in particolare di sperimentazioni cliniche comparative tra medicinali, tese a dimostrarne il valore terapeutico aggiunto, nonché alle sperimentazioni sui farmaci orfani e sulle malattie rare. Ogni anno viene predisposto un bando, rivolto alle strutture del SSN, agli Istituti di Ricerca, alle Università e alla associazioni non-profit sulle tematiche considerate prioritarie. Esistono altri fondi dedicati, alcuni sono destinati ad iniziative nell'ambito dei prodotti farmaceutici, altri sono erogati attraverso i bandi emessi dalle Associazioni e dalle Fondazioni private o senza fini di lucro; "E-Rare" è un programma inserito all'interno dei progetti Europei FP6 e FP7, che si propone di migliorare la cooperazione e il coordinamento delle attività di ricerca svolte a livello nazionale o regionale negli Stati Membri e negli Stati associati, attraverso la creazione di reti di ricerca; l'Italia ha partecipato al primo bando insieme ad altri 5 Paesi ed al secondo bando insieme ad altri 9;
b) europei: a partire dal 1990, l'Europa ha identificato le malattie rare come una delle aree prioritarie della ricerca all'interno dell'*EU Framework Programmes for Research and Technological Development (FP)*; nei programmi FP5, FP6 e FP7, dedicati alle MR, l'Italia ha complessivamente coordinato 17 progetti e ha partecipato a 97 progetti (dati aggiornati al novembre 2010);
c) internazionali: l'IRDiRC, creato nel 2011 si propone di favorire la collaborazione internazionale nella ricerca sulle MR; a questo Consorzio, oltre alla CE e all'*US National Institutes of Health*, hanno aderito numerosi Paesi, compresa l'Italia; al fine di raggiungere gli ambiziosi progetti del Consorzio si dovrà in primo luogo potenziare l'attività clinica, per rendere disponibili dati e campioni omogenei; dovrà essere promossa la ricerca traslazionale, preclinica e clinica; dovranno essere snellite le procedure etiche e regolatorie.

CONSIGLIO DEI MINISTRI

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

2.7.1. La ricerca in ambito europeo

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

Il database Orphanet conteneva, nel marzo 2013, 4.690 progetti di ricerca, svolti in 27 Paesi, relativi a oltre 2.177 MR, comprese 512 ricerche di base relative allo studio di geni-malattia, all'analisi delle mutazioni, ai profili di espressione genica, alle correlazioni genotipo-fenotipo, agli studi funzionali *in vitro*, ai modelli animali, agli studi di fisiopatologia umana. Questa importante attività di ricerca di base è giustificata dal considerevole impatto che questi studi promettono di avere anche sulle malattie comuni, che spesso hanno, proprio nelle MR, i modelli di riferimento per la loro comprensione (sono illustrativi gli esempi di alcune patologie mendeliane come l'ipercolesterolemia familiare, le malattie di Alzheimer e di Parkinson, che sono state trainanti nello sviluppo di farmaci per il trattamento delle rispettive malattie comuni). Altri 480 progetti riguardavano le sperimentazioni pre-cliniche (sviluppo di farmaci e dispositivi medici, terapia genica e terapia cellulare); 676 ricerche cliniche (studi osservazionali ed epidemiologici); 450 ricerche su diagnosi e biomarcatori rilevanti per il laboratori clinici; 169 progetti di sanità pubblica e ricerche socio-economiche.

La numerosità di questi studi è certamente sottorappresentata nel database Orphanet, in quanto molti dati, soprattutto quelli di natura industriale, non sono facilmente accessibili. Pur con questi limiti, un'analisi del 2011 di *RD Platform* aveva identificato 581 designazioni orfane potenzialmente utili per il trattamento di 343 MR, che colpiscono oltre 8 milioni di cittadini europei. Lo stesso studio aveva identificato 666 sperimentazioni cliniche in atto, rivolte a 312 MR.

2.7.2. La ricerca in ambito nazionale

La complessità dei problemi propri delle MR comporta che tutti gli ambiti necessitino di nuova conoscenza, da quello epidemiologico, a quello clinico, alla ricerca di base, a quelli che si rivolgono al trattamento e al miglioramento della qualità della vita ed ai servizi sociali, necessitano di conoscenze per fornire nuove risposte ai bisogni dei pazienti.

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

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

Un aspetto della ricerca, per molto tempo critico nel nostro Paese, ma in fase di risoluzione, riguarda l'inadeguatezza degli strumenti di monitoraggio e di valutazione dei risultati ottenuti

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

soprattutto, quando le ricerche venivano finanziate attraverso erogazioni pubbliche; a partire dagli anni '90 sono stati introdotti sistemi di valutazione meritocratica e di rigore scientifico, fino allora poco o affatto condivisi dalla ricerca biomedica italiana.

Un'altra criticità riguarda le risorse destinate alla ricerca sulle MR, che spesso sono erogate in maniera discontinua e in molti casi non assicurano l'accesso ai finanziamenti nei tempi previsti dai bandi. In Italia è mancato, di fatto, un sistema centrale che metta in relazione i finanziamenti e la verifica dei risultati delle ricerche e una funzione di valutazione dell'efficienza e dell'efficacia dei programmi pubblici di ricerca e innovazione. A tale scopo, sarebbe opportuno sviluppare forme di collaborazione tra l'Agenzia nazionale di valutazione del sistema universitario e della ricerca (ANVUR) ed il SSN per conoscere e monitorare le attività di ricerca direttamente o indirettamente rilevanti per le MR.

