Ministero della Salute

Co.Na.Ma.R.
COMITATO NAZIONALE
PER LE MALATTIE RARE

15 - 16 Giugno 2026

1° Summit Nazionale sulle politiche per le Malattie Rare

Carta di Roma delle Malattie Rare

1° Summit nazionale sulle
politiche per le Malattie Rare

Questo documento è il risultato dei tavoli di lavoro del Summit nazionale
delle malattie rare, che si è svolto a Roma il 15 e il 16 giugno 2026.

1 Summit Nazionale
sulle politiche per le
Malattie Rare

Carta di Roma delle Malattie Rare

Strategie per l'innovazione
della governance e dei processi
del settore delle malattie rare

Indice

Prefazione 5
Introduzione 13

Tavolo 1 Coordinamento e governance 17
Tavolo 2 Diagnosi 25
Tavolo 3 Ricerca, terapie e investimenti 49
Tavolo 4 Trattamenti per le malattie rare 67
Tavolo 5 Privacy e condivisione dei dati 85
Tavolo 6 Formazione 97
Tavolo 7 Presa in carico 113
Tavolo 8 Transizione dall'età pediatrica ad adulta e da adulta a geriatrica 129

Proposte per l'Europa 141
Indice degli Autori 153

Il Ministro
Prof. Orazio Schillaci

Prefazione

Le malattie rare costituiscono una delle sfide più complesse per i sistemi sanitari contemporanei. Dietro ogni diagnosi vi sono persone e famiglie che affrontano percorsi spesso difficili, caratterizzati dalla necessità di accedere tempestivamente a competenze specialistiche, cure appropriate e servizi in grado di garantire continuità assistenziale e qualità della vita.

Per questo motivo, **fin dall'inizio del nostro mandato, abbiamo voluto attribuire a questo settore una particolare centralità nell'agenda sanitaria nazionale**. Desidero in questo contesto rivolgere un ringraziamento al Sottosegretario Marcello Gemmato, al quale ho affidato la delega sulle malattie rare, per il lavoro svolto su un ambito di così grande rilevanza per il diritto alla salute.

Il 1° Summit nazionale sulle politiche dedicate a questa tematica rappresenta un momento di altissimo confronto con tutti gli attori in campo, di cui possiamo essere orgogliosi come Nazione. Ringrazio tutti i partecipanti per il forte impegno dedicato alla riuscita di questa iniziativa. Ma il Summit **rappresenta anche un laboratorio concreto di proposte serie e concrete che l'Italia offre all'Europa per affrontare il futuro con una visione comune**.

In questi anni, come Governo, ci siamo mossi con decisione sul tema delle malattie rare. Abbiamo dato ad esempio piena attuazione alla legge del 10 novembre 2021, la n. 175, che rappresenta il principale riferimento normativo nazionale in materia.

In tempi rapidi abbiamo reso operativo il Comitato nazione per le malattie rare, adottato e finanziato con 50 milioni di euro il Piano nazionale malattie rare 2023-2026 e approvato il documento di riordino della Rete nazionale delle malattie rare.

Si tratta di risultati importanti che hanno consentito di rafforzare il coordinamento della rete, valorizzare il ruolo dei centri di riferimento e consolidare un sistema sempre più orientato alla presa in carico della persona lungo tutte le fasi della vita.

Parallelamente, abbiamo continuato a investire nella ricerca scientifica, nello sviluppo di nuovi trattamenti e nel sostegno all'accesso ai farmaci orfani e alle terapie innovative. La ricerca è, infatti, uno strumento fondamentale per ampliare le opportunità diagnostiche e terapeutiche e offrire risposte sempre più efficaci ai bisogni delle persone con malattia rara.

I progressi compiuti sono significativi, ma restano ancora molte sfide da affrontare. Ridurre i tempi della diagnosi, favorire il riconoscimento precoce delle patologie, migliorare l'interoperabilità dei dati e garantire una presa in carico sempre più integrata e multidisciplinare sono obiettivi che richiedono continuità d'azione e una visione di lungo periodo.

La Carta di Roma per le malattie rare nasce proprio da questa consapevolezza. È il risultato di un ampio lavoro di confronto che ha coinvolto esperti provenienti da diversi ambiti, chiamati a elaborare proposte e raccomandazioni per affrontare le principali criticità del settore e individuare soluzioni concrete per il futuro.

Il valore di questo documento risiede non soltanto nei contenuti che propone, ma anche nella prospettiva che lo ispira e degli orizzonti a cui guarda.

Nessuno può affrontare da solo le complessità legate alle malattie rare. Per questo è necessaria una collaborazione sempre più stretta tra gli Stati dell'Unione Europea.

La Carta di Roma per le malattie rare, che l'Italia mette a disposizione dell'Europa, guarda oltre la dimensione nazionale e contribuisce al dibattito sul futuro delle politiche in materia, promuovendo una visione condivisa fondata sulla cooperazione, sulla valorizzazione delle competenze e sul rafforzamento delle reti di collaborazione.

L'obiettivo deve essere quello di garantire alle persone con malattia rara diagnosi tempestive, cure appropriate e un accesso sempre più equo ai servizi sanitari, indipendentemente dal luogo in cui vivono.

È una sfida che riguarda l'intera Europa e che richiede il contributo di tutti coloro che operano nel campo della salute, della ricerca e dell'innovazione.

La Carta di Roma rappresenta dunque un contributo importante che la nostra Nazione offre a questo percorso, nella convinzione che il progresso scientifico, la condivisione delle conoscenze e la collaborazione tra Paesi siano strumenti essenziali per migliorare concretamente la qualità della vita delle persone con malattia rara e delle loro famiglie.

Roma, 15 giugno 2026

Orazio Schillaci

Il Sottosegretario di Stato alla salute
On. Marcello Gemmato

Prefazione

Ho fortemente voluto questo 1° Summit nazionale per affermare con chiarezza un dato politico e istituzionale: **l'Italia rappresenta, oggi, uno dei Paesi di riferimento in Europa nelle politiche per le malattie rare.**
Un primato costruito nel tempo attraverso un quadro normativo solido sul quale si incardina un sistema strutturato che questo Governo ha scelto di supportare e migliorare. Questo sistema, composto da ricercatori e professionisti sanitari di alta competenza, centri di eccellenza diffusi su tutto il territorio e una rete di riferimento europeo di alto profilo che interagisce con le associazioni dei pazienti, è interamente dedito a garantire alle persone con malattia rara una presa in carico qualificata, multidisciplinare e orientata alla continuità assistenziale, lungo tutto l'arco della vita.

La Legge 10 novembre 2021, n. 175, il cosiddetto Testo unico sulle malattie rare, e il Piano nazionale malattie rare costituiscono i pilastri principali del quadro normativo italiano.
Appena insediato, questo Governo, in sinergia con il Comitato nazionale per le malattie rare, Organismo rinnovato su mio impulso, ha aggiornato dopo sette anni proprio il Piano nazionale, dotandolo di ben 50 milioni di euro necessari alla sua attuazione.

Contestualmente, è stato approvato il riordino della rete nazionale delle malattie rare che individua i centri di eccellenza, di coordinamento e di riferimento di tutte le regioni d'Italia e che assegna loro compiti e funzioni: è un risultato importantissimo che consente oggi di garantire alle persone con malattia rara un percorso strutturato di presa in carico.
Riconoscendo quindi la specificità delle malattie rare come priorità di sanità pubblica, l'Italia si attesta tra i sistemi più avanzati a livello internazionale.

A conferma di questo primato, voglio evidenziare, ad esempio, che per tutti i nati sul territorio nazionale è garantita, tramite lo screening neonatale esteso, una diagnosi precoce e precisa per 40 patologie, tutte esenti dalla partecipazione al costo delle prestazioni diagnostiche e terapeutiche. L'ultimo aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), il cui iter è in corso di perfezionamento, estende ulteriormente questa tutela a un totale di ben **49 patologie: un altro risultato importantissimo che consolida il primato europeo e internazionale del nostro Paese e che conferma la grande attenzione di questo Governo al settore.**

A questo si affianca l'impegno nella ricerca clinica indipendente, sia attraverso i bandi a valere sui fondi del Piano nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) e della ricerca finalizzata, sia con l'attivazione del Bando AIFA per

la ricerca indipendente sulle malattie rare, che si è conclusa proprio in questi ultimi giorni con l'ammissione al finanziamento di 19 progetti per 17,5 milioni di euro, aventi ad oggetto lo studio di diverse malattie rare e con trattamenti che comprendono anche terapie avanzate.

L'Italia, inoltre, è presente con proprie strutture sanitarie nelle **24 reti di riferimento europeo ERN** e può vantare il più alto numero di strutture affiliate registrate presso le ERN in Europa, con 83 ospedali e 320 centri[1].

Questo risultato non è casuale: è la diretta conseguenza di una politica di investimento sistematico nelle eccellenze cliniche e di ricerca, in particolare negli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico - IRCCS, che rappresentano un punto di riferimento fondamentale per i pazienti e una leva strategica per l'innovazione e la sostenibilità del sistema. Gli IRCCS e le ERN non sono realtà parallele ma ecosistemi integrati: le sperimentazioni cliniche condotte al loro interno alimentano direttamente la capacità diagnostica e terapeutica dei centri di riferimento. **Per questo motivo, rafforzare la ricerca significa rafforzare l'assistenza.**

Il nostro Paese può vantare, poi, uno dei sistemi più avanzati in Europa per l'accesso ai farmaci orfani e alle terapie innovative. Attraverso l'Agenzia Italiana del Farmaco, pazienti e professionisti sanitari dispongono di strumenti efficaci per il monitoraggio delle carenze e delle indisponibilità di medicinali, nonché di procedure tempestive e misure straordinarie volte ad assicurare la continuità terapeutica, comprese, ove necessario, le importazioni di farmaci autorizzati all'estero.

Tuttavia, **solo il 5% circa delle 10.000 malattie rare stimate[2] dispone oggi di un trattamento approvato**. Per le altre, l'accesso ai trattamenti sintomatici, ai farmaci *off-label* e alle terapie non farmacologiche, che costituiscono per molte persone l'unica opzione disponibile, rimane frammentato e disomogeneo tra regioni.

Il 1° Summit nazionale sulle politiche per le malattie rare nasce, quindi, dalla volontà di accompagnare un processo di evoluzione dell'intero macro-sistema che configura il settore delle malattie rare al fine di garantire il miglioramento di tutti i fattori che concorrono a determinare le condizioni di vita delle persone con malattia rara.
Nei mesi scorsi, oltre 90 esperti appartenenti al mondo delle istituzioni, della comunità scientifica, delle autorità regolatorie, delle associazioni di categoria delle industrie farmaceutiche, dei professionisti sanitari e delle associazioni di pazienti si sono riuniti in 8 tavoli tematici in un confronto orientato alla trattazione di materie cardine del settore quali: coordinamento e governance, diagnosi, ricerca e investimenti, trattamenti, privacy e dati sanitari, formazione, presa in carico, transizione dall'età pediatrica all'età adulta e dall'età adulta a quella geriatrica.

I temi affrontati riflettono la complessità del settore: la riduzione della cosiddetta "odissea diagnostica", che ancora oggi costringe le persone con malattia rara ad attendere in media quasi cinque anni per ricevere una diagnosi; la promozione della cultura del sospetto tra i professionisti sanitari di primo contatto; l'interoperabilità dei sistemi informativi sanitari e l'adozione degli *ORPHAcodes*; il rafforzamento dei percorsi di presa in carico multidisciplinare e la continuità assistenziale nelle fasi di transizione; la valorizzazione dei dati *real-world* e dei *Patient reported outcomes* nella ricerca e nella programmazione sanitaria.

Dal lavoro dei tavoli sono emerse raccomandazioni puntuali e operative che trovano sintesi nella **Carta di Roma, documento di indirizzo** che analizza le criticità di settore e propone soluzioni concrete. Il documento contiene, inoltre, una serie di proposte per l'Europa.

La Carta di Roma definisce un cambio di paradigma: l'Italia non si limita a consolidare il proprio ruolo a livello nazionale, ma propone agli altri Stati membri dell'Unione Europea una visione comune fondata su cooperazione strutturata, condivisione delle competenze, accesso equo alla diagnosi precoce, alle cure e alle terapie innovative e rafforzamento del sistema delle ERN.

Il documento riconosce, dunque, che le criticità più rilevanti del settore non possono essere affrontate dai singoli Paesi e dai relativi portatori di interesse. Sono necessarie, invece, alleanze stabili tra istituzioni, enti di ricerca, industria e comunità di pazienti che possano operare nell'ambito di un ecosistema europeo della ricerca coordinato e sostenibile, dotato di infrastrutture condivise e con dati interoperabili.

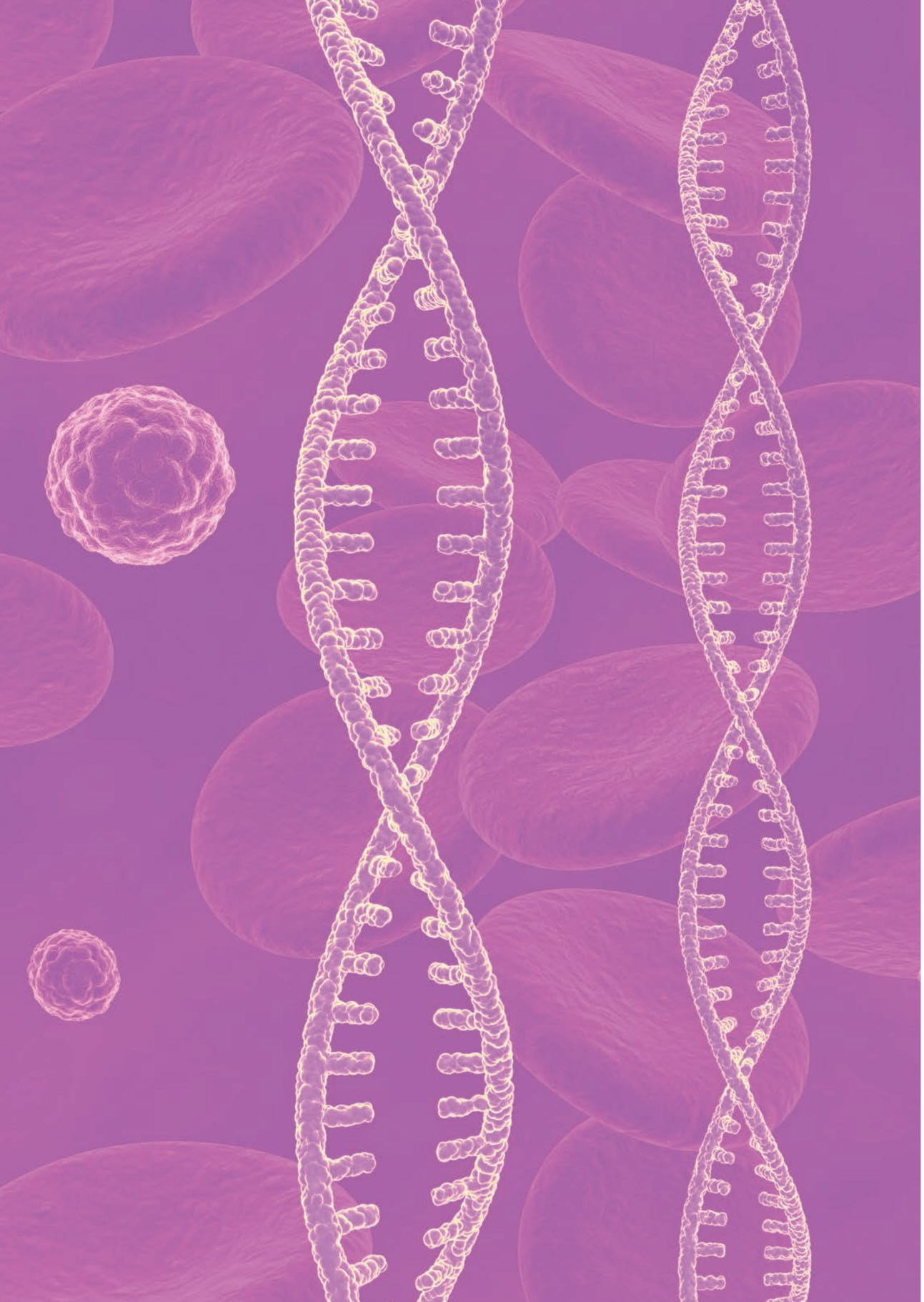
Partendo da questa visione programmatica volta alla concreta innovazione della governance e di tutti i processi del settore delle malattie rare, l'Italia continuerà a ispirare, orientare e contribuire alla realizzazione di un percorso europeo comune e condiviso tra gli Stati Membri.

La rarità non è un'eccezione: è il banco di prova su cui i diversi sistemi sanitari misurano la propria capacità di essere equi, inclusivi e all'avanguardia. Trasformare questa consapevolezza in politiche concrete, in investimenti stabili, in diritti esigibili per oltre 2 milioni di persone con malattia rara in Italia e 30 milioni in Europa è l'impegno che questo Summit ci consegna.

Roma, 15 giugno 2026

Marcello Gemmato

1 European Reference Networks Monitoring Report 2025 https://health.ec.europa.eu/publications/european-reference-networks-monitoring-report-2025_en
2 Haendel M, et al. How many rare diseases are there? Nat Rev Drug Discov. 2020: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32020066/



Introduzione

Le malattie rare sono condizioni di salute che colpiscono un numero limitato di persone rispetto alla popolazione generale[3].
Nonostante la loro bassa prevalenza individuale, il numero complessivo di persone colpite è tuttavia elevato e tutt'altro che marginale: si stima che nel **mondo** ci siano oltre 300 milioni di persone affette da una malattia rara. In **Europa**, invece, si stima che oltre **30 milioni** di cittadini europei, inclusi oltre **2 milioni in Italia**, convivano con una malattia rara. In Europa, una malattia è definita rara quando colpisce non più di 5 persone su 10.000i. Tuttavia, esistono patologie ultra-rare con incidenze ancora inferiori (1 a 50.000).

Le malattie rare riconosciute sono generalmente stimate tra le 5.000 e le 8.000. Tuttavia, nell'era della medicina di precisione, grazie ai progressi delle conoscenze genomiche e all'evoluzione delle classificazioni ontologiche, il numero delle entità nosologiche distinte supera oggi le 10.000, di cui la maggior parte (circa 80%) ha origine genetica e circa il 70% insorge in età pediatrica.
Molte di queste condizioni sono gravi, croniche, progressive e talvolta potenzialmente letali, con un impatto significativo sulla qualità della vita delle persone con malattie rare e delle loro famiglie[4].

A riguardo, l'Italia è certamente tra i Paesi europei più all'avanguardia nel settore. La posizione del nostro Paese nel contesto europeo è ulteriormente rafforzata dalla partecipazione alle 24 reti di riferimento europee (ERN), all'interno delle quali l'Italia può vantare il più alto numero di strutture affiliate ERN, con 83 ospedali e più di 320 centri clinici.

L'Italia, grazie all'eccellenza dei suoi professionisti sanitari, delle strutture sanitarie e di ricerca collegate anche alle ERN e agli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS), nonché al suo sistema di screening neonatale esteso (SNE), al modello di presa in carico integrato multidisciplinare e trasversale sviluppato intorno alla persona con malattia rara e a un accesso strutturato alle terapie innovative, è in grado di offrire oggi risposte efficaci alle necessità dei pazienti.

In questo contesto, la ricerca scientifica e le strutture ad essa preposte rappresentano un punto fermo nel settore delle malattie rare in Italia.

Esse consentono infatti di identificare le cause genetiche e non ancora conosciute, di fornire diagnosi certe, di studiare le comorbidità, la storia naturale e l'evoluzione delle malattie rare dal punto di vista clinico, biochimico e comportamentale, di sviluppare altresì terapie genetiche e farmacologiche innovative e personalizzate anche tramite il riposizionamento di

3 Haendel M, et al. How many rare diseases are there? Nat Rev Drug Discov. 2020: https://pubmed.ncbi.nih.gov/32020066/
4 https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3113481/

farmaci già esistenti (*drug repurposing*) e l'applicazione di approcci non farmacologici e di riabilitazione più efficienti ed efficaci.

Per le persone con malattia rara sono fondamentali l'accesso a una diagnosi precisa e rapida, la presa in carico e le terapie che le accompagnino fino all'età geriatrica. È fondamentale anche che questi processi siano fortemente integrati e in rete con quelli degli altri Paesi membri dell'Unione europea. Professionisti e strutture in tutta Europa devono poter collaborare sempre meglio per offrire le risposte più adeguate possibili ai pazienti e ai familiari.

A riguardo, le ERN rappresentano certamente un'infrastruttura strategica ed essenziale che, insieme agli altri processi, necessita di un costante sviluppo e di risorse adeguate per rispondere concretamente alle esigenze delle persone con malattia rara. Il 1° Summit nazionale sulle politiche per le malattie rare, promosso dal Ministero della salute e dal Comitato nazionale per le malattie rare, nasce proprio dall'esigenza di voler offrire, con indirizzi programmatici ben definiti e condivisi tra tutti gli stakeholder, un contributo al miglioramento di tutti i processi afferenti al settore delle malattie rare così da garantire sempre più il diritto alla salute dei pazienti.

I principali macro-obiettivi che hanno guidato il lavoro dei membri del summit sono quattro:

- avviare un confronto costante, concreto e costruttivo tra stakeholder diversi e con responsabilità e competenze importanti e determinanti ossia tra istituzioni, associazioni di pazienti, società scientifiche, enti di ricerca, professionisti sanitari, agenzie pubbliche e private di finanziamento alla ricerca, associazioni di categoria dell'industria farmaceutica e politica;
- definire le criticità di settore e individuare le possibili soluzioni;
- elaborare un documento di indirizzo da proporre ai decisori pubblici come contributo al miglioramento dei processi afferenti al settore delle malattie rare;
- condividere con i Paesi membri dell'Unione Europea proposte concrete e percorsi da intraprendere insieme per migliorare la presa in carico dei pazienti a livello europeo.

Nei mesi antecedenti all'evento del 15 e del 16 giugno 2026, i membri del Summit si sono riuniti per un lungo e proficuo confronto.
Partendo dalla fotografia e dell'analisi dello stato generale del settore (rappresentato anche dal Piano nazionale delle malattie rare 2023 - 2026), hanno lungamente discusso e condiviso una serie di proposte migliorative da sottoporre all'attenzione della politica italiana ed europea.
I lavori si sono svolti in seno a 8 tavoli tematici che hanno trattato le materie della governance e del coordinamento, della diagnosi, della ricerca, dei trattamenti, della privacy e della condivisione dei dati clinici, della formazione, della presa in carico, della transizione dall'età pediatrica a quella adulta e da quella adulta a quella geriatrica.

Dal lavoro congiunto e sinergico **di oltre 90 esperti** è emerso un **documento condiviso di indirizzo: la Carta di Roma delle malattie rare.**

Il documento contiene le analisi delle criticità individuate nel settore italiano delle malattie rare e le possibili soluzioni da adottare nel tempo. **Il documento contiene anche un contributo strategico: le proposte per l'Europa.** Al suo interno sono sintetizzate una serie di proposte concrete indirizzate ai Paesi dell'Unione Europea.

L'obiettivo è quello di creare le condizioni per un percorso comune finalizzato all' individuazione di soluzioni concrete e sostenibili per affrontare efficacemente e risolvere le criticità del settore.

Sulla scorta di tali proposte per l'Europa, il 1° Summit nazionale sulle politiche per le malattie rare **invita** gli Stati membri dell'UE a lavorare congiuntamente al fine di **promuovere l'organizzazione degli Stati generali europei delle malattie rare nell'intento di porre le basi per un futuro Piano d'azione europeo** da concretizzarsi nelle opportune sedi istituzionali europee.

Di seguito, si riportano i lavori degli 8 tavoli tecnici.

Carta di Roma

Tavolo 1
Coordinamento e governance

Coordinamento e governance

Autori

Coordinatore
Dott. Giovanni Leonardi

Dott. Luca Padua
Dott.ssa Rosanna Mariniello
Dott. Marco Silano
Dott.ssa Giselda Scalera

Prof.ssa Paola Facchin
Dott.ssa Eleonora Passeri
Dott.ssa Annalisa Scopinaro
Prof. Giuseppe Lauria Pinter

Prof. Giulio Pompilio
Dott.ssa Paola Torreri
Dott.ssa Marta De Santis

Sommario

1. Box di sintesi 19
2. Premessa 19
3. Contesto europeo e internazionale: atti e norme che disciplinano il settore 20
4. Contesto italiano: atti e norme che disciplinano il settore 21
5. Criticità del settore e soluzioni individuate 22
6. Proposta per l'Europa 23

1. Box di sintesi

Criticità: assenza di un Organismo di coordinamento delle strutture italiane afferenti alle Reti di riferimento europee (ERN).

Proposte di soluzioni: attivare un Organismo di coordinamento delle strutture italiane afferenti alle ERN.

Benefici per i pazienti
L'istituzione dell'Organismo di coordinamento delle strutture italiane afferenti alle ERN produrrà benefici diretti e indiretti per le persone con malattie rare, agendo su più livelli del sistema sanitario e della ricerca.

Collegando in rete i centri ERN, l'Organismo agevolerà la definizione di un percorso di presa in carico più rapido e uniforme e, al tempo stesso, attraverso l'individuazione di specifici punti di accesso alla rete, permetterà ai medici ospedalieri, ai medici di medicina generale e ai pediatri di libera scelta di indirizzare tempestivamente i pazienti sospetti verso il centro ERN più idoneo, riducendo così i tempi di diagnosi e migliorando l'accesso alle competenze specialistiche.

L'Organismo supporterà i centri di riferimento nell'individuazione di modelli di coordinamento della presa in carico delle persone con malattia rara, modelli che dovranno garantire percorsi integrati e presa in carico multidisciplinare in tutte le fasi della vita e nelle varie aree della persona (sanitaria, sociale, lavorativa, scolastica, ecc.).

La creazione di un coordinamento delle strutture italiane afferenti alle ERN faciliterà il sostegno alla ricerca sulle malattie rare finalizzata allo sviluppo di tecniche diagnostiche più efficaci e terapie innovative, al *repurposing* di farmaci e valorizzando la messa a sistema di tutte le risorse disponibili, organizzando in modo sinergico il contributo dei vari portatori di interesse.

L'Organismo contribuirà a garantire la tutela effettiva del diritto alla salute delle persone con malattie rare rafforzando, tra l'altro, il dialogo e la fiducia tra i pazienti e i professionisti sanitari dei centri di riferimento.

2. Premessa

Con riferimento alla vigente normativa del 2014, il primo Summit delle malattie rare propone l'attivazione di un organismo di coordinamento delle strutture di eccellenza che operano nel campo delle malattie rare in Italia e che afferiscono alle ERN.

L'istituzione dell'Organismo soddisferebbe le esigenze di interlocuzione, coordinamento e collaborazione rappresentate dai professionisti sanitari delle strutture di eccellenza.

L'Organismo offrirebbe specifiche competenze tecnico-scientifiche volte a integrare le attività affidate al Comitato nazionale per le malattie rare e al

Centro nazionale delle malattie rare dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). L'Organismo risponderebbe, inoltre, alla necessità di supportare una visione unitaria sulla presa in carico delle persone con malattia rara e sulla *governance* della ricerca in Italia nel campo delle malattie rare, favorendo la valorizzazione delle sinergie tra i diversi attori coinvolti.

3. Contesto europeo e internazionale: atti e norme che disciplinano il settore

Fin dalla seconda metà degli anni '90, l'Europa ha posto particolare attenzione al tema delle malattie rare, sviluppando documenti e azioni mirate e volte allo sviluppo di un approccio globale basato su interventi specifici e combinati, finalizzati a:

- prevenire un'elevata morbilità;
- ridurre la mortalità precoce;
- migliorare la qualità di vita delle persone con malattie rare;
- migliorare il potenziale socioeconomico dei pazienti.

Nel periodo tra gennaio 1999 e dicembre 2003 il Parlamento Europeo e il Consiglio hanno adottato il programma d'azione comunitaria sulle malattie rare concernente anche le malattie genetiche (Decisione 1295/1999/CE del 29 aprile 1999).

Successivamente, il Parlamento Europeo e il Consiglio hanno definito, con la Decisione 1350/2007/CE del 23 ottobre 2007, il secondo programma di azione comunitaria in materia di salute, nell'ambito del quale si fornisce una definizione scientifica più precisa di malattia rara.

Nel libro bianco "*Un impegno comune per la salute: approccio strategico dell'UE per il periodo 2008 – 2013*" del 23 ottobre 2007, la Commissione Europea ha identificato le malattie rare come settore prioritario di azione, menzionandole specificatamente nell' "Obiettivo 1: Promuovere un buono stato di salute in un'Europa che invecchia" (pag. 9).

La Raccomandazione del Consiglio 2009/C/151/02 dell'8 giugno 2009 ha confermato la priorità delle malattie rare (considerando n. 7) nel sesto programma quadro d'azione comunitaria di ricerca, sviluppo tecnologico e dimostrazione volto a contribuire alla realizzazione dello spazio europeo della ricerca e all'innovazione 2002-2006 (Decisione 1513/2002/CE del 27 giugno 2007).

Nella Direttiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti all'assistenza sanitaria transfrontaliera, l'art. 12, comma 1 sancisce inoltre che: "*La Commissione sostiene gli Stati membri nello sviluppo delle reti di riferimento europee tra prestatori di assistenza sanitaria e centri di eccellenza negli Stati membri, soprattutto nel settore delle malattie rare*", mentre, al comma 2, specifica gli obiettivi che devono essere perseguiti.
Al comma 3, peraltro, si sottolinea come gli Stati membri siano incoraggiati a facilitare lo sviluppo delle reti di riferimento europee per la presa in carico delle persone con malattia rara attraverso gli stati.
L'articolo 13, invece, è interamente dedicato alle malattie rare e alle modalità attraverso le quali la Commissione sostiene gli Stati membri nella cooperazione e nello sviluppo di capacità di diagnosi e di cura definendone fini specifici.

Nel 2017, sulla base della Direttiva 2011/24/UE, sono state istituite le ERN e il Decreto di esecuzione (UE) 2014/287 ne ha definito la struttura e il funzionamento.
Tali reti mirano a collegare centri di eccellenza clinica e di ricerca per la presa in carico delle persone con malattie rare o complesse, promuovendo la condivisione di conoscenze, il teleconsulto, la ricerca congiunta e gli standard di cura omogenei a livello europeo.

In Italia sono presenti le 24 ERN attualmente riconosciute e distribuite prevalentemente presso gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) e le Università.

4. Contesto italiano: atti e norme che disciplinano il settore

L'Italia ha recepito la Direttiva 2011/24/UE con il decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 38 che, all'art. 13, ha disposto la partecipazione del nostro Paese allo sviluppo delle ERN.

In particolare, il comma 1 prevede che l'Italia concorra allo sviluppo delle ERN e che si impegni a promuovere e agevolare il coordinamento dei centri d'eccellenza sul territorio.

Al comma 2, invece, viene prevista l'istituzione presso il Ministero della salute dell'Organismo di coordinamento e monitoraggio, che stabilisce le regole e suggerisce modelli orientati alla valorizzazione delle eccellenze delle strutture italiane, anche in vista della loro partecipazione alle ERN.
La legge definisce inoltre gli obiettivi che tale Organismo di coordinamento e monitoraggio deve perseguire:

a. individuare regole, modelli e indicatori di riferimento per la valorizzazione delle eccellenze presenti nelle strutture ospedaliere nazionali, per il monitoraggio degli standard di eccellenza delle performance ospedaliere, sulla base di quanto già in uso per la valutazione delle migliori pratiche, per il raggiungimento di elevati standard di qualità nell'**assistenza**;
b. elaborare il percorso orientato alla valorizzazione delle eccellenze nel rispetto della legislazione nazionale in vigore ed in aderenza ai

requisiti ed alle procedure stabilite dalla Commissione Europea ai sensi dell'articolo 12, paragrafo 4, della direttiva 2011/24/UE tramite un **sistema di identificazione e monitoraggio dei prestatori di assistenza sanitaria**, per il riconoscimento dei livelli di qualità e sicurezza, nell'ambito della programmazione sanitaria nazionale;

c. supportare la Commissione Europea nella procedura di valutazione e selezione dei centri di riferimento e delle reti;
d. **proporre modelli per il collegamento tra prestatori di assistenza sanitaria e le reti**;
e. coordinare la complessiva cooperazione in materia anche promuovendo lo sviluppo di reti nazionali e regionali;
f. diffondere le informazioni relative alle opportunità derivanti dalle ERN ai prestatori di assistenza sanitaria ed ai centri di eccellenza in tutto il territorio nazionale.

5. Criticità del settore e soluzioni individuate

Criticità: necessità di coordinamento delle attività tecnico-scientifiche dei centri di eccellenza italiani afferenti alle ERN

Nell'ambito dei rappresentanti dei centri di eccellenza italiani afferenti alle ERN è emersa, da tempo, la necessità di istituire un Organismo di coordinamento delle attività tecnico-scientifiche dei medesimi centri in vista della loro partecipazione ai lavori svolti nell'ambito delle ERN, al fine di potenziare l'efficacia dell'intero sistema e, di conseguenza, aumentare significativamente i benefici diretti e indiretti per i pazienti.

Proposta di miglioramento:
istituzione di un Organismo di coordinamento

Tenuto conto della necessità, ancora avvertita, di sostenere i centri italiani che si sono accreditati alle ERN, aiutandoli nell'attività di monitoraggio che la Commissione Europea effettua periodicamente e nello sviluppo di competenze che rendano il percorso del paziente sempre più in rete scevro dalla necessità di auto-gestione, il primo Summit delle malattie rare propone di costituire un Organismo, con una composizione snella, che ne garantisca l'operatività tecnica.

Tale Organismo, coordinato per quanto di competenza dal Comitato nazionale per le malattie rare e dal Centro nazionale delle malattie rare dell'Istituto Superiore di Sanità, dai quali riceverà gli opportuni indirizzi, opererebbe presso il Ministero della salute, in accordo con le Regioni, integrando e completando l'architettura dei soggetti istituzionali che operano nel settore delle malattie rare.

L'Organismo rappresenterebbe lo strumento attraverso il quale l'Italia potrà partecipare in modo coerente e ancora più competitivo al sistema europeo delle ERN, assicurando un approccio integrato tra assistenza, formazione e ricerca.

Infine, l'Organismo contribuirà anche a facilitare e a promuovere la partecipazione alle ERN, rendendo il percorso meno frammentato e di maggior supporto ai centri che vorranno inviare la richiesta di adesione.

Proposta di miglioramento: compiti dell'Organismo

L'Organismo di coordinamento si potrebbe occupare di svolgere le seguenti azioni:

- proporre al Comitato nazionale malattie rare modelli per il collegamento tra prestatori di assistenza sanitaria, professionisti sociosanitari e le reti;
- diffondere le informazioni relative alle opportunità derivanti dalle ERN ai prestatori di assistenza sanitaria, ai professionisti sociosanitari e ai centri in tutto il territorio nazionale;
- favorire la nascita di una rete di Organismi di coordinamento nazionale delle ERN tra i Paesi membri;
- fornire supporto tecnico-scientifico sia al Comitato nazionale malattie rare che ai referenti delle ERN;
- facilitare il raccordo tra centri ERN e altri centri di riferimento per le malattie rare presenti nel territorio nazionale;
- contribuire alla diffusione delle buone pratiche;
- aumentare la visibilità internazionale dei centri di eccellenza italiani;
- supportare la partecipazione coordinata ai bandi europei;
- definire strategie comuni per la sostenibilità dei centri ERN.

Proposta di miglioramento:
dotazione dell'Organismo di una segreteria permanente

Avvalendosi di una segreteria permanente, l'Organismo opererebbe come struttura di supporto al Ministero della salute per l'armonizzazione delle attività dei centri italiani che afferiscono alle ERN, garantendo ai centri d'eccellenza situati sul territorio nazionale un sistema di coordinamento uniforme, efficiente ed efficace atto a rispondere in tempi rapidi ai bisogni per i percorsi diagnostici e assistenziali delle persone con malattie rare così come alle necessità della ricerca e altri soggetti/enti interessati.