Il dm 15 luglio 1997 pone a carico dello sponsor l'obbligo di assicurare la responsabilità civile per i rischi derivanti dalle sperimentazioni ai soggetti partecipanti alla sperimentazione e attribuisce al Comitato etico il controllo sulla sussistenza della idonea copertura assicurativa. Successivamente, il dm 14 luglio 2009 ha definito i requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali, stabilendo che la polizza assicurativa debba garantire specifica copertura al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, per l'intero periodo della sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore, senza esclusione dei danni involontariamente cagionati in conseguenza di un fatto accidentale e/o imputabili a negligenza, imprudenza o imperizia, purché si siano manifestati entro i periodi indicati dallo stesso decreto.

2.8 Formazione

La formazione è un aspetto cruciale nel campo delle MR.

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

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

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

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

Le MR sono contenuti della formazione universitaria pre e post-laurea in diversi atenei italiani. Corsi specifici sono già svolti nell'ambito dei corsi di laurea in Medicina, nel programma formativo di alcune scuole di specializzazione e nel corso di diplomi post laurea. Pur nel rispetto dell'autonomia degli atenei, si auspica che tale formazione sia maggiormente presente ne

Allegato A alla dgr
n. del

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

programmi formativi sia di base, sia specialistici. Altre iniziative formative, in sede e a distanza, sono state attivate dal CNMR dell'ISS. In particolare, le Regioni, le Aziende Sanitarie, i Coordinamenti regionali e le Società scientifiche hanno attivato, anche in collaborazione tra loro, numerose iniziative formative dedicate alle malattie rare. I contenuti di tali attività sono strettamente correlati all'organizzazione e alla disponibilità di servizi e di interventi localmente presenti: temi rilevanti pertanto sono le modalità di accesso alle reti di assistenza dedicate alla gestione del malato raro, i percorsi definiti per la presa in carico di tali persone, i trattamenti disponibili e le modalità per accedervi. Le attività si sono frequentemente svolte secondo la prassi della formazione obbligatoria e sono state indirizzate ai medici di medica generale, ai pediatri di libera scelta, a medici ospedalieri e specialisti, a farmacisti e a tecnici sanitari, coinvolgendo attivamente le associazioni dei pazienti e i loro familiari. Sono stati inoltre espletati corsi indirizzati alla formazione del personale dedicato alla gestione dei sistemi informativi riservati alla presa in carico delle persone affette da malattia rara.

Anche le Associazioni e le Federazioni delle Associazioni dei malati organizzano attività di formazione destinate sia ai pazienti, sia ai professionisti. Va ricordata, tra queste, l'esperienza di "Conoscere per assistere", un programma formativo rivolto ai MMG e PLS sulle aggregazioni di segni e sintomi clinici in grado di facilitare il sospetto di MR.

2.9. Informazione

Premessa

Le persone affette dalle MR e i loro familiari incontrano spesso difficoltà nell'ottenere le informazioni di loro interesse la cui qualità sia facilmente identificabile. Allo stesso modo, i professionisti della salute possono avere difficoltà ad accedere a queste informazioni anche per la carenza di Linee-guida. In alcuni casi, le informazioni si basano sui dati desunti dall'osservazione di pochi pazienti a livello mondiale, per cui nessun medico può considerarsi un esperto. In generale, ma soprattutto in questi casi, assumono particolare importanza le testimonianze dei pazienti, che contribuiscono a diffondere e sviluppare, insieme ai medici e agli altri operatori, le conoscenze sul complesso dei bisogni (non solo sanitari, ma anche sociali) delle persone affette. Inoltre, le informazioni esperienziali, condivise tra le persone con le stesse difficoltà possono essere utili per trovare soluzioni ai problemi della quotidianità e possono orientare gli operatori verso azioni di cambiamento e semplificazione nell'accesso ai servizi e ai trattamenti.

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

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

2.9.1. Fonti di informazioni europee

Il database del portale delle MR e dei farmaci orfani Orphanet (www.orpha.net), fondato e gestito dall'*Institut national de la Santé e de la Recherche Médicale* (INSERM) francese, è alimentato dai dati che vengono forniti dagli Istituti che vi collaborano nei singoli paesi. Orphanet è citato come portale europeo di riferimento per le MR e i farmaci orfani, da alcuni documenti della CE (*Rare Diseases: Europe's Challenge*, 11 novembre 2008; *Recommendations of the*

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

Council on Rare Diseases, 8 giugno 2009), non solo come fonte di dati sulla situazione corrente delle MR nell'UE, ma anche come elemento-chiave delle strategie nazionali su queste malattie.

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

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

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

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

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

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

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

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

2.9.2 Fonti di informazioni italiane

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

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

Il sito (in lingua italiana e inglese) si rivolge a professionisti sanitari, istituzioni, associazioni di pazienti, organi di informazione e cittadini in senso lato. E' strutturato su due livelli: una pagina

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

centrale di interesse generale e alcuni siti satellite di approfondimento su progetti o tematiche specifiche.