La segreteria permetterà l'operatività al Ministero della salute, al Comitato nazionale per le malattie rare e al Centro nazionale malattie rare, supportandoli in ciò che sarà necessario.

6. Proposta per l'Europa

Il Summit delle malattie rare propone agli Stati membri di istituire configurazioni di indirizzo e coordinamento simili tra loro, eventualmente sul modello italiano, così da rendere più efficaci ed efficienti tutte le azioni realizzate a beneficio dei pazienti rari europei.

Carta di Roma

Tavolo 2
Diagnosi

Diagnosi

Autori

Coordinatore
Dott. Alessio Nardini

Dott.ssa Maria Rosaria Campitiello
Dott. Sergio Iavicoli
Dott. Filippo Anelli
Dott. Antonio D'Avino
Dott.ssa Maria Grazia Privitera
Prof. Paolo Gasparini
Dott.ssa Ilaria Ciancaleoni Bartoli
Dott. Federico Maspes
Dott.ssa Simona Bellagambi
Dott. Marcello Cattani
Dott. Stefano Gustincich
Dott. Carlo Dionisi Vici
Dott. Domenico Coviello
Dott. Roberto Fancellu

Sommario

1. Box di sintesi 27
2. Premessa 29
3. Contesto europeo e internazionale: atti e norme che disciplinano il settore 29
4. Contesto italiano: atti e norme che disciplinano il settore 30
5. Piano nazionale malattie rare 2023-2026 39
6. Criticità del settore e soluzioni individuate 40
7. Raccomandazioni 46

1. Box di sintesi

1.1. Criticità relative all'ambito della diagnosi

Realtà attuale: i risultati dell'indagine *Rare Barometer* pubblicati nel 2024 hanno evidenziato che le persone con malattie rare in Europa affrontano un percorso diagnostico medio di quasi cinque anni dalla comparsa dei primi sintomi, spesso dopo un iter tortuoso e dopo aver consultato diversi specialisti.
La ricerca, condotta tra il 17 marzo e il 15 giugno 2022, ha raccolto le risposte di oltre 10.000 pazienti provenienti da 42 Paesi, in rappresentanza di 1.675 malattie rare. L'indagine ha rilevato che il ritardo diagnostico è influenzato da vari fattori, tra cui l'esordio dei sintomi durante l'infanzia e l'adolescenza, il sesso femminile e le diagnosi errate[1] e ha sottolineato l'importanza di risolvere alcune criticità afferenti ai servizi diagnostici per garantire che tutti i pazienti, indipendentemente da fattori, quali, residenza, condizione, genere o età, abbiano un accesso tempestivo a diagnosi accurate che, a loro volta, possano avviare a specifici percorsi assistenziali.

In Italia, lo Screening neonatale esteso (SNE) rappresenta un intervento prioritario di sanità pubblica che permette di intercettare e diagnosticare precocemente malattie congenite per le quali sono disponibili terapie e trattamenti terapeutici specifici che, se intrapresi tempestivamente, sono in grado di migliorare in modo significativo la prognosi della malattia e la qualità di vita dei malati, evitando gravi disabilità (ritardo mentale e/o di crescita, gravi danni permanenti) e, in alcuni casi, anche la morte.

Le attività istituzionali relative all'ambito diagnostico in epoca neonatale sono assicurate dal Gruppo di lavoro SNE del Ministero della salute, istituito nel 2020 ai sensi dell'articolo 4 della legge del 10 novembre 2016 n. 167. Queste attività sono dedicate alla revisione periodica della lista delle patologie da ricercare attraverso lo screening neonatale e alla predisposizione dei protocolli operativi di presa in carico del paziente positivo allo screening neonatale, sono svolte in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità (ISS), con l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas), con esperti di settore, con rappresentanti regionali e con associazioni di pazienti.

Inoltre, è di primaria importanza considerare e affrontare la condizione delle persone con malattie rare senza diagnosi (in inglese *undiagnosed*), che coinvolge circa la metà dei pazienti, ovvero un numero considerevole di persone.

Una malattia rara "senza nome" è una condizione che riguarda persone malate e costrette, con le loro famiglie, ad affrontare un percorso estremamente difficile, ancora più complesso rispetto alle persone con malattie rare che hanno ricevuto una diagnosi.
Tali presupposti evidenziano la necessità di un ampio sforzo multidisciplinare anche per rendere concretamente applicabili le nuove biotecnologie genomiche nei percorsi diagnostici, terapeutici e assistenziali delle persone con malattie rare senza diagnosi[2].
Altro aspetto fondamentale da considerare è l'istituzione del Fondo per i test di *Next Generation Sequencing* (NGS).

Infatti, ai sensi della legge del 30 dicembre 2023 n. 213, recante "*Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2024 e bilancio pluriennale per il triennio 2024-2026*" e della legge 30 dicembre 2024, n. 207, recante "*Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2025 e bilancio pluriennale per il triennio 2025-2027*" è stato istituito il Fondo per la diagnosi delle malattie rare, oggetto dell'iter istituzionale in corso volto al raggiungimento dell'Intesa in Conferenza Stato Regioni sullo schema di decreto di riparto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, per l'utilizzo del fondo da parte delle Regioni. Tale attività è stata rifinanziata con la legge di bilancio del 30 dicembre 2025 n. 301, art. 1, comma 340, lettera l, che prevede i test NGS per la profilazione delle malattie rare.

1 https://www.eurordis.org/publications/time-to-diagnosis-and-determinants-of-diagnostic-delays-of-people-living-with-a-rare-disease-results-of-a-rare-barometer-retrospective-patient-survey/
2 https://www.malattierare.gov.it/malattie/malattieSenzaDiagnosi

Criticità: alla luce di quanto emerso dai lavori del 1° Summit nazionale sulle politiche per le malattie rare, si evidenziano alcuni aspetti, quali:

- durata del percorso diagnostico medio di quasi cinque anni dalla comparsa dei primi sintomi, condizione definita anche come *Odissea diagnostica* dai pazienti;
- parziale implementazione e uniformità dei percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA) dedicati alle malattie rare;
- assenza di un programma nazionale per le persone con malattie rare senza diagnosi.

Proposta di soluzioni:

- per favorire la realizzazione uniforme sul territorio nazionale dei PDTA dedicati alle malattie rare, definire un modulo per ogni gruppo omogeneo di malattie rare sottoposte a screening neonatale esteso che preveda una prima parte introduttiva, comune a tutte le Regioni, contenente le relative informazioni sugli aspetti clinico scientifici, e una seconda parte relativa al PDTA, da declinare in considerazione delle specifiche realtà locali organizzative assistenziali;
- per affrontare i bisogni ancora non soddisfatti della popolazione con malattia rara priva di diagnosi, definire un programma nazionale che favorisca l'implementazione di una rete nazionale consolidata, caratterizzata da un network di centri con distribuzione omogenea sul territorio nazionale e la definizione di percorsi multidisciplinari che coinvolgano ospedale e territorio così da garantire un'efficace realizzazione del percorso diagnostico e della presa in carico delle persone con malattie rare. In Italia, in tal senso, un esempio di buona pratica è rappresentato dall'iniziativa dell'Ospedale pediatrico "Bambino Gesù", accreditato a 20 delle 24 Reti di riferimento europee (ERN). Questa struttura coordina la recente "Rete italiana delle malattie rare non diagnosticate" e configura un network di ambulatori dedicati alla presa in carico dei pazienti. Al progetto hanno già aderito 24 ospedali italiani, di cui 11 Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) attivi in 14 regioni[3].

3 Malattie rare: una rete nazionale per i pazienti senza diagnosi - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù https://www.ospedalebambinogesu.it/malattie-rare-rete-nazionale-pazienti-senza-diagnosi-169740/

2. Premessa

Per le persone con malattia rara è determinante ricevere una diagnosi corretta e tempestiva, finalizzata all'avvio di un'adeguata presa in carico assistenziale per ridurre l'impatto della malattia sia sul paziente che sulle persone che se ne prendono cura.

Il percorso volto alla diagnosi delle malattie rare è caratterizzato spesso da problemi di particolare complessità, legati alla loro numerosità e alla loro eterogeneità, alla scarsa specificità dei segni clinici e, soprattutto, alla loro bassa frequenza individuale.

Tali fattori contribuiscono frequentemente a determinare ritardi diagnostici, anche a causa della storia naturale della malattia rara, la cui espressività clinica può manifestarsi in modo significativo soltanto dopo mesi o anni dall'esordio.

Particolarmente critica è la condizione dei pazienti che, nonostante ripetute valutazioni cliniche e strumentali, rimangono privi di una diagnosi definita. Si stima che circa il 6% delle persone con malattia rara a livello globale si trovi ancora in questa situazione.

Il successo nell'identificazione precoce delle malattie rare dipende in larga misura dalla preparazione dei professionisti sanitari di primo contatto.
I medici di medicina generale, i pediatri di libera scelta e i medici di emergenza rappresentano la prima linea nella lotta contro il ritardo diagnostico e, per intercettare i segnali d'allarme e prendere decisioni adeguate, necessiterebbero di una formazione specifica volta a sviluppare soprattutto la "cultura del sospetto diagnostico".
Infatti, il riconoscimento e la valutazione dei segnali d'allarme, intesi come segni e sintomi nella storia clinica del paziente, sono essenziali nell'assistenza primaria e svolgono un ruolo cruciale nel garantire che condizioni potenzialmente gravi, come le malattie rare, non vengano trascurate e che i pazienti vengano indirizzati a specialisti e centri di eccellenza per ulteriori indagini cliniche e/o genetiche.

3. Contesto europeo e internazionale: atti e norme che disciplinano il settore

La Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 (2009/C 151/02) ha ribadito come sia estremamente importante garantire un contributo attivo degli Stati membri all'elaborazione di alcuni degli strumenti comuni previsti dalla comunicazione della Commissione «*Le malattie rare: una sfida per l'Europa*» dell'11 novembre 2008, soprattutto riguardo agli strumenti diagnostici, all'assistenza medica e agli orientamenti europei sullo screening della popolazione. Per favorire una diagnosi precoce e tempestiva, le attività relative agli screening neonatali rivestono un'importanza fondamentale per la tutela della salute.

Secondo le ultime informazioni disponibili il numero delle malattie rare sottoposte a screening neonatale a livello comunitario varia considerevolmente tra gli Stati membri; infatti, si va da un minimo di due malattie rare sottoposte a SNE in qualche Nazione a oltre quaranta in Italia, Paese che è leader in Europa ed è tra i primi a livello globale. Peraltro, l'Italia è l'unico Paese in Europa che garantisce gratuitamente gli screening neonatali nei Livelli essenziali di assistenza - LEA (articolo 38, LEA 2017), ossia a tutti i neonati.

Nel percorso diagnostico, nel quale si inserisce anche lo screening neonatale, la diagnosi genetica sta assumendo un ruolo significativo per le malattie rare e la scelta del tipo di test genetico e della metodica utilizzata necessitano di essere appropriate in base al quesito clinico, alla tempestività richiesta nella risposta e alla capacità di definire la diagnosi in modo accurato e clinicamente rilevante.

In particolare, è interessante sottolineare come la genomica stia rivoluzionando l'assistenza sanitaria portando allo sviluppo di nuovi farmaci, terapie innovative, interventi personalizzati (medicina di precisione), consentendo una diagnosi più rapida e accurata, favorendo il miglioramento delle condizioni di salute e della qualità di vita dei cittadini. L'Europa, nel corso degli anni, ha posto le basi per potenziare la diagnosi precoce delle malattie rare, focalizzando le azioni sulla necessità di mettere insieme i dati dei pazienti degli Stati membri, attraverso varie iniziative.

In particolare, nel 2018, 13 Stati europei, tra cui anche l'Italia, hanno firmato il documento *Declaration of cooperation - Towards access to at least 1 million sequenced genomes in the European Union by 2022* - che ha dato origine a una serie di progetti specifici che sono proseguiti anche dopo il 2022, sotto la dizione comune *1+Million Genomes Initiative (1+MG)* e che oggi hanno una roadmap estesa al 2027.

L'iniziativa europea *1+MG* si prefigge di supportare i paesi firmatari nel mettere in atto approcci di medicina personalizzata basati su un *framework* condiviso e su un'infrastruttura per accedere e integrare in modo sicuro dati sanitari e genomici di alta qualità di tutti i cittadini europei, in un'ottica di interoperabilità. I ricercatori italiani provenienti da diverse istituzioni stanno contribuendo in modo fattivo a tale iniziativa, in stretta collaborazione con i loro omologhi europei.

4. Contesto italiano: atti e norme che disciplinano il settore

Investire sulla salute dei bambini rappresenta una priorità di salute pubblica. Pertanto, la riduzione dell'esposizione a fattori di rischio e la promozione di fattori protettivi rappresentano azioni efficaci per prevenire rilevanti problemi di salute del bambino e per avere risultati di salute favorevoli, non solo per il bambino e l'adulto che sarà, ma anche per i genitori, la comunità e le generazioni future.

In generale, le evidenze scientifiche a oggi disponibili dimostrano che le strategie di promozione e tutela della salute delle persone risultano tanto più efficaci quanto più precocemente implementate.
Gli screening neonatali rientrano tra le attività istituzionali del Ministero della salute volte a garantire il diritto alla salute sin dalle prime fasi della vita.

L'Italia è il Paese europeo con la politica di Screening neonatale esteso (SNE) più avanzata.
Le attività istituzionali relative all'ambito della diagnosi trovano fondamento in strumenti legislativi nazionali volti a garantire la diagnosi precoce, sin dalle prime fasi della vita.
In Italia lo screening neonatale su goccia di sangue è gratuito ed obbligatorio sin dal 1992 (legge del 5 febbraio 1992 n. 104, Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate) per tre patologie: l'ipotiroidismo congenito, la fibrosi cistica e la fenilchetonuria.
Negli anni Novanta lo sviluppo della tecnologia analitica, in particolare la spettrometria di massa tandem (*Tandem Mass Spectrometry, TMS o MS-MS*) ha semplificato le analisi di screening, aumentando il numero di patologie diagnosticabili tramite lo screening neonatale esteso.

Con la legge n. 167 del 19 agosto 2016, recante "*Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie*", e successive modifiche e integrazioni, è stata stabilita l'estensione dello screening neonatale alle malattie metaboliche ereditarie e, successivamente, anche alle malattie neuromuscolari genetiche, alle immunodeficienze congenite severe e alle malattie da accumulo lisosomiale.
La legge del 19 agosto 2016 n. 167 ha stabilito l'inserimento dello SNE nei LEA, aggiornati con DPCM 2017, così da poter garantire lo screening a tutti i nuovi nati in Italia.
Lo SNE è un test che permette di identificare precocemente diverse malattie congenite che, se non diagnosticate e trattate tempestivamente, possono causare ritardo mentale e/o di crescita, gravi danni permanenti e in alcuni casi morte. Si tratta pertanto di un "test di screening" predittivo, espressione di un diritto alla salute garantito a tutti i nuovi nati, che costituisce il momento iniziale di un percorso diagnostico che, proseguendo con l'esecuzione del "test di conferma", consente la formulazione di una diagnosi precoce.

Lo SNE è espressione di un programma necessario, complesso, integrato e multidisciplinare di prevenzione sanitaria secondaria, gratuita e offerta obbligatoriamente. Esso è utile a identificare precocemente e su tutta la popolazione neonatale i soggetti che presentano alterazioni indicative di determinate malattie da avviare ad accertamento diagnostico e, in caso di diagnosi confermata, al trattamento specifico e al successivo follow-up.
Dunque, è più adeguato parlare di un "sistema SNE" composto da diversi portatori di interesse quali istituzioni centrali, Regioni, centri clinici, società

scientifiche, organismi di coordinamento e di sorveglianza regionale e nazionale nonché dalle famiglie delle persone con malattia rara che, con le loro associazioni, necessitano di forza e sinergia.
L'azione di sanità pubblica relativa allo SNE merita attenzione e promozione anche attraverso l'incremento di formazione dedicata agli operatori sanitari e le corrette informazioni da offrire alla popolazione e ai genitori nella fase preconcezionale, in gravidanza, in occasione degli incontri di accompagnamento alla nascita e nel periodo perinatale. In questa fase è necessario coinvolgere i punti nascita, i consultori familiari, i medici di medicina generale ed i pediatri di libera scelta.

Il sistema SNE italiano è regolamentato dalla legge 167/2016 e dal decreto ministeriale 13 ottobre 2016 "*Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie*". Quest'ultimo fornisce indicazioni su: la lista delle patologie oggetto dello SNE; l'informativa e il consenso; le modalità di raccolta e invio dei campioni, anche per i nati a domicilio; il sistema di screening neonatale con gli elementi della sua organizzazione, regionale o interregionale, deputata a garantire l'intero percorso dello screening neonatale dal test di primo livello alla presa in carico del neonato confermato positivo; le modalità di comunicazione e di eventuale richiamo per la conferma diagnostica e la presa in carico del paziente; le iniziative di formazione e informazione nonché i criteri per la ripartizione dello stanziamento finanziario iniziale.

Di seguito, si richiama il lungo cammino normativo e di finanziamento relativo allo Screening neonatale esteso in Italia, avviato con la legge del 27 dicembre 2013 n. 147, di stabilità 2014:

- la legge di stabilità 2014 finanzia 5 milioni di euro per lo SNE in via sperimentale;
- la legge del 23 dicembre 2014 n.190, legge di stabilità 2015, incrementa il Fondo sanitario nazionale di ulteriori 5 milioni di euro, a decorrere dall'anno 2015, aumentando così i fondi per lo SNE a 10 milioni di euro annui;
- la legge del 19 agosto 2016 n. 167, oltre a stabilire l'inserimento dello SNE nei LEA, incrementa il fondo di ulteriori 15 milioni di euro. Nel complesso, quindi, è stato stanziato per lo SNE un finanziamento di € 25.715.000,00 annui per il triennio 2016-2018, successivamente aggiornato a € 29.715.000 annui a decorrere dall'anno 2019, implementato a € 31.715.000 per l'anno 2020 e a € 33.715.000 annui a decorrere dall'anno 2021;
- il decreto ministeriale 13 ottobre 2016 emana disposizioni operative per l'avvio dello SNE per la diagnosi precoce delle patologie elencate nelle tabelle allegate al decreto medesimo, per un numero di 40 patologie, che hanno rappresentato il panel di base comune a livello nazionale;
- il DPCM di aggiornamento dei LEA del 19 marzo 2017, determina la fine della fase sperimentale dello SNE e il suo inserimento nei LEA (art. 38);
- il decreto del Direttore Generale dell'Istituto Superiore di Sanità n. 33 del 9 marzo 2017 istituisce il Centro di coordinamento sugli screening neonatali (CCSN), ai sensi dell'art. 3 della Legge 167/2016, al fine di promuovere la massima uniformità dello SNE sul territorio nazionale;
- la legge di bilancio del 30 dicembre 2018 n. 145, articolo 1, comma 544, integra la legge n. 167/2016, prevedendo l'estensione dello SNE alle malattie neuromuscolari genetiche, alle immunodeficienze congenite e alle malattie da accumulo lisosomiale;
- il decreto del Viceministro della salute del 17 settembre 2020 di istituzione del Gruppo di lavoro SNE;
- il decreto del Sottosegretario di Stato alla salute del 21 gennaio 2026 di ricostituzione del Comitato nazionale per le malattie rare – CoNaMR (organizzato in sezioni, tra le quali vi è la Sezione "Diagnosi");
- il decreto del Sottosegretario di Stato alla salute del 4 maggio 2026 di istituzione del Gruppo di lavoro SNE.