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

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

I siti web delle Regioni e PPAA e delle Aziende Sanitarie. Le Regioni, le PPAA e le aziende sanitarie hanno attivato dei siti dedicati alle persone affette da malattie rare. Sui portali regionali e provinciali è descritta l'organizzazione della rete regionale e sono disponibili informazioni sulla normativa, sui diritti, sulle modalità di accesso, sulle prestazioni erogabili e sulle eventuali integrazioni ai LEA regionali o provinciali, e sui contatti per l'accesso diretto ai Presidi accreditati e/o ai centri di informazione regionali e provinciali. Alcune Regioni e Provincie Autonome hanno organizzato dei telefoni dedicati (uno dei quali fa parte della rete dei telefoni europei per le malattie rare, monitorati da EUCERD), dai quali i pazienti e i professionisti vengono supportati per trovare risposta a problemi specifici (per esempio l'accesso ai trattamenti). I centri di informazione, incardinati all'interno della rete regionale, possono fornire risposte alle persone e mettere in contatto i servizi tra loro, favorendo l'integrazione e la continuità delle cure.

L'informazione delle Associazioni, Federazioni e Fondazioni

La maggior parte delle Associazioni di pazienti e delle loro Federazioni mette a disposizione sui propri siti informazioni scientifiche sulle malattie di interesse, notizie circa i Centri di riferimento per la diagnosi e il trattamento, i servizi che offrono ai propri associati e le modalità per entrare in contatto con altri pazienti.

La Fondazione Telethon rende disponibili informazioni sulla ricerca finanziata dalla Fondazione dal 1991 fino ad oggi: i titoli dei progetti per i quali Telethon ha erogato fondi, il loro contenuto, i nomi dei ricercatori e gli indirizzi dei loro istituti.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

Inoltre, Telethon ha attivato dal 2004 una linea telefonica per i pazienti e i medici che fornisce informazioni sulle malattie genetiche, i riferimenti utili per la diagnosi e per la presa in carico dei pazienti e notizie aggiornate sugli studi in corso.

2.10. Prevenzione

2.10.1. Prevenzione primaria

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

Le misure di sanità pubblica consistono nella promozione degli stili di vita corretti che evitino l'esposizione a sostanze teratogene e genotossiche (farmaci, xenobiotici ambientali/occupazionali, ecc.), il consumo di alcol e il fumo, e incentivano un'alimentazione corretta nelle donne in età fertile, nonché l'uso appropriato di acido folico per ridurre il rischio di insorgenza di difetti congeniti folico-acido sensibili (es. spina bifida).

E' importante integrare le varie azioni puntuali sui fattori di rischio in una strategia coerente per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite, attraverso l'uso corretto di farmaci, stili di vita consapevoli, la tutela degli alimenti e dell'ambiente di lavoro, etc. A tale proposito il progetto EUROCAT (www.eurocat-network.eu) e EUROPLAN (www.europlanproject.eu) hanno elaborato un piano complessivo di raccomandazioni "*PRIMARY PREVENTION OF CONGENITAL ANOMALIES. Recommendations on policies to be considered for the primary prevention of congenital anomalies in National Plans and Strategies on Rare Diseases*", rivolte ai *policy makers*, agli operatori sanitari e alle donne. (www.eucerd.eu).

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

La prevenzione in fase preconcezionale, dal punto di vista clinico, prevede un bilancio di salute per la coppia, soprattutto per la prima gravidanza, che dovrebbe essere effettuato da tre a cinque mesi prima di programmare la gravidanza, ad opera del MMG in collaborazione con il ginecologo e con l'ostetrica del consultorio. In base al dm 10 settembre 1998, sono escluse dalla partecipazione al costo le prestazioni di diagnostica strumentale e di laboratorio e le altre prestazioni specialistiche necessarie per accertare eventuali difetti genetici, prescritte dallo specialista alla coppia, se l'anamnesi riproduttiva o familiare evidenzia condizioni di rischio per il feto. Il bilancio di salute preconcezionale è l'occasione per svolgere un'anamnesi mirata all'intercettazione del rischio riproduttivo, così come esplicitato dal citato documento EUROCAT

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

2013, e per attuare interventi personalizzati volti a incentivare gli stili di vita necessari al decorso fisiologico della gravidanza.
La consulenza genetica può avere un ruolo importante nella prevenzione primaria delle malattie genetiche. Tale prevenzione può essere indirizzata dalla consulenza genetica nelle coppie che hanno una familiarità positiva per quella patologia o, in generale, nelle coppie consanguinee, a rischio per le malattie autosomiche recessive.

2.10.2. Prevenzione secondaria e diagnosi precoce

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

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

In considerazione dell'elevata frequenza delle MR di natura genetica, che originano da nuova mutazione o segregano nella famiglia, è possibile pianificare interventi di prevenzione primaria e soprattutto diffondere nella popolazione la conoscenza dei potenziali fattori di rischio.

I programmi di screening, non solo quelli neonatali, devono tenere conto delle conoscenze aggiornate e delle evidenze scientifiche disponibili.

Il progetto europeo "*Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union*", coordinato dal CNMR-ISS e finanziato dalla Commissione europea (http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/screening/index_en.htm) ha evidenziato i criteri per mettere a punto e avviare programmi di screening, mettendo al centro l'utilità per il neonato (REF).

A partire dal progetto sopracitato, EUCERD ha elaborato due documenti, disponibili sul sito www.eucerd.eu.

Pertanto, i nuovi test devono essere resi disponibili per le malattie che costituiscono un serio problema di sanità pubblica e di salute per la persona, delle quali è nota la storia naturale e per le quali esistono trattamenti appropriati ed efficaci che, se avviati precocemente, si traducono in benefici per le persone affette.

A livello nazionale è in corso di svolgimento il progetto "Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse regioni", coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare (Istituto Superiore di Sanità) e finanziato dal Ministero della salute (CCM). Il progetto, dopo avere completato un'indagine conoscitiva delle varie realtà regionali, intende esplorare strategie di sviluppo e applicazione di un programma nazionale di screening neonatale esteso, che risponda a criteri di omogeneità, coerenza, efficacia e trasferibilità nei differenti contesti regionali.

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

che la legge 27 dicembre 2013, n. 147, dispone, all'art. 1, comma 229, che nel limite di cinque milioni di euro, sia effettuato, anche in via sperimentale, lo screening neonatale per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie per la cui terapia, farmacologica o dietetica, esistano evidenze scientifiche di efficacia terapeutica o per le quali vi siano evidenze scientifiche che una diagnosi precoce in età neonatale comporti un vantaggio in termini di accesso a terapie in avanzato stato di sperimentazione, anche di tipo dietetico. È in corso di predisposizione, da parte del Ministero della Salute, il provvedimento per la definizione dell'elenco delle patologie. Al fine di favorire la massima uniformità dell'applicazione sul territorio nazionale della diagnosi precoce neonatale e l'individuazione di bacini di utenza ottimali proporzionati all'indice di natalità, la legge istituisce un Centro di coordinamento sugli screening neonatali presso l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Age.Na.S.).

Di fatto, mentre nel caso delle malattie oggetto dello screening neonatale "tradizionale" si sono consolidati percorsi diagnostico-assistenziali, al momento non sono disponibili, a livello nazionale, linee di indirizzo sui percorsi assistenziali dei neonati affetti dalle malattie oggetto dello screening allargato e sui requisiti essenziali delle strutture che svolgono tali attività. La sperimentazione promossa dalla legge aiuterà a colmare tali lacune. Il tavolo interregionale ha predisposto un documento che mette in evidenza i punti critici e i requisiti minimi da considerare nel predisporre dei percorsi terapeutico-assistenziali per i neonati selezionati come affetti dai programmi di screening neonatale.

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

Tra i programmi di screening neonatale di maggiore impatto e per i quali esistono sostanziose evidenze scientifiche di efficacia si ricordano quello per le sordità congenite e per alcuni difetti visivi tra cui la cataratta congenita.

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

2.10.3 Diagnosi prenatale

In Italia la diagnosi prenatale è iniziata dagli anni 70 ed ha avuto un costante e notevole sviluppo. L'accesso gratuito alla diagnosi prenatale nelle strutture del Ssn è regolamentato dal d.m. 10 settembre 1998, nel quale vengono indicati i criteri per l'identificazione delle gravidanze ad aumentato rischio procreativo rispetto alla popolazione generale. Il maggior numero di diagnosi prenatali presso le strutture del Ssn viene effettuato per l'individuazione di feti con anomalie cromosomiche mediante test citogenetici eseguiti nel 1° o 2° trimestre di gravidanza (villi coriali o amniociti). Test di genetica molecolare, soprattutto nel 1° trimestre di gestazione, vengono utilizzati nella individuazione di feti affetti da malattie geniche in specifiche gravidanze in cui il rischio procreativo è noto a priori. La consulenza genetica deve sempre precedere l'esecuzione dei test prenatali.

Ai test genetici si affiancano le indagini strumentali, in particolare l'ecografia, che virtualmente viene effettuata in tutte le gravidanze ed è rilevante nella diagnosi precoce di una serie di difetti congeniti compresi alcuni suscettibili di correzione alla nascita. E' indispensabile che l'ecografia morfologica del feto, largamente diffusa sul territorio italiano, risponda a livelli qualitativi adeguati alle aspettative della coppia sulla salute del nascituro. Inoltre una larga fascia delle gravidanze viene monitorata (primo e secondo trimestre di gestazione) con indagini biochimiche su siero materno in associazione con lo screening ecografico. Tali test, utilizzati in maniera disomogenea

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

nelle varie regioni, non forniscono una diagnosi ma indicano la probabilità di patologia cromosomica fetale con un margine di accuratezza relativamente elevato.
Recentemente sono stati sviluppati test molecolari basati sull'analisi del DNA del feto libero nel sangue materno (attorno alla 10° settimana) che consentono di effettuare uno screening non invasivo delle principali aneuploidie cromosomiche. In Italia questi test sono utilizzati ancora in maniera sperimentale in pochissime strutture del SSN. La sensibilità dei test è elevatissima ma la certezza diagnostica si ottiene attualmente solo con l'esecuzione del test citogenetico su villi coriali o amniociti.

CONSIGLIO DEI MINISTRI

A
Allegato alla dgr
n. del

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

3. Obiettivi del piano, le azioni e il monitoraggio

L'Obiettivo principale del Piano è lo sviluppo di una strategia integrata, globale e di medio periodo per l'Italia sulle MR, centrata sui bisogni assistenziali della persona e della sua famiglia e definita con il coinvolgimento di tutti i portatori di interesse, tenuto conto delle esperienze già maturate e nel quadro delle indicazioni europee.
Quale strumento di governo del sistema, appare necessaria l'istituzione di un Comitato Nazionale che veda la partecipazione di tutti i soggetti coinvolti (il Ministero della salute e gli altri Ministeri interessati, le Regioni, l'AIFA, l'ISS, Agenas e le Associazioni dei pazienti), con il compito di delineare le linee strategiche da attuare nei settori della diagnosi e dell'assistenza, della ricerca, della tutela e promozione sociale, della formazione, informazione e del sistema informativo, di indicare le priorità di impiego delle risorse dedicate alle MR e svolgere attività di monitoraggio.