Sulla base delle evidenze scientifiche di efficacia e delle esperienze di progetti pilota nazionali, il Gruppo di lavoro SNE, costituito da esperti in materia di screening neonatale, da rappresentanti del Ministero della salute, dell'Istituto superiore di sanità, dell'Agenas, delle regioni e delle associazioni di pazienti con malattia rara, ha identificato lo screening neonatale per la diagnosi precoce dell'atrofia muscolare spinale (SMA), appartenente alla famiglia delle malattie neuromuscolari genetiche, nella lista delle malattie candidabili all'aggiornamento del panel.

Nel giugno 2021, il Gruppo di lavoro SNE ha, dunque, formulato la raccomandazione nazionale per l'estensione dello screening neonatale alla diagnosi precoce della malattia neuromuscolare genetica SMA, sulla base delle valutazioni contenute nel Report dell'*Health Technology Assessment* - HTA realizzato dall'Agenas. Quindi, la Commissione nazionale LEA ha tempestivamente effettuato la proposta di aggiornamento a riguardo, ferma restando la fase già avviata di screening neonatali, ai sensi della normativa vigente.

Successivamente, il Gruppo di lavoro SNE del Ministero della salute, per procedere ancora alla revisione periodica della lista delle malattie oggetto dello SNE, sulla base delle evidenze scientifiche di efficacia e delle esperienze di progetti pilota nazionali (avviati o già conclusi), ha identificato le seguenti malattie candidabili alla estensione dello screening neonatale, appartenenti alle famiglie di malattie indicate nella legge 167/2016:

i) immunodeficienze congenite severe*:*

- immunodeficienze combinate gravi (SCID);
- deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID) e deficit di purina nucleoside fosforilasi (PNP-SCID);

ii) malattie metaboliche ereditarie*:*

- iperplasia Surrenalica Congenita da deficit della 21-Idrossilasi (SAG);
- adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD)

iii) malattie da accumulo lisosomiale:

- mucopolisaccaridosi tipo 1 (MPS I);
- malattia di Fabry (MF);
- malattia di Gaucher – Deficit di glucocerebrosidasi;
- malattia di Pompe (Glicogenosi tipo 2).

Con la Legge del 30 dicembre 2021 n. 234, "*Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2022 e bilancio pluriennale per il triennio 2022-2024*" (legge di stabilità, articolo 1, comma 754), è stato abrogato il comma 2 dell'articolo 4 della Legge 167/2016 che disponeva che "*l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas) compie una valutazione di* HTA *(Health Technology Assessment) su quali tipi di screening neonatale effettuare*". Ciò ha condotto alla ridefinizione della cornice metodologica alla base del processo valutativo finalizzato all'aggiornamento del pannello delle malattie da ricercare attraverso lo screening neonatale esteso.

A tal fine, su proposta di Agenas, il Gruppo di lavoro SNE ha concordato di avvalersi di un processo di *Early assessment* dei test di screening neonatale delle malattie candidate, basato su *SWOT analysis (Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats) e MultiCriteria Decision Analysis* (MCDA), che permette di orientare e valorizzare le evidenze scientifiche disponibili, ad oggi validato nella letteratura scientifica come metodo da utilizzarsi per supportare i processi decisionali in caso di mancata produzione di un documento di HTA.

Sulla base di tale collaborazione Agenas ha redatto e trasmesso al Ministero della salute il documento "*Early assessment per la realizzazione di valutazioni Health Technology Assessment (HTA) per gli Screening Neonatali Estesi (SNE)",* che si compone di una sezione relativa al metodo applicato e di una sezione specifica dedicata ai risultati delle analisi SWOT e MCDA per ciascuna malattia candidata all'aggiornamento del pannello SNE.
Successivamente, Agenas ha coordinato il processo valutativo conclusivo volto alla espressione da parte dei componenti del Gruppo di lavoro SNE dei giudizi finali sulle singole malattie candidate, contenuti nel documento "*Screening Neonatale Esteso - Giudizio sulla introduzione di nuove malattie nel pannello dello Screening Neonatale*", perfezionato da Agenas.

Anche in questo caso, al fine di identificare precocemente malattie congenite, anche molto rare, che se non riconosciute precocemente potrebbero condizionare negativamente lo sviluppo del bambino e tenuto conto dell'importanza di avvalersi della diagnosi precoce attraverso lo screening alla nascita, che consente di intervenire tempestivamente ed evitare gravi conseguenze sulla salute del bambino, la Commissione nazionale per l'aggiornamento dei LEA ha provveduto, tempestivamente, nel 2023, ad approvare la proposta di aggiornamento dei livelli di assistenza. In questo caso, trattandosi di un aggiornamento dei LEA che comporta la previsione di ulteriori oneri a carico della finanza pubblica, l'iter approvato il 23 ottobre 2025 in Conferenza Stato Regioni, si è rivelato più impegnativo.

Infatti, a seguito della complessa istruttoria prevista dalla legge, la proposta di aggiornamento LEA per lo screening della SMA è stata inserita nel decreto ministeriale di aggiornamento e il panel delle ulteriori 8 patologie oggetto di screening neonatale esteso è stato inserito nel DPCM di aggiornamento dei LEA, con la previsione e lo stanziamento di specifiche risorse a carico della finanza pubblica. Ambedue i decreti (DM e DPCM) sono stati approvati il 23 ottobre 2025 in Conferenza Stato Regioni.

Screening neonatali uditivo e visivo

- *Screening neonatale uditivo universale (articolo 38, comma 2 DPCM 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza (LEA)"*

Attualmente, nei Paesi industrializzati, il deficit uditivo permanente si riscontra in circa 1-2 neonati su 1000 sottoposti a test di screening alla nascita. Il numero dei difetti uditivi permanenti aumenta con l'età con una prevalenza di 2-3 su mille a 5 anni e 3-4 su mille in adolescenza.
Secondo uno studio epidemiologico dell'Istituto nazionale per l'analisi delle politiche pubbliche (INAPP), i casi di sordità pre-linguale di tipo neuro-sensoriale bilaterale, grave o profonda, =>60 dB nell'orecchio migliore, avvenuti in epoca neonatale, sono 40.887 (20.915 maschi e 19,778 femmine), con un tasso di prevalenza di 0,72 per 1.000 abitanti, rappresentando un serio problema medico e sociale.

Oltre il 50% dei casi di sordità infantile ha cause genetiche, distinte in forme sindromiche (30%) e forme non sindromiche, che rappresentano circa il 70% di tutte le sordità genetiche, a volte particolarmente insidiose e identificate grazie alle evoluzioni della ricerca genetica e allo screening uditivo alla nascita. La rimanente parte di sordità infantile è dovuta a cause riconducibili a infezioni acquisite durante la gravidanza (Citomegalovirus, Rosolia), a esposizione prenatale all'alcol o a farmaci ototossici, a traumi cranici, meningite, prematurità, asfissia, iperbilirubinemia, neoplasie.
Lo screening uditivo neonatale costituisce uno degli interventi sanitari con un più favorevole rapporto costo/beneficio.

A tale proposito, l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) considera la prevenzione secondaria della sordità, effettuata attraverso l'introduzione di programmi di screening neonatali, la chiave per ridurre drasticamente gli effetti invalidanti delle patologie neurosensoriali congenite più frequenti alla nascita. Se non diagnosticata e trattata precocemente, può determinare gravi deficit fortemente invalidanti in grado di influire negativamente sui processi di sviluppo neurosensoriale, di apprendimento e di inserimento sociale del bambino.
In Italia, lo screening uditivo neonatale è garantito dall'art. 38 dei LEA ed è effettuato nei primi giorni di vita del bambino mediante un'indagine di breve durata e non invasiva, che non necessita della collaborazione del bambino e che si può eseguire durante il sonno spontaneo, inviando al bambino stimoli acustici di diversa intensità.

Il vantaggio di un programma di screening uditivo neonatale consiste nella possibilità di effettuare una diagnosi precoce di sordità congenita considerato che, in assenza dello screening, ci si accorgerebbe di tale condizione troppo tardi, ossia quando il bambino manifesta un ritardo nell'acquisizione del linguaggio verbale. Al contrario, una diagnosi precoce permette l'avvio di una riabilitazione tempestiva del deficit uditivo mediante apparecchi acustici o impianto cocleare in caso di sordità profonde.

Screening neonatale visivo universale per la diagnosi precoce della cataratta congenita (articolo 38, comma 2 DPCM 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza (LEA)"

Le malattie oculari congenite rappresentano gravi affezioni neonatali ad alto impatto sociale, poiché influiscono in maniera determinante sullo sviluppo della capacità di relazione del bambino.

La cataratta congenita ancora oggi rappresenta una delle principali cause di cecità curabile nell'infanzia, con un'incidenza compresa tra 1 e 6 casi su 10.000 nati vivi. Lo screening visivo neonatale, garantito a tutti i nuovi nati dall'art. 38 del DPCM 12 gennaio 2017 LEA, è rappresentato dal test del riflesso rosso. Si tratta di un esame molto semplice che permette di valutare la presenza o meno del riflesso rosso del fondo oculare: è lo stesso effetto che osserviamo spesso nelle fotografie effettuate con il flash. La mancanza del riflesso rosso o la differenza fra i due occhi in termini di omogeneità sono indicativi di possibili patologie e permettono di indirizzare subito il bambino allo specialista oculista per una diagnosi e una presa in carico tempestiva.

In considerazione dell'attenzione posta sull'ambito, il Ministero della salute/Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM) ha finanziato l'azione centrale – progetto esecutivo "*Sordità infantile e patologie oculari congenite: analisi dell'efficacia ed efficienza dei protocolli di screening uditivo e visivo neonatale*", coordinata dal Centro nazionale malattie rare dell'Istituto Superiore di Sanità, realizzata in collaborazione con l'Istituto nazionale per l'analisi delle politiche pubbliche.

Il progetto, concluso nel 2022, ha prodotto il documento "*Screening neonatale uditivo e visivo: raccomandazioni*", pubblicato il 18 luglio 2022 come *Rapporto ISTISAN 22/17* dell'ISS. Inoltre, nell'ambito delle attività progettuali, è stato organizzato il Corso di Formazione a Distanza (FAD) Istituto Superiore di Sanità/Ministero della salute, destinato a 30.000 operatori sanitari, finalizzato a favorire tra i professionisti sanitari impegnati nel settore la diffusione delle conoscenze relative ai due screening neonatali.

Test di Next Generation Sequencing e di integrazione con le scienze omiche per la diagnosi delle malattie rare

Il percorso istituzionale relativo all'ambito delle scienze 'omiche', volto a promuovere e a favorire l'innovazione culturale, scientifica e tecnologica in materia di scienze 'omiche' e dei loro effetti sulla salute delle persone e delle popolazioni, trova espressione in diverse azioni e documenti quali, ad esempio:

- le "Linee guida per le attività di genetica medica", approvate con accordo del 15 luglio 2004 in Conferenza permanente per i rapporti fra Stato, regioni e province autonome di Trento e Bolzano, le quali assolvono a una funzione di razionalizzazione delle attività di genetica medica nell'ambito del Servizio sanitario nazionale;
- il Decreto del Ministero della salute 8 Maggio 2007, che ha costituito un'apposita Commissione nazionale con il compito di dare attuazione alle suddette linee guida definendo i servizi di genetica medica e il loro ruolo nell'ambito del Servizio Sanitario Regionale, fissare i criteri per la certificazione e l'accreditamento istituzionale delle strutture di genetica medica, pianificarne le attività per l'utilizzo ottimale delle risorse del Servizio sanitario nazionale e del Servizio Sanitario Regionale, fornire indicazioni sul corretto utilizzo dei test genetici, determinare le forme di collegamento con la rete delle malattie rare, definire indicatori di valutazione economica, fissare regole sulla pubblicizzazione e sulla promozione dei test genetici e sulla consulenza genetica, procedere alla divulgazione di raccomandazioni basate sull'evidenza scientifica in tema di Genetica Medica;
- l'Accordo del 26 novembre 2009 tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Attuazione delle linee guida per le attività di genetica medica";
- il documento denominato "*Linee di indirizzo sulla genomica in sanità pubblica*", oggetto dell'Intesa del 13 marzo 2013 tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano, che sottolinea ancora una volta come i test genetici debbano essere erogati dai laboratori di genetica medica in possesso dei requisiti previsti dalle precedenti normative e dalle raccomandazioni della Società italiana di genetica umana[4];
- il Decreto del Ministero della salute 9 dicembre 2015[5] "*Condizioni di erogabilità e indicazioni di appropriatezza prescrittiva delle prestazioni di assistenza ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale*";
- il documento del Consiglio Superiore di Sanità (CSS) - Sezione I, Sessione L, del 10 aprile 2017, a tema "*Impatto socio-economico sul sistema sanitario delle tecniche di sequenziamento di seconda generazione (NGS) nell'inquadramento dei pazienti senza diagnosi*" ovvero pazienti con malattia rara;
- Intesa in Conferenza Stato Regioni del 26 ottobre 2017 sul documento "*Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche";*
- il documento del Consiglio Superiore di Sanità (CSS) - Sezione I, Sessione LII, del 14 luglio 2020, a tema "Trasferimento delle tecniche omiche nella pratica clinica" in cui si ribadisce come "Le malattie rare offrono un modello paradigmatico di sviluppo su larga scala di una nuova concezione dell'attività diagnostica, basata sull'introduzione di

4 Ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante: "Linee di indirizzo sulla genomica in sanità pubblica" (Rep. Atti n. 62/CSR del 13/03/2013) http://archivio.statoregioni.it/Dettaglio-Doc4591.html

5 https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/01/20/16A00398/s

strumenti analitici innovativi che trasferiscono nella pratica clinica le tecniche -omiche";

- il documento del Consiglio Superiore di Sanità (CSS) - Sezione I, Sessione LII, dell'11 gennaio 2022, a tema "*Le priorità del Piano Nazionale della Genomica"* che, dopo un'attenta valutazione del contesto mondiale, europeo e nazionale, definisce in maniera molto chiara le modalità di offerta ed esecuzione delle analisi genomiche, con particolare riferimento alla *"…esecuzione delle analisi genomiche esclusivamente presso strutture specializzate e certificate, in grado di garantire la consulenza genetica pre-test e post-test, così come raccomandato anche dalla Società Italiana di Genetica Umana (SIGU)";*
- il documento della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) del 30 agosto 2022 denominato "*Indicazioni per la refertazione di analisi genetiche eseguite mediante metodica Next-Generation Sequencing (NGS)"* che definisce le modalità di refertazione di un'analisi NGS al fine di avere referti omogenei su tutto il territorio nazionale prodotti dai centri diagnostici di riferimento;
- l'Intesa Stato-Regioni del 10 maggio 2023 n. 99/CSR sullo schema di decreto ministeriale recante l'istituzione dei Molecular tumor board e l'individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa Next generation sequencing (NGS).

Ad oggi è evidente la necessità di compiere un ampio sforzo multidisciplinare per rendere concretamente applicabili e integrabili le nuove biotecnologie "omiche" nei percorsi diagnostico - assistenziali dei pazienti senza diagnosi con sospetto clinico di malattia rara.

In linea con l'attenzione posta sull'ambito, sono state avviate le attività istituzionali volte al raggiungimento dell'Intesa in Conferenza Stato Regioni sullo schema di decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, sul riparto del Fondo per i test di *Next Generation Sequencing (NGS)* per la diagnosi delle malattie rare, finanziato con una dotazione pari a 1 milione di euro per gli anni 2024 e 2025, rispettivamente, ai sensi della legge di bilancio n. 213 del 30 dicembre 2023, "*Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2024 e bilancio pluriennale per il triennio 2024-2026*" e della legge di bilancio n. 207 del 30 dicembre 2024, "*Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2025 e bilancio pluriennale per il triennio 2025-2027*".

È importante considerare che il suddetto finanziamento è relativo all'ambito della ricerca e che, quindi, esso non grava sul fondo sanitario nazionale, destinato ai livelli essenziali di assistenza. Inoltre, dalla conoscenza dei risultati relativi all'utilizzo del fondo specificamente destinato, potranno scaturire importanti elementi informativi, utili a produrre evidenze scientifiche sulla efficacia e utilità clinica derivanti dall'utilizzo dei test NGS per le persone con malattia rara senza diagnosi.

Inoltre, la legge n.199 del 30 dicembre 2025, "*Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2026 e bilancio pluriennale per il triennio 2026-2028*.", al comma 340, ha previsto che, al fine di potenziare le misure in materia di prevenzione collettiva e sanità pubblica, una quota del fabbisogno sanitario nazionale standard sia destinata al potenziamento dei test di NGS per la profilazione delle malattie rare, a decorrere dall'anno 2026.