Inoltre, si ritiene necessario che il Comitato permanente per la per la verifica dell'effettiva erogazione dei LEA, di cui all'Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005, introduca tra gli adempimenti da sottoporre a verifica gli interventi in attuazione del presente Piano nazionale tenuto conto dei tempi e delle gradualità necessaria per implementare le azioni previste nelle diverse realtà regionali.

Sono di seguito individuate le azioni da implementare e i fondamentali strumenti da adottare nelle specifiche aree.

3.1 Rete

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

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

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

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

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

- perseguire l'identificazione delle strutture/Presidi della rete delle MR utilizzando criteri oggettivi e per quanto possibile comuni e condivisi, nel rispetto dei requisiti previsti dalle raccomandazioni europee. Tali presidi dovranno avere ampio bacino d'utenza, volumi di attività significativi e performance appropriate, sviluppare la ricerca clinica, avere legami formali con la restante rete territoriale e mantenere memoria della storia clinica del paziente anche nel passaggio tra l'età pediatrica e l'età adulta. Essi dovranno svolgere i compiti previsti per i Centri di *expertise* europei potendosi così candidare a far parte delle *ERNs*.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

- potenziare le reti già esistenti agevolando il collegamento funzionale delle strutture/presidi tra loro e con le altre strutture e i servizi coinvolti per la presa in carico dei pazienti, per garantire la continuità assistenziale;
- effettuare la valutazione periodica dei Presidi/strutture, sia sulla base di indicatori di attività e di risultato, sia sulla soddisfazione del paziente, anche con la partecipazione delle Associazioni e mediante procedure di *audit* esterni, sul modello di quanto già attuato in diversi paesi della UE;
- agevolare gli accordi di cooperazione tra le Regioni per realizzare aree interregionali di intervento assistenziale progressivamente omogenee e integrate;
- utilizzare soluzioni tecnologiche per supportare la condivisione dell'informazione clinica (es. telemedicina, teleconsulto), per ridurre la mobilità dei pazienti e rendere disponibile la competenza e l'esperienza dei centri di riferimento nelle sedi in cui si trova il paziente;
- prevedere la sperimentazione e l'implementazione di nuovi strumenti amministrativi per riconoscere e garantire l'adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza dei centri di riferimento;
- assicurare che la diffusione di pratiche assistenziali innovative dei malati rari rimanga sempre in un contesto di sicurezza e di provata efficacia, a tutela dei pazienti;
- utilizzare in maniera integrata i sistemi informativi di monitoraggio regionale (inclusi i Registri regionali che hanno anche la funzione di supporto all'assistenza) e quelli nazionali (incluso il RNMR) come elementi conoscitivi su cui orientare le politiche e le azioni di governo e di valutazione del sistema;
- sviluppare programmi assistenziali in grado di garantire la transizione dall'età pediatrica all'età adulta. A tale scopo, le Regioni dovranno individuare le modalità appropriate per assicurare lo scambio di informazioni e la condivisione di protocolli clinici e assistenziali tra le strutture pediatriche e le strutture per adulti, per accompagnare i pazienti riducendo il loro disagio;rafforzare ulteriormente gli strumenti di coordinamento e di integrazione delle azioni già previste dagli Accordi tra lo Stato e le Regioni, in un'ottica sovraregionale, per minimizzare le differenze nell'offerta dei servizi e nella loro accessibilità tra le diverse Regioni e, soprattutto, per consentire ai pazienti di essere correttamente indirizzati verso le strutture competenti;
- Incentivare il lavoro in rete tra le strutture che condividano logiche, prospettive e conoscenze.

Indicatori per il monitoraggio

Sono individuati indicatori per misurare:

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

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

I Registri regionali o interregionali ed il Registro nazionale delle MR dovranno migliorare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, in adempimento ai loro compiti istituzionali. A questo scopo, sarà necessario adottare tutte le misure necessarie a migliorare la qualità delle informazioni e a produrre analisi utili a supportare gli interventi di sanità pubblica e a migliorare la pratica clinica. In particolare, si dovranno uniformare e standardizzare le procedure, i contenuti e le scadenze della raccolta dei dati dai registri regionali/interregionali al RNMR e le analisi dei dati contenuti nel RNMR presso l'ISS.
Anche in attesa dell'aggiornamento dell'elenco MR, il Registro nazionale ed i Registri regionali e interregionali potranno ampliare la raccolta dei dati contenuti nel data set minimo già concordato ed estendere eventualmente la rilevazione ad altre malattie, tra cui i tumori rari, anche in armonia

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

con quanto avviene nel resto dell'Europa; ciò potrà essere realizzato anche attraverso la predisposizione di un database atto a raccogliere i dati epidemiologici delle malattie rare in fase di inclusione e pertanto non ancora contenute nel RNMR, nel rispetto della normativa vigente in materia di tutela dei dati personali.
Infine, si dovranno tenere in considerazione le "*Core Recommendations on rare disease patient registration and data collection*" elaborate e adottate da EUCERD (www.eucerd.eu).
Si potrà inoltre censire i registri di patologia, valutandone qualità, rispondenza rispetto alle disposizioni normative vigenti, sostenibilità economica ed opportunità di mantenimento.