5. Piano Nazionale Malattie Rare 2023 - 2026

Nel Piano è dedicato alla diagnosi un apposito capitolo che evidenzia l'importanza di definire obiettivi e azioni mirate al rafforzamento delle attività già in essere e alla riduzione delle criticità connesse al percorso diagnostico, con particolare riferimento alle persone affette da malattia rara ancora prive di diagnosi.
In particolare, si evidenziano i seguenti obiettivi:

- diminuire i tempi medi di diagnosi mediante:
    - una formulazione del sospetto diagnostico in tempi rapidi attra verso la maggiore consapevolezza e la formazione dei clinici, dei pediatri di libera scelta e dei medici di medicina generale e di tutte le altre professioni sanitarie e socio - sanitarie;
    - la riduzione dei tempi d'invio del paziente al centro competente per la patologia diagnosticata;
    - la riduzione dei tempi di risposta da parte del Centro di riferimento.
    - prevedere nei LEA le prestazioni per l'analisi del genoma e le indagini biochimiche per la diagnostica di malattie ereditarie del metabolismo secondo criteri di appropriatezza ed efficacia e favorevoli risultati di costo/beneficio.
- garantire:
    - la valutazione del rischio individuale a tutte le donne in gravidanza e, in base a questo, l'accesso alla diagnosi prenatale con metodiche invasive e/o non invasive in centri competenti e qualificati;
    - la diagnosi prenatale compresa quella genetica preimpianto a tutte le coppie con un rischio genetico di ricorrenza personale o familiare che si rivolgono alla Procreazione Medicalmente Assistita (PMA);
    - gli screening neonatali e postnatali a cascata dopo l'identificazione di un caso indice, laddove possibile ed appropriato;
- assicurare che il percorso diagnostico comprenda anche la definizione del danno strutturale presente ed evolutivo della persona e del conseguente impedimento funzionale.

6. Criticità del settore e soluzioni individuate

Criticità: carente diffusione di informazioni sullo screening neonatale esteso

Ai sensi dell'articolo 2, comma 1, del decreto ministeriale 13 ottobre 2016, lo screening neonatale esteso è effettuato previa idonea informativa fornita ai genitori dagli operatori del Punto nascita.

I risultati di survey regionali effettuate dal Centro di coordinamento sugli screening neonatali dell'Istituto Superiore di sanità sullo stato dell'arte dei programmi di Screening Neonatale Esteso in Italia, hanno evidenziato una situazione di disomogeneità regionali relativa alla informativa fornita agli interessati.

In seguito a tali indagini sono stati pubblicati alcuni documenti: "*Rapporti ISTISAN 18/11 Screening neonatale esteso nelle Regioni: monitoraggio dell'attuazione della legge 167/2016 e del DM 13 ottobre 2016. Stato dell'arte al 30 giugno 2017*"; "*Rapporti ISTISAN* 19/S2 *Screening neonatale esteso in Italia: stato dell'arte al 30 settembre 2018"; "Rapporti ISTISAN 20/18 Programmi di Screening neonatale esteso nelle Regioni e Province autonome in Italia. Stato dell'arte al 30 giugno 2019*"; "*Rapporti ISTISAN 22/30 Screening neonatale esteso in Italia: organizzazione nelle Regioni e Province autonome e raccomandazioni del Centro di coordinamento sugli screening neonatali (2019-2020)". Da questi documenti* è emerso che il contenuto delle diverse informative non è omogeneo, talvolta anche all'interno della stessa Regione.

Proposte di miglioramento: garantire l'offerta e la diffusione di informazioni sullo screening neonatale esteso

Considerata la situazione di disomogeneità emersa a livello regionale, il Centro di Coordinamento Screening neonatali dell'Istituto Superiore di Sanità, con la partecipazione del Ministero della salute, ha ritenuto necessario proporre un modello di informativa, partendo dalle informative esistenti, al fine di facilitare la diffusione di informazioni uniformi su tutto il territorio nazionale. Tale modello, è stato pubblicato come "APPENDICE A - *Indicazioni nazionali per la predisposizione dell'informativa sullo screening neonatale su goccia di sangue*", allegato al citato *Rapporto ISTISAN 20/18* e inviato alle Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano, il 12 febbraio 2019, per offrire ai genitori indicazioni nazionali sui contenuti dell'informativa per lo screening neonatale.

Poiché risulta ancora necessario garantire che i futuri genitori ricevano una adeguata informativa durante le diverse fasi del percorso di accompagnamento all'evento nascita, si propone la diffusione di una informativa istituzionale volta a informare i futuri genitori sullo screening neonatale esteso prima del parto nelle diverse occasioni del percorso nascita, in occasione degli incontri di accompagnamento alla nascita, presso i Consultori familiari e/o il punto nascita, in occasione di incontri con il medico di medicina generale e il pediatra di libera scelta, così che, quando ricevuta in occasione dell'evento nascita, risulti il più possibile già nota.

Per la diffusione capillare della informativa sullo SNE bisogna assicurare il coinvolgimento dei medici di medicina generale, dei pediatri di libera scelta, di ginecologi, ostetriche e di altri operatori del settore materno-infantile. Inoltre, sarebbe importante offrire una informativa redatta in un linguaggio facilmente comprensibile, tradotta nelle lingue maggiormente diffuse nel territorio regionale, assicurando, comunque, la traduzione nelle lingue inglese, francese, spagnolo, arabo e cinese.

Criticità: ritardo diagnostico, necessità di un programma nazionale per persone con malattie rare prive di diagnosi

Trecento milioni di persone al mondo convivono con una malattia rara. Di queste, il 6% è senza diagnosi, percentuale che può arrivare al 60% tra i pazienti pediatrici con disabilità mentale o sindromi complesse.

In Italia, le persone con malattia rara sono oltre 2 milioni, più di 100.000 dei quali ancora senza una diagnosi. Sono più di un milione gli under 16 affetti da una malattia rara; il 60% attende in media 2 anni per ricevere una diagnosi dopo la comparsa dei primi sintomi di malattia e il 40% resta senza diagnosi.

In generale, le famiglie con bambini affetti da una malattia senza diagnosi, ossia una malattia rara, tendono a spostarsi tra i diversi centri alla ricerca di risposte diagnostiche e assistenziali.

Nonostante la disponibilità di cartelle cliniche spesso corpose, contenenti numerose indagini strumentali e di laboratorio non risolutive, la presa in carico di questi pazienti è penalizzata e ritardata dalla mancanza di conoscenze sulle basi biologiche della malattia, sulla sua storia naturale, sui bisogni assistenziali e sugli specialisti da coinvolgere nell'assistenza, determinando frustrazione per le aspettative della famiglia.

Proposta di miglioramento:
promozione della "cultura del sospetto diagnostico"

È importante notare che l›invio di un paziente non diagnosticato a un centro per le malattie rare in Europa riduce il tempo totale di diagnosi da 5,4 a 4,3 anni, sottolineando la necessità di un maggior numero di centri di competenza e di un aumento degli invii.

Un gruppo di esperti appartenenti alle ERN e alle reti malattie rare hanno lavorato alla preparazione di un documento di consenso che mira a stabilire una serie di linee guida per assistere gli operatori sanitari, anche senza una competenza specialistica in malattie rare, nell'ottimizzazione del percorso diagnostico per queste condizioni.

Durante la Fase 1 di uno studio Delphi in tempo reale, dieci esperti hanno definito 26 affermazioni relative all'identificazione di caratteristiche cliniche ("*red flags",* dominio 1) e strumenti/condizioni non cliniche ("*clinical gateways*", dominio 2) che potrebbero innescare e/o supportare il sospetto diagnostico di una malattia rara.

Durante la Fase 2, il sondaggio è stato esteso a un panel multidisciplinare di 55 esperti per raggiungere un consenso sulle affermazioni. Il consenso è stato raggiunto su 22 delle 26 affermazioni nei due domini.

Anamnesi familiare, gruppi di difetti congeniti, presentazioni insolite di malattie comuni, ritardi o declino dello sviluppo neurologico e patologie gravi sono emersi come indicatori chiave per migliorare l'identificazione e l'invio dei casi di malattie rare e dovrebbero essere integrati nelle pratiche di assistenza primaria.
L'educazione, una maggiore consapevolezza nella comunità e l'uso della tecnologia sono possibili strumenti per facilitare la diagnosi precoce delle malattie rare.
Si tratta del primo studio *Real Time Delphi* che fornisce un consenso da parte di un gruppo relativamente ampio di esperti sui segnali d'allarme e sulle fasi cliniche da considerare da parte dei professionisti dell'assistenza primaria nel difficile percorso verso una diagnosi di malattia rara.

La competenza multidisciplinare e la molteplicità dei membri del gruppo votanti in questo studio *Real Time Delphi* favoriscono il processo di consenso. Inoltre, il tasso di risposta costantemente elevato durante l'intero studio *Real Time Delphi* ha indicato che le conoscenze e le opinioni degli esperti erano ben rappresentate durante l'intera indagine, e l'anonimato ha ridotto al minimo la possibilità di introdurre distorsioni nel processo di consenso, rafforzandone così la validità.
Le raccomandazioni emerse da questa indagine rappresentano una base per rimodellare, adattare e ottimizzare il processo che porta al riconoscimento precoce delle malattie rare nell'ambito delle cure primarie e rispondere almeno in parte ai bisogni insoddisfatti delle persone colpite e delle loro famiglie. Ciò potrebbe migliorare l'esperienza del paziente, ottimizzare l'uso delle risorse sanitarie, finanziarie e tecnologiche disponibili e ridurre le sfide dell'odissea diagnostica.

Le fasi future si concentreranno sulla costruzione di un consenso specifico per ciascuna malattia e sull'estensione della metodologia al contesto europeo, con l'obiettivo di promuovere l'allineamento transnazionale sulle strategie di riconoscimento precoce delle malattie rare.
Inoltre, è in fase di valutazione uno studio di validazione retrospettivo per valutare se i segnali d'allarme proposti siano identificabili nella documentazione clinica precedente la diagnosi, per valutarne il potenziale nel supportare un sospetto precoce e ridurre il ritardo diagnostico in contesti reali.
Per quanto concerne le iniziative italiane, recentemente, è stato avviato il Progetto *Argo*, una iniziativa che riunisce un panel di oltre 30 esperti nazionali di diverse discipline, provenienti da centri di riferimento italiani e istituzioni, che rappresenta un passo decisivo nell'approccio diagnostico alle malattie rare in Italia, avviato con l'obiettivo di accelerare il percorso diagnostico e favorire un accesso più rapido alle cure appropriate[6].
Identificando 22 indicatori clinici e operativi, il progetto fornisce *red flags*, campanelli di allarme, che medici di medicina generale, pediatri di libera scelta e medici di emergenza possono utilizzare per riconoscere tempestivamente i segnali di una possibile malattia rara, per ridurre la vera e propria odissea diagnostica che possono vivere pazienti e famiglie.
Tra le *red flags* figurano l'attenta valutazione della storia familiare, la presenza di cluster di malformazioni congenite, manifestazioni insolite di malattie comuni, ritardi o regressioni nello sviluppo neuroevolutivo e patologie gravi senza spiegazione evidente.
Cogliere l'insieme di questi segnali può fare la differenza nel percorso diagnostico, permettendo di comporre il "puzzle" complesso che caratterizza le malattie rare.
Per dare risposte concrete ai bisogni dei malati rari, in termini di diagnosi accurate e percorsi terapeutici personalizzati, affinché la condizione di rarità non significhi isolamento in nessuna fase del percorso diagnostico-assistenziale, è necessario che ci siano conoscenza e consapevolezza della natura multidisciplinare dell'approccio e che la rete assistenziale coinvolga ospedali, centri specialistici, medici di medicina generale e pediatri di libera scelta.
È necessario, inoltre, garantire il dialogo e la collaborazione tra tutti gli attori coinvolti e assicurare che la popolazione riceva informazioni sugli strumenti diagnostici disponibili, attraverso una comunicazione fruibile e coerente sul territorio nazionale.

Proposte di miglioramento: istituzione di un Programma per le persone con malattie rare senza diagnosi (MRSD)

Considerati i bisogni ancora non soddisfatti della popolazione con malattie rare prive di diagnosi, che rappresenta circa la metà delle persone con malattie rare, una buona strategia sarebbe quella di prevedere la istituzionalizzazione di una rete di centri accreditati esperti per affrontare in modo non dispersivo le patologie prive di diagnosi.
Sarebbe necessario avviare un programma nazionale per le persone con malattie rare senza diagnosi, identificando pochi centri accreditati di coordinamento (Nord – Centro – Sud) nei quali far convergere i dati da condividere.

È importante considerare le iniziative nazionali, europee e internazionali già esistenti, quali:

- il network *Undiagnosed Diseases Network International (*UDNI)[7] istituito nel 2016 tra il Centro Nazionale delle Malattie Rare e il National Institute of Health americano (NIH), volto ad avviare un programma nazionale sulle malattie rare non diagnosticate, finanziato dal Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale "Malattie rare senza diagnosi: un progetto bilaterale Italia-USA "*Undiagnosed Rare Diseases: a joint Italy - USA project*". UDN International include, oltre Italia e USA, altri paesi europei, Canada, Giappone, Australia, Corea e India;
- la piattaforma *Clinical Patient Management System* (CPMS) è uno degli ambiti di lavoro delle reti ERN, che fornisce una guida diretta ai

6 Limongelli G, De Iaco F, Mosca M, Pecchia L, Piccinocchi G, Sangiorgi L, et al. Argo Delphi consensus statement on red flags and clinical gateways towards rare disease diagnosis. Sci Rep. 2025 Nov 11;15(1):39411

7 https://www.udninternational.org/

medici attraverso discussioni transfrontaliere su casi clinici rari. In linea con il principio di favorire la mobilità transfrontaliera delle competenze e delle conoscenze, piuttosto che quella dei malati, il CPMS facilita la collaborazione tra i professionisti sanitari di tutta Europa e supporta la diagnosi e il trattamento di malattie rare, a bassa prevalenza e complesse. Il CPMS è stato lanciato nel 2017 ed è stato utilizzato per discutere più di 4.500 casi clinici rari e complessi; nel 2024 il CPMS è stato aggiornato a CPMS 2.0[8];

- la rete Italiana Dell'Età evolutiva – IDEA, Rete Pediatrica degli IRCCS, è stata istituita con la missione di tutelare la salute nell'infanzia e nell'adolescenza, di promuovere la ricerca scientifica e tecnologica così come lo sviluppo innovativo attraverso l'alta formazione, di supportare la collaborazione tra tutti gli Istituti di Ricovero e IRCCS aderenti alla Rete stessa. Tra i progetti realizzati sono da segnalare quello sullo "Sviluppo di un modello diagnostico efficace e sostenibile per l'inquadramento di pazienti orfani di diagnosi" nel 2018, in cui sono state utilizzate analisi genomiche per l'Inquadramento dei pazienti pediatrici "orfani" di diagnosi, e quello su "Implementazione nella pratica clinica di un percorso diagnostico integrato basato sulle tecnologie-omiche" nel 2020, che ha portato allo sviluppo e all'implementazione di un *workflow* diagnostico condiviso, basato sull'utilizzo di sistemi di telemedicina per la valutazione multidisciplinare dei pazienti e sull'uso del sequenziamento genomico (*whole exome sequencing* – WES, *whole genome sequencing* – WGS e *whole transcriptome sequencing* – WTS), al fine di favorire un percorso diagnostico più rapido e accurato e avviare programmi di presa in carico mirati. Attualmente Rete Idea è coordinata dal IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova; https://retepediatricaidea.it/progetti-di-ricerca/pazienti-senza-diagnosi/
- l' *Ambulatorio Malattie Rare non diagnosticate*, dedicato ai bambini e alle famiglie con malattia senza diagnosi, è stato attivato dall'IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e, dal 2016, integra l'esperienza clinica e la ricerca scientifica del gruppo multidisciplinare con altri centri clinici esperti, sia nazionali che internazionali, offrendo prestazioni cliniche, volte ad effettuare un primo parere diagnostico qualificato sia "virtualmente" (teleconsulenza), attraverso l'esame della documentazione, trasmessa da altri centri o dalle famiglie dei pazienti con sospetta malattia rara, che "direttamente", attraverso prestazioni cliniche ambulatoriali[9];
- il programma *Telethon Malattie senza diagnosi* (*Telethon Undiagnosed Diseases Program* - TUDP) è un programma ideato e finanziato dalla Fondazione Telethon per dare una risposta a pazienti senza diagnosi, prevalentemente in età infantile. Lanciato nel 2016, è coordinato dall'Istituto Telethon di Genetica e Medicina (Tigem) di Pozzuoli (NA) e negli anni ha costruito una rete di 20 centri clinici in tutta Italia che, ricorrendo a tecnologie di sequenziamento del DNA all'avanguardia (Next Generation Sequencing), cercano di dare un nome alle malattie genetiche ancora non diagnosticate. Tra il 2016 e il 2023 sono stati diagnosticati 451 casi su 921 analizzati. Per il triennio 2024-2026, il programma si propone di coinvolgere circa 500 nuove famiglie, selezionate dalla Rete dei centri clinici TUDP, e di analizzare nuovamente, con approcci ancora più innovativi, circa 200 casi non ancora risolti tra quelli sequenziati tra il 2016 e il 2023[10];
- il "Centro Clinico Malati Orfani di Diagnosi" di Genova, nato nel 2017 da una collaborazione tra l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino e il Comitato IMI "I Malati Invisibili", è un centro di riferimento in Liguria e a livello nazionale per i pazienti adulti con una malattia rara non ancora diagnosticata. Qui i malati arrivano dopo aver sperimentato anni di incertezza e di nomadismo diagnostico e trovano un punto di riferimento rappresentato da un'équipe multidisciplinare dedicata, che opera al fine di avere una diagnosi più precisa e, se possibile, terapie più accurate. Negli anni il Centro ha valutato e preso in carico oltre 110 pazienti e contribuisce alla ricerca a livello internazionale sulle malattie rare e allo sviluppo di percorsi clinici innovativi. L'équipe è formata da una unità di screening che comprende varie figure specialistiche (neurologo, immunologo, internista, endocrinologo) e che attiva in base alle necessità clinico-diagnostiche del paziente una rete di vari specialisti. Il Centro collabora in modo stabile ed efficace con il Laboratorio di Genetica Umana dell'IRCCS Istituto Gaslini di Genova che è responsabile di tutte le indagini genetiche (compreso lo studio dell'esoma clinico) necessarie per una migliore definizione diagnostica dei quadri clinici complessi dei pazienti[11]".
- come riportato nel Piano nazionale attualmente in corso, per facilitare lo scambio di dati su piattaforme internazionali, sarebbe necessario l'utilizzo della nuova estensione ORPHA:616874[12], ormai definito per i casi senza una diagnosi determinata, dopo un'indagine completa.

Proposte di miglioramento: AI e digital health

Il fascicolo sanitario elettronico e la telemedicina assumono un ruolo determinante nella diagnosi, nel monitoraggio e nella gestione delle malattie rare, pertanto, risulta essenziale promuoverne il pieno utilizzo per favorire la necessaria interlocuzione multidisciplinare e trasversale che nei pazienti con malattia rare è indispensabile.

L'avvio dell'utilizzo dell'AI potrà amplificare e ulteriormente migliorare la capacità di intervento. Tuttavia, sarà essenziale il coinvolgimento dei comitati di bioetica affinché le persone e i loro bisogni restino al centro dell'interesse generale e ne venga garantita e tutelata l'esigibilità dei diritti.

8 https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/european-reference-networks/work-erns_en
9 https://www.ospedalebambinogesu.it/ambulatorio-malattie-rare-non-diagnosticate-101357/

10 https://www.fondazionetelethon.it/cosa-facciamo/terapie-e-diagnosi/programma-malattie-senza-diagnosi/
11 https://www.ospedalesanmartino.it/it/ricerca-scientifica/news-dalla-ricerca/cura-e-ricerca-per-i-malati-invisibili-il-centro-clinico-per-i-malati-orfani-di-diagnosi-del-san-martino.html
12 https://www.orpha.net/en/disease/detail/616874

Proposte di miglioramento: iniziativa "1+Million Genomes"

L'Italia, attraverso il contributo dei ricercatori italiani e la condivisione dei risultati con gli stati europei partecipanti, partecipa da tempo ad attività progettuali sulla genomica, quali:

- Beyond 1Milion Genomes – B1MG
- Genomic Data Infrastructure – GDI
- Genome of Europe – GE
- Beyond 1Milion Genomes Plus - B1MGPlus

Attualmente, prosegue la partecipazione dell'Italia ai National Mirror Groups anche attraverso un incremento del numero di istituzioni ed enti che collaborano a tali specifiche iniziative.

7. Raccomandazioni

Relativamente all'ambito della diagnosi, il 1° Summit Nazionale sulle politiche per le malattie rare pone particolare attenzione ai seguenti aspetti:

- promuovere e rispettare il principio che le persone malate hanno il diritto di ricevere una diagnosi certa e in tempi adeguati;
- promuovere l'importanza del rispetto dei corretti stili di vita per la prevenzione delle condizioni patologiche evitabili;
- considerare il valore strategico del counseling preconcezionale, inteso come momento di comunicazione utile a informare in modo corretto e coerente le persone in età fertile sui fattori di rischio riproduttivo;
- identificare i professionisti sanitari deputati a garantire tale attività di prevenzione, attraverso l'offerta di contenuti corretti e modalità comunicative comprensibili, che possa accrescere nella popolazione la conoscenza sui fattori protettivi e di rischio, anche per evitare il ricorso a percorsi non adeguati, non necessari, talvolta dispendiosi, distinguendo correttamente tra counselling preconcezionale e consulenza genetica;
- per favorire la realizzazione uniforme sul territorio nazionale dei PDTA dedicati alle malattie rare, definire un modulo, per ogni gruppo omogeneo di malattie rare sottoposte a screening neonatale esteso, che preveda una prima parte introduttiva, comune a tutte le Regioni, contenente le informazioni sui relativi aspetti clinico scientifici, e una seconda parte relativa al PDTA, da declinare tenendo conto delle specifiche realtà locali organizzative assistenziali;
- valutare, implementare e supportare le opportunità attualmente offerte dalle scienze 'omiche' per la salute della popolazione, favorendo la conoscenza della genomica nella pratica dei servizi sanitari, con particolare attenzione alle necessità diagnostiche delle persone con malattie rare senza diagnosi;
- considerare il valore dell'*Health Technology Assessment – HTA* che analizza, con approccio multidisciplinare, le implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali ad essa relativi, attraverso la valutazione di più dimensioni quali l'efficacia, la sicurezza, i costi, l'impatto sociale e organizzativo, con l'obiettivo di valutare gli effetti reali e/o potenziali di una tecnologia sanitaria, a garanzia della salute delle persone con malattie rare;
- considerare l'importanza dello strumento *Horizon Scanning* dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che in Italia, per le malattie rare, è un processo in evoluzione volto a migliorare l'accesso ai trattamenti e a garantire una gestione sostenibile delle risorse sanitarie;
- utilizzare lo strumento della telemedicina per favorire la collaborazione tra i professionisti sanitari e la comunicazione con i pazienti e i caregiver, nel rispetto delle specifiche condizioni di malattia;
- garantire che la comunicazione della malattia rara diagnosticata avvenga tramite modalità comunicative adeguate ed efficaci in quanto rispettose delle caratteristiche intellettive, psicologiche e socioculturali del malato e della famiglia;
- verificare che ogni informazione data al malato e alla famiglia sia stata compresa, anche per assicurare la *compliance* al percorso di cura;
- favorire la partecipazione alle attività di gruppi di sostegno tra pari, di associazioni di pazienti o di altre organizzazioni del terzo settore;
- garantire la diffusione della informazione istituzionale sullo screening neonatale esteso, da offrire alla popolazione e ai genitori sin dagli incontri di accompagnamento alla nascita;
- favorire la formazione e l'aggiornamento continui dei professionisti sanitari, inclusi i pediatri di libera scelta, i medici di medicina generale, i medici di emergenza, ponendo particolare attenzione al valore della cultura del sospetto diagnostico, alle tecniche di diagnosi ad oggi disponibili, ai servizi dedicati alle persone con malattie rare e alle adeguate modalità di comunicazione della diagnosi ai pazienti e alla famiglia.

Carta di Roma

Tavolo 3
Ricerca, terapie e investimenti

Ricerca, terapie e investimenti

Autori

Coordinatore
Dott. Graziano Lardo

Dott. Luca Padua
Dott.ssa Luisa Minghetti
Dott. Pierluigi Russo
Dott. Armando Magrelli
Dott.ssa Giusi Condorelli
Prof. Pietro Luigi Mauri
Prof. Alessandro Sgambato
Dott. Riccardo Orioli
Dott. Stefano Benvenuti
Dott.ssa Anna Mondino
Dott.ssa Sabrina Spina
Dott. Federico Tiberio
Dott. Giuseppe Baschirotto
Dott.ssa Barbara D'Alessio
Dott. Enrico Piccinini
Dott.ssa Maria Adelaide Bottaro
Prof. Maurizio Scarpa
Prof.ssa Milena Fini

Sommario

1. Box di sintesi 51
2. Premessa 51
3. Contesto europeo e internazionale: atti e norme che disciplinano il settore 52
4. Contesto italiano: atti e norme che disciplinano il settore 54
5. Piano nazionale malattie rare italiano 2023 - 2026 60
6. Criticità del settore e soluzioni individuate 61

1. Box di sintesi

1.1. Riduzione delle sperimentazioni cliniche sulle malattie rare

Realtà attuale: negli ultimi dieci anni si è evidenziato un calo delle sperimentazioni cliniche e una riduzione dei centri attivi in Italia, con un coinvolgimento ancora limitato dei pazienti nei processi di ricerca.

Criticità: si rileva come il sistema presenti margini di miglioramento nella semplificazione dei processi amministrativi, nei tempi di attivazione dei progetti di ricerca e nel rafforzamento delle professionalità dedicate alla gestione dei bandi e dei dati. Permane inoltre la necessità di rafforzare l'integrazione della ricerca clinica nei percorsi organizzativi ospedalieri, valorizzando i ricercatori, i dati *real-world* e i patient reported outcomes (PROs).

Proposta di soluzioni:

- semplificare i percorsi autorizzativi, rendere strutturale la partecipazione delle associazioni di pazienti e rafforzare i centri di sperimentazione di Fase I/II;
- valorizzare le *European Reference Networks* (ERN) e quelle degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) come infrastrutture nazionali d'eccellenza, favorire l'accesso ai fondi europei e supportare l'attività di monitoraggio della ricerca sulle malattie rare.

1.2 Benefici per i pazienti

Il rafforzamento della ricerca sulle malattie rare comporta benefici diretti e concreti per i pazienti. Una governance più efficiente e la valorizzazione delle ERN e degli IRCCS consentirebbero diagnosi più precoci e precise, accessi più rapidi alle sperimentazioni cliniche e lo sviluppo di terapie innovative.

Il coinvolgimento strutturato dei pazienti e delle loro associazioni nei processi di ricerca favorirebbe inoltre percorsi di cura più personalizzati e centrati sui bisogni reali delle persone con malattia rara. L'utilizzo dei dati *real-world* e dei PROs andrebbe a migliorare la valutazione degli esiti clinici e della loro qualità di vita, mentre una maggiore integrazione tra centri e fondi europei ridurrebbe le disuguaglianze territoriali e amplierebbe, allo stesso tempo, le opportunità di trattamento.

In sintesi, un sistema di ricerca coordinato, integrato e sostenibile rappresenterebbe un volano per l'equità, l'inclusione e l'accesso omogeneo alle cure.

2. Premessa

Il 1° Summit nazionale sulle politiche per le malattie rare ha prodotto un documento strategico focalizzato sul settore cruciale della ricerca, delle terapie e degli investimenti sostenibili.

Questo documento, nel suo complesso, rappresenta un'analisi approfondita e significativa del settore "ricerca" che parte dalla valutazione della situazione attuale in Italia, identifica le principali criticità che ne limitano il progresso scientifico e clinico e ne delinea una serie di soluzioni che a livello nazionale definirebbero una strategia chiara per darne nuovo impulso.

Infine, inquadrando la ricerca in un contesto europeo e globale e sottolineando, al contempo, l'importanza di una cornice normativa sempre più integrata - che comprenda non solo gli atti europei, ma anche le risoluzioni dell'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU) e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) - sono state individuate alcune proposte su cui sarebbe fondamentale lavorare in sinergia con gli altri Stati membri dell'Unione Europea.

3. Contesto europeo e internazionale: atti e norme che disciplinano il settore

Il contesto normativo e programmatico per la ricerca nel campo delle malattie rare dimostra di essere in una fase di profonda evoluzione, sia a livello europeo che internazionale. La ricerca sulle malattie rare è passata dall'essere una questione settoriale a rappresentare una priorità globale per l'equità e l'inclusione.

Le fondamenta di questo approccio sono state poste con la Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 che ha specificamente identificato la necessità di migliorare il coordinamento dei programmi di ricerca comunitari, nazionali e regionali.
La Raccomandazione esorta i Paesi membri a identificare le esigenze e le priorità per la ricerca di base, clinica, traslazionale e sociale, promuovendo al contempo la cooperazione interdisciplinare.
A questa base si è aggiunto un recente e significativo corpus di atti normativi che sta ridefinendo i percorsi di approvazione e l'accesso ai dati per la ricerca.

Tra questi spiccano:

- l'entrata in vigore del Regolamento dell'*Health Technology Assesment* (HTA) (Regolamento UE 2021/2282 del 15 dicembre 2021, relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie e che modifica la direttiva 2011/24/UE), che ha cambiato profondamente anche il percorso di approvazione dei farmaci, spostando e accentrando alcune competenze nella valutazione delle tecnologie sanitarie a livello europeo;
- Il Regolamento sullo spazio dei dati sanitari europeo (*European Health Data Space* - EHDS) (Regolamento UE 2025/327), di prossima implementazione, che consentirà un accesso potenziato ai dati per la ricerca;
- l'emanazione della proposta di "*Critical Medicines Act*" - COM 2025/102[1] volta a rafforzare la disponibilità e la sicurezza delle forniture di medicinali essenziali e la disponibilità e accessibilità di prodotti di interesse comune (Regolamento 2024/795 - COM (2025) 102).

Nell'estratto dalla Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02) vengono individuate le seguenti azioni di indirizzo strategico internazionale che evidenziano l'urgenza, per i singoli Stati membri, di allineare le strategie nazionali e potenziare le infrastrutture di ricerca, coerentemente con gli obiettivi globali di equità e accesso alle cure:

- identificare ricerche e risorse di ricerca esistenti in ambito nazionale e comunitario al fine di stabilire lo stato attuale delle conoscenze, divalutare la situazione della ricerca nel settore delle malattie rare e di migliorare il coordinamento dei relativi programmi comunitari, nazionali e regionali;
- individuare le esigenze e le priorità per la ricerca di base, clinica, traslazionale e sociale nel settore delle malattie rare e le modalità per incentivarle, nonché promuovere approcci cooperativi interdisciplinari che possono essere trattati in modo complementare attraverso programmi nazionali e comunitari;
- promuovere la partecipazione di ricercatori nazionali ai progetti di ricerca sulle malattie rare finanziati a tutti i livelli appropriati, compreso quello comunitario;
- inserire nei loro piani o strategie disposizioni volte a promuovere la ricerca nel settore delle malattie rare;
- facilitare, in collaborazione con la Commissione Europea, lo sviluppo della cooperazione nella ricerca con paesi terzi attivi;
- promuovere la partecipazione dei ricercatori nazionali a progetti di ricerca sulle malattie rare, finanziati a tutti i livelli appropriati, compreso quello comunitario, nel settore della ricerca sulle malattie rare e, più in generale, per quanto riguarda lo scambio di informazioni e la condivisione delle competenze.

A livello mondiale sono state inoltre approvate due importanti risoluzioni negli ultimi anni:

- Risoluzione dell'ONU del 16 dicembre 2021"*Addressing the challenges of persons living with a rare disease and their families*" che ha evidenziato una serie di ostacoli da rimuovere, con un'attenzione particolare ai temi sociali;
- Risoluzione dell'OMS approvata il 24 maggio 2025 "*Rare diseases: a global health priority for equity and inclusion*" che esorta i paesi a integrare le malattie rare nella pianificazione sanitaria nazionale, a migliorare la diagnosi e l'assistenza attraverso la copertura sanitaria universale, a promuovere politiche inclusive e ad accelerare l'innovazione, la ricerca e l'accesso a trattamenti a prezzi accessibili. In particolare, la risoluzione incarica l'OMS di sviluppare un piano d'azione globale sulle malattie rare: una tabella di marcia decennale con obiettivi misurabili per guidare i progressi verso l'equità, l'inclusione e l'accesso alle cure per tutti.

Alla ricerca sono dedicati due punti:
(2) to encourage collaboration between policy-makers, governmental health and research authorities, academic institutions, clinicians, patient organizations, the private sector and civil society, in order to foster innovation in research and innovative diagnosis and treatment that proactively address rare diseases;

(3) to support efforts to adopt innovative ways of funding and mobilize resources from all sources (for example, public and private funders) for integrated action on rare diseases, including research and innovation, and to consider expanding opportunities, with a focus on developing countries.

1 https://health.ec.europa.eu/publications/proposal-critical-medicines-act_en; https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/legal-framework-governing-medicinal-products-human-use-eu/critical-medicines-act_en

4. Contesto italiano: atti e norme che disciplinano il settore

Negli ultimi anni il sostegno alla ricerca sulle malattie rare è stato uno dei temi al centro del dibattito delle commissioni parlamentari che ha preceduto l'approvazione della legge 175/2021.

La legge include tra i propri obiettivi, all'art. 1, comma 1, lettera d), il "sostegno alla ricerca". Inoltre, all'art. 11 stabilisce che il cosiddetto "Fondo AIFA 5%" — finanziato dalle aziende farmaceutiche con un contributo pari al 5% delle loro spese annuali certificate per attività promozionali rivolte al personale sanitario — venga aumentato con un ulteriore versamento pari al 2% delle stesse spese.

Questo incremento è destinato a specifiche attività di ricerca, tra cui:

a. studi preclinici e clinici promossi nel settore delle malattie rare;
b. studi osservazionali e registri di uso compassionevole di farmaci non ancora commercializzati in Italia;
c. programmi di sorveglianza su farmaci orfani e su altri trattamenti innovativi immessi in commercio, sulla base di ipotesi biologiche e di evidenze iniziali di efficacia, ma privi di conoscenze certe sull'efficacia e sulla sicurezza del loro uso a medio e a lungo termine;
d. ricerca e sviluppo di farmaci orfani plasmaderivati;
e. progetti di sviluppo di test per screening neonatali per la diagnosi di malattie rare per cui sia disponibile una cura, o la stessa sia in fase di sviluppo avanzato comprovato.

In ossequio a tale disposizione normativa, lo scorso maggio 2025, l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha lanciato il primo bando di ricerca indipendente dedicato alle malattie rare con uno stanziamento di 17,8 milioni di euro, derivanti appunto dall'incremento del 2% del Fondo costituito dal contributo delle spese promozionali sostenute annualmente dalle aziende farmaceutiche.

Il bando è rivolto a ricercatori italiani che operano in enti pubblici o privati senza fini di lucro con l'obiettivo di produrre studi preclinici e clinici che possano portare a nuove terapie farmacologiche per malattie rare, molte delle quali oggi non hanno ancora alcuna cura disponibile.

È un modo concreto per reinvestire risorse del settore privato in progetti di interesse pubblico. Le aree prioritarie di ricerca includono:

- studi preclinici e clinici finalizzati allo sviluppo di terapie farmacologiche per patologie ancora prive di trattamenti specifici, inclusi progetti di riposizionamento di farmaci esistenti volti ad indagare nuove indicazioni terapeutiche per le malattie rare;
- studi preclinici e clinici mirati allo sviluppo di farmaci orfani derivati dal plasma.

Un altro importante tassello che sta contribuendo a rinforzare il peso attribuito dalla ricerca nell'ambito delle malattie rare – come meglio descritto nel paragrafo dedicato più avanti - viene dal Piano nazionale malattie rare 2023 – 2026.