Indicatori per il monitoraggio

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

3.3 Nomenclatura e codifica

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

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

Indicatori per il monitoraggio

Sono individuati indicatori per misurare:

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

3.4 Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale

Dovranno essere garantite le seguenti azioni:

- mettere in atto tutte le azioni volte a ridurre il ritardo diagnostico, mediante interventi e strumenti capaci di guidare ed orientare i medici verso il sospetto di MR;
- qualora l'*iter* diagnostico richieda procedure che possono essere effettuate solo in unità operative non comprese tra quelle costituenti il presidio della Rete, sarà cura dello stesso presidio assicurare l'esecuzione delle indagini indispensabili, anche presso altre strutture del SSN dove potrà essere accertata e confermata la diagnosi;
- garantire che tutti gli accertamenti diagnostici siano eseguiti secondo criteri supportati dalle evidenze scientifiche, di appropriatezza ed efficacia, essenzialità e sicurezza;
- privilegiare e mettere in atto azioni in grado di consentire la presa in carico delle persone con diagnosi di malattia secondo percorsi definiti e esplicitati nell'ambito delle reti di assistenza (luoghi, modi, risorse e tempi);
- definire, anche attraverso delibere formali, possibilmente condivise a livello interregionale, i protocolli basati sulle linee guida e l'evidenza scientifica internazionale e i percorsi assistenziali organizzati, garantiti e declinati in relazione al profilo dei bisogni assistenziali del paziente;

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

- diffondere e condividere i protocolli diagnostici e terapeutici predisposti dalle Regioni per singole malattie e/o gruppi di malattie affinché possano essere adottati in modo il più possibile uniforme in ambito nazionale, nel rispetto dei Livelli essenziali di assistenza e delle caratteristiche organizzative e logistiche di ogni singola Regione e Provincia autonoma;
- aggiornare i Lea con particolare attenzione ai bisogni assistenziali dei malati rari;
- promuovere la sperimentazione e la diffusione di trattamenti, anche innovativi, utili a sostituire o compensare funzioni lese o abilità danneggiate a causa di una MR ovvero di trattamenti di supporto e di contrasto ai sintomi correlati ad una malattia rara;
- evitare qualsiasi forma di discriminazione all'accesso ai trattamenti efficaci per le persone con MR o con disabilità che derivi da MR;
- garantire che gli interventi previsti dal piano assistenziale siano attuati preferibilmente dagli ospedali o dai servizi territoriali e distrettuali prossimi al luogo di vita della persona con MR privilegiando il ricorso alle cure domiciliari;
- garantire il coordinamento degli interventi multidisciplinari per i casi che lo richiedono, in continuità assistenziale tra ospedale e territorio;
- favorire l'accesso degli specialisti e professionisti delle ASL di residenza ai Presidi della rete, anche di altre Regioni, per aggiornare le competenze necessarie a seguire adeguatamente i propri pazienti;
- gestire la fase di transizione del paziente dall'età pediatrica all'età adulta, in modo da assicurare la continuità assistenziale;
- definire atti a livello nazionale e predisporre azioni a livello regionale al fine di rendere possibile la somministrazione di terapie farmacologiche e non in ambito scolastico;
- prevedere, quando possibile, brevi ricoveri di sollievo presso strutture di degenza competenti non ospedaliere;
- per le MR ad elevata intensità assistenziale, garantire sostegno alla famiglia e/o a chi effettua le cure e partecipa all'attuazione del piano assistenziale (*caregiver)*;
- sperimentare le modalità di integrazione tra le reti esistenti che si interessano delle forme rare delle varie patologie, tra i quali i tumori, con l'obiettivo di giungere a modelli organizzativi, modalità di monitoraggio e di azione condivisi, in analogia a quanto avviene negli altri paesi europei.

Indicatori per il monitoraggio

Sono individuati indicatori per misurare:
- l'aggiornamento dell'elenco MR allegato al. dm n. 279/2001;
- l'aggiornamento dei LEA con particolare riguardo ai bisogni assistenziali dei malati rari.

3.5 Associazioni/Empowerment

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

Dovranno essere garantite le seguenti azioni:
- incentivare la costruzione di un rapporto collaborativo finalizzato ad una partecipazione dei pazienti ai processi decisionali, incoraggiando la loro informazione e formazione e sostenendo atteggiamenti solidali e comunitari;
- nel percorso assistenziale, dovrà essere favorita l'inclusione del paziente e/o dei suoi familiari in tutte le decisioni che lo riguardano mediante l'uso di un linguaggio comprensibile e condiviso e la rilevazione sistematica dei bisogni effettuata tramite il coinvolgimento dei pazienti e dei loro familiari;
- attenzione dovrà essere data al rispetto del diritto all'educazione e alla formazione, al lavoro e alla partecipazione sociale;

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

- la partecipazione delle organizzazioni dei pazienti nei processi decisionali dovrà avvenire secondo un principio di rappresentanza.

Indicatori per il monitoraggio
Sono individuati indicatori per misurare:
- la partecipazione formale dei rappresentanti delle associazioni dei malati in attività di programmazione nazionale e regionale in materia di MR