Il piano, infatti, inserisce il tema della ricerca fra gli assi principali di intervento strategico per le malattie rare, dedicandogli un capitolo intero, tenendo conto degli indirizzi precedentemente menzionati nel Programma nazionale della ricerca sanitaria 2020-2022, nel Programma nazionale per la ricerca 2021-2027 e nel Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR).
In particolare, nella premessa del Piano nazionale malattie rare 2023 - 2026 si afferma che "*La ricerca sulle malattie rare in tutte le sue declinazioni deve essere una priorità per il sistema paese. Devono essere aumentati gli incentivi alla ricerca, in particolare per le aree che meno hanno beneficiato di progetti di ricerca specifici, assegnati attraverso procedure competitive e trasparenti e deve essere assicurato il necessario sostegno alle infrastrutture di ricerca abilitanti. A fronte del patrimonio di competenze e del valore della ricerca sulle malattie rare svolta in Italia, l'indicazione fondamentale di questo piano è di costruire su quanto già disponibile, investendo nel mettere a sistema infrastrutture fisiche e non, competenze scientifiche e di programmazione, risorse pubbliche e private. La ricerca sulle malattie rare dovrebbe puntare su maggiori sinergie tra i vari attori presenti nel paese per avere una visione unitaria sulla governance della ricerca nel campo delle malattie rare*".

Il PNRR, inoltre, è intervenuto sul tema della ricerca nella Missione 6 "Salute", Componente 2 "Innovazione, ricerca e digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale (SSN)" con 524 milioni di euro investiti nella "Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN" (M6C2I2.1) che lo rafforzeranno "sfruttando anche i risultati virtuosi della riforma dell'ordinamento degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico -IRCCS- (decreto legislativo 23 dicembre 2022, n. 200, in attuazione della legge delega 3 agosto 2022, n. 129), in coerenza e collaborazione con i programmi di ecosistema di ricerca proposti dal Ministero dell'università e della ricerca e i programmi di trasferimento tecnologico proposti da Ministero dello sviluppo economico, anche attraverso iniziative congiunte con il Ministero della salute.

Sono stati finanziati tre tipi di intervento:

- programmi di ricerca o progetti nel campo delle malattie rare e dei tumori rari: per rafforzare la capacità di risposta dei centri di riferimento e di eccellenza presenti in Italia e modelli innovativi che migliorino la qualità complessiva della presa in carico;
- malattie croniche non trasmissibili ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: progetti di ricerca su fattori di rischio e prevenzione; eziopatogenesi e meccanismi di malattia;
- proof of concept: progetti che mirano a colmare il gap tra ricerca e industria, che si crea nell'intervallo tra la fase della scoperta e quella della messa a punto.

Da segnalare, inoltre, l'attribuzione di finanziamenti a programmi o progetti di ricerca proof of concept e nel campo delle malattie rare e dei tumori rari (TARGET M6C2-2), mediante procedura di gara pubblica, per almeno 200 progetti di ricerca che hanno ricevuto una prima tranche di finanziamenti a giugno 2025.

Inoltre, il decreto del Ministro della salute del 9 giugno 2023 (Gazzetta Ufficiale del 5 settembre 2023, n. 207), che attua il Programma nazionale HTA Dispositivi Medici 2023-2025, promuove nel settore della ricerca sulle malattie rare:

- la partecipazione di ricercatori nazionali a progetti sulle malattie rare finanziati a tutti i livelli appropriati, compreso quello comunitario;
- lo scambio di informazioni e la condivisione delle competenze.

Va inoltre menzionato il lavoro di eccellente ricerca portato avanti da Telethon, dall'Associazione italiana per la ricerca sul cancro (AIRC) e dalle altre realtà che contribuiscono ulteriormente e in maniera molto significativa alla ricerca sulle malattie rare.

Inoltre, per quanto concerne la ricerca in ambito europeo, l'Italia svolge un ruolo di primo piano attraverso la partecipazione del Ministero della salute alla partnership europea ERDERA (*European Rare Diseases Research Alliance*) (https://erdera.org/) e alla Joint Action JARDIN[2], finanziate nell'ambito del Programma quadro Horizon Europe.

Avviata nel 2024, ERDERA si sviluppa su un arco temporale di sette anni, con possibilità di estensione fino a dieci, ed è coordinata dall'Istituto nazionale francese per la salute e la ricerca medica (INSERM).
La partnership coinvolge 37 Paesi (Stati membri dell'Unione Europea e non) e circa 170 organizzazioni che rappresentano l'intera filiera europea delle malattie rare: istituti di ricerca di eccellenza, ERN, università, ospedali, infrastrutture di ricerca, associazioni di pazienti, industrie farmaceutiche e tecnologiche, agenzie pubbliche di finanziamento, fondazioni filantropiche, organismi regolatori e autorità sanitarie.

ERDERA costituisce l'evoluzione naturale del precedente programma *European Joint Programme on Rare Diseases* (EJP RD), da cui eredita la visione strategica rafforzandone l'impianto operativo. L'obiettivo è quello di migliorare la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle malattie rare, accelerando il passaggio dalla produzione di conoscenza scientifica alla concreta ricaduta sui pazienti. La costruzione di un ecosistema pubblico-privato integrato, capace di intervenire lungo l'intera catena del valore della ricerca e sviluppo, dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica, rappresenta uno dei principali punti di forza della partnership.

2 https://jardin-ern.eu/

In linea di continuità con il proprio impegno in EJP RD, il Ministero della salute mantiene in ERDERA un ruolo strategico sia sul piano dei finanziamenti che nell'orientamento delle azioni del partenariato. Il Ministero contribuisce, infatti, anche alla definizione dei temi dei bandi transnazionali e provvede al finanziamento dei progetti selezionati tramite procedure di valutazione affidate a revisori internazionali indipendenti, utilizzando i fondi della ricerca corrente. La partecipazione italiana è articolata e qualificata: diversi enti nazionali, in particolare gli IRCCS e altri soggetti della rete della ricerca biomedica, apportano contributi finanziari e attività in kind, partecipando allo sviluppo di consorzi transnazionali in settori ad alta specializzazione scientifica.

Il Ministero, nell'ambito della ricerca internazionale, ha partecipato come partner finanziatore ai bandi EJP RD *Joint Transnational Call* (JTC) in due occasioni:

- nell'anno 2022 ha finanziato 5 progetti, di cui 2 come coordinatore;
- nell'anno 2023 ha finanziato 6 progetti, di cui 1 come coordinatore.

A livello nazionale, il collegamento operativo tra la dimensione italiana e quella europea di ERDERA si realizza attraverso il *National Mirror Group* (NMG). Il NMG rappresenta lo strumento centrale di raccordo tra il livello nazionale e quello europeo, con l'obiettivo di garantire un allineamento continuo delle strategie, delle politiche e delle attività di ricerca sulle malattie rare tra i due ambiti.

Il NMG svolge una funzione di coordinamento degli *stakeholder* nazionali – istituti di ricerca, strutture ospedaliere, associazioni di pazienti, autorità sanitarie, agenzie di finanziamento e rappresentanti istituzionali – facilitando un dialogo strutturato, bidirezionale tra l'Italia e l'Europa, e contribuendo a colmare il divario tra la politica e la pratica clinica:

- raccoglie e trasmette alla partnership europea bisogni, priorità ed eccellenze del sistema Paese;
- assicura la diffusione e valorizzazione sul territorio nazionale degli indirizzi strategici, delle opportunità di finanziamento e delle buone pratiche provenienti dal contesto europeo.

Tra i suoi compiti rientrano la raccolta e condivisione di buone pratiche, il supporto all'allineamento con politiche e regolamenti nazionali, l'identificazione di sinergie con altre iniziative di sistema, l'elaborazione di un piano triennale di attività, il monitoraggio annuale delle azioni svolte e dei progressi scientifici, la promozione dello sviluppo del Piano nazionale per le malattie rare e l'aggiornamento delle strategie di lavoro, se necessario.
In questo quadro, il Ministero della salute ha formalmente costituito il NMG italiano attraverso coinvolgimento del Comitato nazionale per le malattie rare e l'individuazione di altre figure altamente qualificate del nostro Paese.

L'obiettivo è dar vita a un gruppo di lavoro operativo e stabile che garantisca un dialogo continuo e strutturato tra le attività nazionali e quelle europee,

rafforzando il coordinamento interno, prevenendo duplicazioni, riducendo la dispersione di risorse e massimizzando l'impatto delle iniziative italiane nell'ambito unionale, soprattutto per quanto concerne la ricerca sulle malattie rare.

Attraverso il NMG, il Ministero intende così consolidare una governance partecipata, integrata e orientata ai risultati, capace di tradurre le priorità espresse dal Piano nazionale delle malattie rare in azioni operative e coerenti con le strategie europee, valorizzando al contempo il contributo scientifico nazionale e rafforzando il posizionamento dell'Italia all'interno della rete europea della ricerca sulle malattie rare e della ERN, al fine di garantire che ricerca e politiche rispondano concretamente alle esigenze dei pazienti.

Inoltre, nel 2024 la Commissione Europea ha lanciato la *Joint Action JARDIN*, che terminerà nei primi mesi del 2027, con lo scopo di migliorare la diagnosi, i trattamenti e la cura delle persone con malattia rara dell'Unione, nonché integrare i centri appartenenti alle ERN nei sistemi sanitari nazionali dei Paesi membri dell'Unione Europea. Il nostro Paese vede già la ERN integrata nel nostro SSN e coordina le attività del *Work Package* (WP) 5 "*National governance and quality assurance models*" il quale sta lavorando e continuerà a farlo anche in questo 2026, alle seguenti azioni:

- definire i criteri per i centri afferenti alle ERN usando come modello pilota lo studio effettuato dalla Regione Veneto a partire dai dati dei registri italiani;
- valutare la quantità di attività nei centri afferenti alle ERN con l'istituzione di un Hub dati nazionale presso il Ministero della salute;
- valutare la qualità dei diversi centri delle ERN;
- valutare il rapporto costo-efficacia.

L'attività JARDIN "Indagine sulle attuali politiche sanitarie per le malattie rare negli Stati membri" ha avuto come scopo quello di valutare la presenza e l'attuazione di piani o strategie nazionali per le malattie rare negli Stati membri dell'Unione Europea. L'indagine si rivolgeva specificamente ai principali rappresentanti delle autorità sanitarie nazionali, tra cui i responsabili politici dei ministeri della salute, rappresentanti del Consiglio degli Stati membri (*Board of Member States - BoMS*) e autorità competenti di JARDIN.

L'obiettivo principale è stato quello di valutare la governance, l'organizzazione e l'efficacia delle politiche sanitarie nazionali per le malattie rare.

Tutti i 28 paesi contattati hanno completato il sondaggio, garantendo una copertura completa delle politiche sulle malattie rare nell'Unione Europea. Dei 28 Paesi membri, 19 hanno confermato di avere un piano o una strategia nazionale per le malattie rare attivo. Inoltre, 20 paesi sui 28 totali hanno dichiarato di operare con un sistema sanitario centralizzato per le malattie rare, mentre i restanti hanno modelli decentralizzati o misti.
Sono state osservate discrepanze significative nel modo in cui gli intervistati dello stesso paese percepivano l'efficacia del loro piano nazionale per le malattie rare in termini di prevenzione, diagnosi, trattamento e ricerca.

Alcuni Paesi hanno fornito risposte contrastanti riguardo all'esistenza e all'attuazione della loro strategia nazionale per le malattie rare, evidenziando una mancanza di comprensione o consapevolezza uniforme.
Vista la situazione, per meglio analizzare le governance dei diversi Paesi membri dell'Unione Europea, è stata utilizzata una metodologia di indagine mutuata dalle scienze sociali, ossia i case studies. Il primo studio pilota sulle reti per le malattie rare è stato effettuato in Italia dove sono stati identificati almeno quattro indicatori che potrebbero predire la selezione degli ospedali di riferimento per le malattie rare o degli ospedali afferenti alle ERN - *Healthcare providers* (HCP).

Rispetto agli ospedali non di riferimento, gli ospedali che trattano persone con malattia rara sono più frequentemente ospedali pubblici e universitari; gli ospedali ERN, rispetto agli ospedali non di riferimento, sono più frequentemente ospedali universitari e istituti di ricerca e assistenza. In termini di copertura geografica, gli ospedali che trattano persone con malattia rara mostrano una distribuzione più omogenea rispetto agli ospedali afferenti alla ERN, che si trovano principalmente nelle aree settentrionali e centrali del Paese.

Le variabili che risultano predittive della selezione come Healthcare providers all'interno di un ERN sono: essere un ospedale pubblico, un istituto di ricerca, un ospedale pediatrico e con una capacità di posti letto significativa (> 1.000 posti letto).
Diversi Paesi quali Grecia, Germania, Repubblica Ceca, Portogallo, Polonia, Francia e Olanda hanno espresso interesse a replicare lo studio pilota italiano utilizzando la stessa metodologia per verificare se vengono identificati indicatori uguali o diversi.

Il progetto pilota, volto a valutare la quantità di attività nei centri afferenti alle ERN, mira inoltre a migliorare il sistema di sorveglianza delle malattie rare in Italia attraverso la creazione di un *Hub* dati nazionale (*National Data Health - NDH*) centrale e che coinvolga autorità regionali e nazionali con esperienza nella convalida dei dati epidemiologici sulle malattie rare. Questo approccio affronta gli attuali problemi di duplicazione, incompletezza e mancanza di una valutazione complessiva del sistema.
L'*Hub* dati nazionale ottimizzerà l'ecosistema delle ERN, produrrà report nazionali e faciliterà la comunicazione con la Commissione Europea, le regioni e gli operatori sanitari.

Il progetto testerà la fattibilità di un sistema di monitoraggio basato su dati multipli e analizzerà le prestazioni di diversi modelli (basati su aree, sulla classificazione internazionale delle malattie - *International classification*

of diseases (ICD) - e l'*ORPHAcode*) per calcolare la prevalenza, l'impatto delle malattie rare e gli indicatori di performance del sistema sanitario. I dati saranno raccolti attraverso i sistemi informativi regionali esistenti, garantendo l'interoperabilità tecnologica e semantica. Gli indicatori prodotti consentiranno una migliore pianificazione sanitaria e una migliore valutazione dell'impatto dei centri per le malattie rare.

L'implementazione finale sarà completata entro il 2027. Il progetto metterà in evidenza il valore aggiunto dell'utilizzo di ORPHAcodes e del modello basato sulla popolazione, adattabile alle diverse realtà degli Stati membri al fine di:

- ottimizzare la gestione delle malattie rare;
- migliorare la qualità dei dati;
- supportare una pianificazione sanitaria più efficace.

L'obiettivo finale del progetto pilota "Hub dati nazionale" sarà quello di creare un modello "esportabile", adattabile alle diverse realtà delle autorità degli Stati membri europei, con tre livelli di maturità del sistema: base, intermedio e avanzato.

5. Piano nazionale malattie rare italiano 2023 - 2026

Nel Piano nazionale malattie rare 2023 - 2026, per quanto concerne l'ambito della Ricerca, sono stati identificati degli obiettivi specifici da realizzare nel triennio ancora in corso, in sinergia con i vari professionisti afferenti alle malattie rare.

Il 1° Summit nazionale sulle politiche per le malattie rare rappresenta quindi un'occasione unica per avanzare proposte di soluzione a criticità ancora presenti al fine di promuovere, supportare e sostenere il sistema della ricerca italiana delle malattie rare in modo organico e coordinato.

Gli obiettivi individuati dal Piano nazionale malattie rare sono i seguenti:

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

6. Criticità del settore e soluzioni individuate

Criticità: coinvolgimento dei pazienti nella ricerca

L'Unione Europea supporta l'inclusione dei pazienti e dei loro rappresentanti in tutti i processi che riguardano la ricerca, ma ad oggi permangono alcune difficoltà.

Proposte di miglioramento: rafforzare la presenza dei rappresentanti dei pazienti

Sarebbe opportuno rendere strutturale la partecipazione dei rappresentanti dei pazienti nei tavoli di lavoro che riguardano le loro patologie**.** Sarebbe inoltre funzionale sistematizzare la raccolta dei dati dei pazienti, quali i i PROs, i PREMs e i *Real World Data*.Sarebbe opportuno lo sviluppo di sistemi di validazione dei PROs per le malattie rare, in analogia con quanto già fatto per le patologie oncologiche, e il loro utilizzo successivo, rendendoli facilmente fruibili per il paziente e tenendo conto delle sue specifiche condizioni cliniche. Il coinvolgimento dei pazienti e delle associazioni è fondamentale anche nella definizione preliminare degli obiettivi finali, per confermarne non solo il valore clinico per lo specifico studio, ma anche la loro reale 'fattibilità'.

Criticità: sperimentazioni cliniche in calo

Nel rapporto EFPIA[3] si mostra come, tra il 2013 e il 2023, le sperimentazioni cliniche a livello mondiale siano aumentate del 38%, mentre quelle condotte in Europa si sono ridotte del 40%. In particolare, quelle sponsorizzate sono passate dal 22% (2013) al 12% (2023). Una perdita di attività che si traduce in 60.000 pazienti in meno che accedono a una sperimen-

3 European federation of pharmaceutical industries and associations https://www.efpia.eu/

tazione con un conseguente mancato accesso precoce e 20.000 posti in meno disponibili nelle sperimentazioni.
In Italia, secondo l'11° Rapporto MonitoRare di UNIAMO, relativo all'anno 2025, si rileva un calo delle sperimentazioni cliniche che passano da 260 sperimentazioni sulle malattie rare nel 2021 a 163 nel 2024. Tale dato va contestualizzato con il *trend* di diminuzione osservato sia a livello europeo che internazionale.

Le evidenze disponibili mostrano che, pur mantenendo una posizione rilevante nel panorama europeo delle sperimentazioni cliniche, l'Italia presenta margini di miglioramento nelle fasi operative successive all'autorizzazione, in particolare nell'attivazione dei centri e nell'avvio del reclutamento.

Recenti analisi del Laboratorio sul *Management* delle Sperimentazioni cliniche di ALTEMS – Università Cattolica del Sacro Cuore evidenziano, nel periodo 2022–2025, tempi medi di attivazione dei centri e di avvio del reclutamento ancora migliorabili rispetto ad altri Paesi europei *benchmark*, con conseguente riduzione della finestra utile di arruolamento.

Tali elementi confermano l'importanza di proseguire nelle azioni di semplificazione, coordinamento e rafforzamento organizzativo già avviate.

È verosimile che il calo delle sperimentazioni cliniche sia anche la conseguenza della pandemia da Covid-19.