3.6. Ricerca

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

- concentrare prioritariamente le risorse dedicate alla ricerca sulle MR sulle aree meno sviluppate (clinica, sanità pubblica e socio-sanitaria) e indirizzate ai bisogni dei pazienti, su obiettivi condivisi tra i centri esperti e le eccellenze scientifiche;
- promuovere la ricerca multidisciplinare, favorendo aggregazioni nazionali in grado di costruire una massa critica che possa agevolare la partecipazione ai consorzi internazionali;
- concentrare le risorse preferibilmente su soggetti istituzionali che abbiano dimostrato capacità e competenza nella ricerca;
- costruire un sistema di tracciabilità delle ricerche sulle MR e di valutazione *ex post* dei risultati ottenuti;
- sviluppare e potenziare gli strumenti a supporto della ricerca e dell'attività clinica delle MR (EMB, linee guida, protocolli, epidemiologia dei piccoli numeri, ecc.)
- sviluppare strategie per disseminare i risultati e trasferirli nella pratica clinica;
- prevedere finanziamenti certi e puntuali per la ricerca, vincolando una parte dei fondi erogati dal livello centrale e dalle Regioni;
- adottare procedure idonee a far sì che i finanziamenti siano erogati con continuità e nel rispetto della tempistica prevista dai bandi;
- promuovere il trasferimento dei risultati delle ricerche dai luoghi di sperimentazione clinica a quelli dell'assistenza;
- semplificare le procedure e prevedere il supporto necessario affinché in Italia aumentino le sperimentazioni cliniche di fase I (sia sul paziente, sia sui volontari sani);
- promuovere, anche con l'aiuto delle Associazioni e tramite un coordinamento scientifico tra le Regioni, sinergie per gruppi di patologie, per coordinare le attività e le casistiche;
- promuovere lo sviluppo di un modello collaborativo tra i principali protagonisti della ricerca sulle MR: i pazienti, i medici, i ricercatori, le imprese, le istituzioni pubbliche e le agenzie private di finanziamento della ricerca, con la creazione di consorzi che includano anche aziende private;
- individuare le priorità per la ricerca di base, clinica, traslazionale e sociale e promuovere approcci cooperativi interdisciplinari che favoriscano la partecipazione dei ricercatori italiani ai progetti di ricerca finanziati a tutti i livelli, compreso quello comunitario, e facilitino, in collaborazione con la CE, lo sviluppo della cooperazione con paesi terzi attivi nel settore, anche per quanto riguarda lo scambio di informazioni e la condivisione delle competenze;
- promuovere e finanziare progetti di ricerca focalizzati anche su trattamenti non farmacologici innovativi e complessi (protesica, robotica, trapiantologia, riabilitazione,..) che possono determinare la qualità di vita della persona in modo rilevante.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

Indicatori per il monitoraggio

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

3.7. Formazione

Destinatari della formazione sono i professionisti, i pazienti e le loro Associazioni, le persone coinvolte nell'assistenza (*caregiver*, familiari, volontariato). E' opportuno che le varie iniziative formative siano coordinate a tutti i livelli del sistema (ASL, Aziende ospedaliere, Istituti di ricerca, Università e scuole di specializzazione) e per tutti gli operatori sanitari e socio-sanitari, attraverso gli interventi prioritari individuati nel presente paragrafo.
Particolare rilevanza dovrà essere riservata ai piani formativi indirizzati ai MMG e PLS, affinché possano:
1) indirizzare correttamente il paziente allo specialista del SSN in grado di formulare il sospetto diagnostico nel minor tempo possibile ed orientarlo verso lo specifico presidio della rete delle malattie rare in grado di garantire la diagnosi della malattia;
2) contribuire attivamente alla presa in carico del paziente.

Dovranno, inoltre, essere utilizzate metodologie appropriate e occorrerà incentivare la formazione per formatori in settori peculiari delle malattie rare.
La formazione dovrebbe essere estesa allo sviluppo di strumenti e metodi atti a sostenere lo sviluppo di linee guida per la gestione clinica dei pazienti e a garantire la diffusione e l'attuazione delle linee guida già esistenti e disponibili anche in ambito internazionale.

3.7.1 Professionisti

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

- **Formazione specialistica:** nella formazione di secondo livello (scuole di specializzazione e master), il tema delle MR dovrà essere integrato al contenuto specifico di ciascun corso al fine di acquisire le conoscenze sulle MR che rientrano nell'ambito di interesse.

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

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

3.7.2 Pazienti, *caregiver*, familiari, volontari

E' necessario dedicare specifici programmi formativi ai "pazienti", alle loro Associazioni, ordinati per gruppi di patologia, bisogni assistenziali e prassi e contenuti dei processi decisionali.
Compete alle reti di assistenza regionali o interregionali e alle Agenzie e Istituti nazionali di formazione programmare azioni tendenti a fornire ai singoli pazienti e loro familiari conoscenze e

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

competenze nella gestione della loro condizione. Esempi di azioni sono i gruppi di auto mutuo aiuto, *parent training, parent to parent*, etc.
Le persone impegnate nell'assistenza al paziente devono essere formate a svolgere con competenza il proprio ruolo attraverso specifici piani formativi elaborati e condotti sia dai centri di *expertise*, sia dai servizi territoriali. In questi progetti formativi un ruolo di supporto particolare è riservato alle Associazioni degli utenti. Esempi di interventi possono essere anche gli strumenti idonei alla formazione a distanza.

Indicatori per il monitoraggio

Sono individuati indicatori per misurare:
- il numero dei corsi ECM, inclusi i corsi accreditati a livello europeo, dedicati alle MR (da attività ECM)

3.8 Informazione

Garantire il potenziamento e il sostegno alla massima diffusione delle fonti informative istituzionali attualmente disponibili (siti web, telefoni e punti informativi nazionali, regionali e locali), promuovendone l'utilizzo da parte di tutti i portatori d'interesse e con la partecipazione dei pazienti nella fase di progettazione degli interventi informativi sulle Malattie Rare:

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

Indicatori per il monitoraggio

Sono individuati indicatori per misurare:
- il numero di help line istituzionali esistenti in ambito nazionale

3.9 Prevenzione

3.9.1 Prevenzione primaria

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

- rendere sempre disponibile il *counselling* preconcezionale alle coppie in età fertile che stanno pianificando una gravidanza, ed il monitoraggio in gravidanza;
- realizzare programmi per incentivare l'adozione di corretti stili di vita (inclusa la corretta alimentazione e l'assunzione appropriata di acido folico);
- valutare le conseguenze, in termini di salute, degli screening "a cascata";
- favorire la consulenza genetica, quando indicato;
- svolgere attività di studio e ricerca nazionale sui fattori causali (maggiori o minori) delle MR e sui fattori che possono concorrere alla loro patogenesi, favorirne lo sviluppo o accelerarne il decorso (fattori e/o condizioni di rischio);
- collaborare al dibattito internazionale volto a definire quali MR possono beneficiare di misure di prevenzione primaria;
- operare, in sintonia con quanto definito dal Piano nazionale della Prevenzione 2010-2012, in argomento di "Prevenzione delle patologie da esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici" (par. 3.3.b) e con le indicazioni fornite dal documento "*PRIMARY PREVENTION OF CONGENITAL ANOMALIES. Recommendations on policies to be considered for the primary prevention of congenital anomalies in National Plans and Strategies on Rare Diseases*" in materia di prevenzione primaria delle malformazioni congenite elaborato da EUROCAT e EUROPLAN (www.eucerd.eu).

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

REGIONE DEL VENETO
giunta regionale
SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

3.9.2 Prevenzione secondaria

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

- realizzare modelli operativi per i programmi di screening delle MR, inclusi gli screening di popolazione in epoca neonatale, basati su evidenze scientifiche, criteri di equità di accesso, aspetti etici, disponibilità di terapia di provata efficacia;
- per le MR genetiche (cluster a rischio), rendere disponibile la consulenza genetica ai familiari delle persone affette;
- attivare le procedure per la diagnosi nel nato morto quando necessario per la definizione del rischio di ricorrenza;
- promuovere il consenso informato all'esecuzione dei test di *screening* e la comunicazione dell'esito, anche negativo;
- dare definitiva attuazione all'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano in materia di linee guida per le attività di genetica medica (Rep. Atti n. 241/CSR del 26 novembre 2009). In particolare, promuovere ed adottare percorsi diagnostico-assistenziali, aderenti a linee guida scientificamente validate e orientati a garantire l'appropriatezza e la qualità delle prestazioni, che prevedano un'adeguata consulenza genetica pre e post test ed una comprensiva ed esaustiva informazione ai pazienti e ai familiari; definire la distribuzione territoriale ottimale, le caratteristiche delle strutture accreditate ed il loro adeguato assetto organizzativo, al fine di concentrare la casistica presso strutture e operatori che garantiscano un adeguato volume di attività associato ad un costante aggiornamento delle conoscenze e delle tecnologie; adottare, laddove non già previsto dalle normative regionali in materia, procedure di accreditamento delle strutture che erogano prestazioni di genetica medica (laboratori e strutture cliniche) che prevedano specifici criteri, tra cui la partecipazione a controlli esterni di qualità e meccanismi di certificazione;
- rafforzare la formazione dei MMG e PLS sulle aggregazioni di segni e sintomi clinici in grado di determinare il sospetto di MR, facilitando e accelerando l'invio del paziente con sospetto diagnostico ai servizi clinici specialistici della rete nazionale delle MR.

3.9.3 Diagnosi prenatale

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

Azioni previste sono:

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

Indicatori per il monitoraggio

Sono individuati indicatori per misurare:

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

PRESIDENZA

REGIONE DEL VENETO giunta regionale SEZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA

3.10 Farmaci

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

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

Indicatori per il monitoraggio
Sono individuati indicatori per misurare:

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

3.11 Sostenibilità economica

Il presente Piano non è supportato dallo stanziamento di specifiche risorse, sia in considerazione delle modalità ordinarie del finanziamento del Ssn, sia a causa della difficile e ancora attuale contingenza economica.

L'assistenza alle persone affette da MR è finanziata principalmente attraverso le risorse ordinariamente destinate al Ssn e ripartite annualmente tra le Regioni. Le risorse effettivamente destinate all'assistenza delle MR variano tra le Regioni anche in relazione alla rispettiva disponibilità di bilancio. La salvaguardia del principio di equità tra i cittadini e la maggior omogeneità nella disponibilità di trattamenti tra le diverse Regioni devono essere perseguite attraverso un aggiornamento dei LEA che dedichi particolare attenzione alle necessità assistenziali delle malattie rare.

I processi di controllo dell'appropriatezza prescrittiva, che dovranno essere messi in campo dalle Regioni attraverso la condivisione e la definizione dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali, libererà delle risorse che in parte dovranno essere reinvestite nell'assistenza appropriata alla persona con malattia rara.

Nel corso del triennio di validità del presente Piano saranno favorite sperimentazioni gestionali ed amministrative tendenti a valutare la fattibilità di modalità di remunerazione che considerino la complessità della gestione assistenziale del malato raro nel *setting* ospedaliero e territoriale. Ugualmente, dovranno essere sperimentate tariffe riguardanti prestazioni specifiche di telemedicina e teleconsulto.

A supporto delle azioni di programmazione, di orientamento dei servizi, di formazione e monitoraggio si potranno valutare modifiche, anche normative, al vigente sistema di finanziamento, che prevedano la destinazione vincolata di quote del FSN al sistema delle MR.