Proposte di miglioramento: nuovo regolamento in supporto della ricerca
È in corso di emanazione il regolamento del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'università e della ricerca e con il Ministro dell'economia e delle finanze, previsto dall'art. 12 della legge, che introduce un credito d'imposta del 65% (fino a 200.000 euro annui per beneficiario, entro un limite complessivo di 10 milioni) per soggetti pubblici e privati che svolgono o finanziano ricerca su malattie rare e farmaci orfani. Il regolamento è stato elaborato, condiviso tra le amministrazioni concertanti, sottoposto al Consiglio di Stato e aggiornato fino alla presa d'atto finale da parte della Presidenza del Consiglio dei ministri, avvenuta il 18 marzo 2026.

Criticità: centri per la sperimentazione
Sia la raccomandazione n. 6 di Rare 2030 di Eurordis (REF https://www.eurordis.org/who-we-are/projects/rare-2030/) che la recente raccomandazione dell'OMS *Guidance for best practices for clinical trials* del 2024 (REF https://www.who.int/publications/i/item/9789240097711) sottolineano la necessità di supportare e valorizzare le infrastrutture della ricerca, individuando quelle più esperte, attorno alle quali costruire una rete di competenze più allargata.
Il numero di centri di sperimentazione in Italia, inclusi quelli che si occupano degli studi di fase I/II, non è sufficiente a garantire la partecipazione a studi terapeutici innovativi a tutte le persone con malattia rara potenzialmente eleggibili.

Si rileva l'opportunità di rafforzare la rete dei centri di sperimentazione, inclusi quelli dedicati agli studi di fase I/II, valorizzando i centri già attivi e favorendo una maggiore integrazione tra ospedali, IRCCS, università, ERN e infrastrutture di ricerca, secondo una logica *hub & spoke*.

Proposte di miglioramento: sostegno continuativo alla ricerca
L'Italia dovrebbe rafforzare in maniera continuativa la ricerca di qualità, sia pubblica che privata, ponendola come pilastro strategico per il progresso e il miglioramento nel campo delle malattie rare, prevedendo un incremento strutturale e stabile dei finanziamenti dedicati alla ricerca di base e traslazionale, superando la logica della progettualità frammentata e delle risorse a breve termine.
La ricerca privata ad esempio, condotta o promossa da organizzazioni non necessariamente legate a università o enti pubblici, potrebbe essere supportata nell'ottica di promuovere collaborazioni pubblico-private prevedendo anche il coinvolgimento delle associazioni di pazienti.

Sarebbe inoltre importante rendere accessibili in maniera trasparente le informazioni relative alle opportunità di finanziamento a progetti di ricerca sulle malattie rare anche istituendo un portale dedicato.

Andrebbe sostenuta la ricerca di base e quella traslazionale, propedeutiche allo sviluppo e all'innovazione di terapie innovative per la cura di malattie rare nonché per attrarre nuovi investimenti in questo campo.

Si dovrebbero rafforzare le infrastrutture nazionali in grado di somministrare queste costose e complesse terapie, rendendole accessibili a tutti i pazienti dell'intero territorio nazionale.

In questo contesto sarebbe strategico favorire anche la ricerca preclinica al fine di essere attrattivi per le *start-up*, aziende e industrie focalizzate allo sviluppo di farmaci orfani. Sarebbe quindi auspicabile uno sforzo finalizzato alla produzione di farmaci non più prodotti da aziende farmaceutiche, ricorrendo ad esempio alla collaborazione con lo Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze.

In questo ambito è importante sottolineare il ruolo strategico e il valore aggiunto apportato dalle ERN e dagli IRCCS nella ricerca. La rete IRCCS intesa come una infrastruttura cardine nazionale per la ricerca sulle malattie rare che potrebbe essere ulteriormente integrata con le ERN e i nodi italiani delle infrastrutture europee. Gli IRCCS possono essere sedi di registri, biobanche e naturalmente *hub* di trasferimento tecnologico e *proof of concept*.

In tale contesto, la rete degli IRCCS rappresenta una infrastruttura strategica nazionale per la ricerca traslazionale e clinica sulle malattie rare, con la necessità di rafforzare ulteriormente la capacità di trasformare i risultati scientifici in benefici concreti per i pazienti e per il Servizio sanitario nazionale.

Tale percorso potrebbe svilupparsi attraverso tre leve complementari: una prima leva interna ai singoli IRCCS, orientata al consolidamento delle competenze, delle infrastrutture e dei percorsi di trasferimento dei risultati della ricerca; una seconda leva basata sulla condivisione e sull'adozione reciproca di modelli, metodologie e innovazioni tra gli IRCCS, al fine di rafforzare la capacità del sistema di operare in rete; una terza leva finalizzata alla diffusione e implementazione nel Servizio sanitario nazionale delle evidenze scientifiche, delle buone pratiche e delle innovazioni sviluppate dagli IRCCS, favorendo equità di accesso, appropriatezza e sostenibilità dei percorsi di cura.

Si sottolinea inoltre la necessità di migliorare il coordinamento e la comunicazione relativa ai bandi di ricerca nazionali, europei ed internazionali favorendo l'istituzione di network e collaborazioni tra i centri di ricerca del nostro Paese e con quelli europei ed internazionali (es. Progetti Cost Action REF https://www.cost.eu/).

Proposte di miglioramento: supportare le collaborazioni pubblico - privato
Istituire e rafforzare, ove siano già presenti, collaborazioni tra enti pubblici e il settore privato per l'implementazione di strategie di ricerca e innovazione finalizzate allo sviluppo di farmaci e terapie innovative.
Un atto politico che potrebbe ulteriormente facilitare la ricerca e l'innovazione deriverebbe dall'aggiornamento e miglioramento della legislazione sugli studi clinici, associati ad un adattamento dell'HTA sulle peculiarità proprie delle malattie rare.

Tali iniziative non possono comunque prescindere dalla necessità di semplificare gli aspetti amministrativi che oggi ostacolano la piena operatività degli enti pubblici di ricerca, delle ERN e degli IRCCS per incrementare l'attrattività internazionale richiamando ricercatori e finanziatori esteri e valorizzare ulteriormente il personale qualificato.

Proposte di miglioramento: implementare il management e il coordinamento
Favorire la ricerca significa anche efficientare il sistema amministrativo e di *governance* dell'Italia, attraverso l'adozione di modelli organizzativi e manageriali funzionali che possano:

- ottimizzare il percorso delle persone con malattia rara e delle loro famiglie all'interno del servizio sanitario e sociale;
- favorire l'utilizzo delle tecnologie digitali supportandone le grandi potenzialità emerse negli ultimi anni e che richiedono maggiori evidenze;
- facilitare modelli multidisciplinari che mettono al centro il paziente (*patient-centered*) con strutture organizzative adeguate;
- formare il personale coinvolto nella gestione del paziente con particolare attenzione al valorizzare la relazione sanitario-paziente;
- valorizzare il ruolo delle biobanche presenti nel territorio nazionale per quanto concerne il loro impatto sulla ricerca; nell'ultimo rapporto Monitorare è emerso che, a fronte di 22.559 campioni biologici raccolti dalle biobanche, ne sono stati distribuiti soltanto 2.624, mettendo in luce una potenzialità inespressa.

Infine, si propone l'istituzione di un osservatorio nazionale, in collegamento con una corrispondente realtà internazionale, in grado di mappare e monitorare in modo sistematico tutti i progetti di ricerca sulle malattie rare attivi nelle diverse realtà istituzionali e finanziarie, al fine di favorire coordinamento, sinergie e valorizzazione delle competenze.

Si noti che la ricerca può contribuire alla sostenibilità economica e sociale del Servizio sanitario nazionale come, ad esempio, ridurre i costi indiretti, favorire nuovi modelli di valutazione dell'impatto delle terapie, ecc.

Carta di Roma

Tavolo 4
Trattamenti per le malattie rare

Trattamenti per le malattie rare

Autori

Coordinatore
Dott. Pierluigi Russo

Dott. Francesco Saverio Mennini
Dott. Pierluigi Russo
Dott. Andrea Mandelli
Dott. Enrico Costa
Col. Dott. Arcangelo Moro
1 Lgt. Camillo Borzacchiello
Prof. Francesco Macrì

Dott.ssa Paola Facchin
Prof. Giuseppe Limongelli
Dott.ssa Giovanna Scroccaro
Dott.ssa Elisa Sangiorgi
Dott.ssa Annalisa Scopinaro
Dott.ssa Cristina Vallotto
Dott. Enrico Piccinini

Dott. Luca Sangiorgi
Dott. Fabrizio Forini
Dott.ssa Gabriella Guasticchi
Dott. Marco Marchetti
Dott.ssa Marina Urpis
Dott. Fabio Faltoni

Sommario

1. Box di sintesi 69
2. Premessa 69
3. Contesto europeo e internazionale: atti e norme che disciplinano il settore 71
4. Contesto italiano: atti e norme che disciplinano il settore 73
5. Piano nazionale malattie rare 2023-2026 78
6. Criticità del settore e soluzioni individuate 79

1. Box di sintesi

1.1 Sviluppo di trattamenti atti a migliorare la qualità e aspettativa di vita delle persone con malattia rara

Situazione attuale: i progressi in ambito scientifico e regolatorio hanno consentito lo sviluppo di trattamenti eziologici in grado di migliorare la qualità e l'aspettativa di vita per le persone con malattia rara rimaste a lungo orfane di terapia a causa della loro scarsa conoscenza e attrattività di mercato. Il trattamento delle malattie rare comprende però anche trattamenti sintomatologici, l'uso di farmaci prescritti in modalità *off-label*, farmaci di classe C e l'uso di altri strumenti terapeutici non farmacologici, ponendo sfide circa l'uso e l'accesso appropriato e omogeneo sul territorio nazionale.

Principali criticità: le malattie rare riconosciute sono generalmente stimate tra le 5.000 e le 8.000. Tuttavia, nell'era della medicina di precisione, grazie ai progressi delle conoscenze genomiche e all'evoluzione delle classificazioni ontologiche, il numero delle entità nosologiche distinte supera oggi le 10.000[1]. Di queste, soltanto circa il 5% dispone attualmente di un trattamento approvato. Quando esistenti, questi trattamenti sono spesso caratterizzati da costi elevati e da evidenze non sempre conclusive. Inoltre, per quanto riguarda i trattamenti di supporto vi è una disomogeneità di accesso, spesso dovuta a una mancanza di riconoscimento e di rimborso a livello nazionale.

Proposte di miglioramento:

- incentivare la ricerca e sviluppo di nuovi trattamenti (farmacologici e non farmacologici) anche attraverso una definizione regolatoria di malattie ultra-rare;
- rendere più omogeneo l'accesso sul territorio per trattamenti di supporto attraverso il riconoscimento e il rimborso da parte del Servizio sanitario nazionale (SSN) di protocolli basati sulle prove di efficacia e sostenibilità economica;
- rafforzare la capacità produttiva in Europa e in Italia in specifici ambiti di indisponibilità di trattamenti nonché rafforzare la prossimità delle cure.

1.2 Benefici per i pazienti

La promozione di un ecosistema incentivante lo sviluppo di farmaci in aree terapeutiche più difficili da studiare e la produzione di evidenze per comprendere il reale beneficio clinico dei trattamenti di supporto potranno favorire l'accesso secondo logiche di efficacia, omogeneità e sostenibilità.

1 Haendel M, et al. How many rare diseases are there? Nat Rev Drug Discov. 2020: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32020066/

2. Premessa

Le malattie rare sono spesso caratterizzate da un quadro di complessità clinica e sociale tale da richiedere un approccio terapeutico multidimensionale. In questa prospettiva, i trattamenti per malattie rare possono essere suddivisi in farmacologici e non farmacologici.

Per quanto riguarda i trattamenti farmacologici, i progressi in ambito scientifico e regolatorio degli ultimi decenni hanno promosso lo sviluppo di farmaci sempre più orientati alle cause delle malattie rare (cosiddetti farmaci eziologici), rispetto al tradizionale trattamento dei segni e sintomi di queste patologie.

Questo cambiamento è sostanzialmente riconducibile a tre ragioni:

a. la scoperta e la comprensione delle basi fisiopatologiche di malattie e condizioni a lungo sconosciute e la conseguente identificazione di potenziali target (molecolari) terapeutici;
b. lo sviluppo di nuove piattaforme di ricerca, di nuovi modelli preclinici e disegni di studi clinici;
c. un ecosistema regolatorio più incentivante e flessibile per lo sviluppo e l'approvazione di farmaci destinati a pochi pazienti, unitamente alla capacità del mercato di remunerare questi trattamenti al pari di quelli destinati a più ampie popolazioni.

Lo sviluppo di farmaci per malattie rare (a livello regolatorio identificati come farmaci orfani dal Regolamento CE 141/2000 e successivamente dal Regolamento CE 847/2000) è diventato oggigiorno il *core business* per una considerevole parte dell'industria farmaceutica. Virtualmente assenti a inizio secolo, oggi i farmaci orfani rappresentano circa il 40% dei nuovi farmaci annualmente approvati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), coprendo complessivamente più di 270 indicazioni terapeutiche.

In questo contesto, patologie a lungo orfane di trattamento dispongono oggi di opportunità terapeutiche in grado di migliorare gli esiti clinici. Dall'altra parte, va ricordato come solo meno del 5% delle circa 10.000 malattie rare descritte (o stimate) abbia oggi un trattamento approvato. Molto rimane ancora da fare, soprattutto per quelle condizioni a più bassa prevalenza (es.: <1/1.000.000), che sono per definizione più difficili da studiare.

In secondo luogo, vi è il tema dello sviluppo di evidenze scientifiche su cui basare decisioni cliniche, regolatorie, di prezzo e di rimborso, nonché di salute pubblica più in generale. Benché la flessibilità introdotta a livello regolatorio abbia consentito l'approvazione di farmaci sulla scorta di evidenze non conclusive (es. approvazione condizionata o in circostanze eccezionali) o l'accettazione di studi a braccio singolo o di *endpoint* surrogati, la deviazione dal *gold standard* (trial randomizzato controllato) pone sfide circa la gestione dell'incertezza nella definizione dell'efficacia del farmaco.

In ultima analisi, vi è un tema che riguarda l'accesso. Per diversi fattori, tra cui il diverso *trade-off* prezzo-volume, pur essendo destinati a un numero limitato di pazienti, questi farmaci hanno complessivamente un impatto significativo sul budget, circa l'8,5% della spesa farmaceutica.

Nonostante lo sviluppo di farmaci eziologici, il trattamento dei segni e sintomi della malattia riveste ancora oggi un ruolo centrale. In questo contesto vi è l'impiego nella pratica clinica di farmaci al di fuori delle indicazioni autorizzate (*off-label*) o di farmaci non rimborsati per la popolazione generale. Queste prescrizioni pongono sfide rispetto all'appropriatezza e all'eventuale omogeneità di accesso sul territorio nazionale.

Dall'altra parte, vi sono i trattamenti non farmacologici che includono un'ampia gamma di prestazioni assistenziali tra cui:

- i trattamenti riabilitativi (riabilitazione motoria, logopedica, neuropsicologica, cognitiva, ecc.);
- le procedure che prevedono l'impiego di dispositivi medici e dispositivi medici diagnostici in vitro;
- l'utilizzo di alimenti a fini medici speciali, integratori, nutraceutici e cosmetici;
- altri interventi di supporto e di sostegno sia per il paziente che per la sua famiglia.

Questi strumenti, come indicato nella premessa del capitolo dedicato ai trattamenti non farmacologici del Piano nazionale malattie rare 2023–2026 (pag. 16), "*costituiscono strumenti essenziali per la presa in carico del malato raro, sia perché per molte persone essi costituiscono le uniche opzioni possibili di intervento, sia perché essi sono comunque una parte essenziale del complesso piano di presa in carico del malato associati a uno o più farmaci eziologici, sintomatici o per le comorbidità*".

Dipendentemente dallo scenario terapeutico descritto, si modifica il quadro legislativo di riferimento e la sua declinazione dal livello europeo a quello nazionale, fino a quello regionale/locale.

Per questo motivo e per rispondere in modo efficiente ad alcune specificità caratterizzanti le malattie rare, si rende quindi necessario ricercare un maggiore coordinamento di questi livelli.

3. Contesto europeo e internazionale: atti e norme che disciplinano il settore

Per quanto riguarda i trattamenti farmacologici, nel 1999 l'Unione Europea ha adottato il Regolamento CE 141/2000 e successivamente il Regolamento CE 847/2000, definendo il *framework* regolatorio per lo sviluppo e l'approvazione dei farmaci orfani nel territorio unionale.

Il Regolamento CE 726/2004**,** invece**,** istituisce la procedura di approvazione centralizzata di alcune categorie di farmaci da parte di EMA, tra cui i farmaci orfani: con questa procedura, una volta approvato a livello centrale da parte della Commissione Europea su parere positivo di EMA, il farmaco si intende approvato in tutti i paesi dell'Unione.

Altri interventi normativi, non specifici per le malattie rare, ma da cui le persone con malattia rara possono trarre beneficio sono rappresentati dai seguenti regolamenti:

- Regolamento CE 1901/2006 per i farmaci pediatrici;
- Regolamento CE 1394/2007 per le terapie avanzate;
- Regolamento CE 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche.

A questo si deve aggiungere il quadro normativo transfrontaliero con la Direttiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio di cui le persone con malattia rara possono beneficiare per ricevere cure in tutti gli altri Paesi dell'Unione Europea.
Ai sensi del Regolamento UE 2021/2282 relativo alla valutazione delle *Health Technology Assessment* (HTA), infine, dal 2028 si valuterà in modo sistematico tutti i farmaci orfani approvati da EMA, offrendo una valutazione sul valore terapeutico nel tentativo di favorire una maggiore omogeneità di valutazione a livello europeo.

La Raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02) invita gli Stati membri a elaborare e attuare piani o strategie per le malattie rare nell'ambito di altre strategie di pubblica sanità, per garantire ai pazienti che ne soffrono l'accesso a un'assistenza di livello qualitativamente elevato, compresi gli strumenti diagnostici, i trattamenti, l'abilitazione per le persone affette dalla malattia e, se possibile, medicinali orfani efficaci. In particolare, evidenzia la necessità di lavorare per accelerare la negoziazione di prezzi e rimborsabilità dei farmaci orfani a livello nazionale, riducendo i tempi di attesa per l'accesso ai medicinali per le persone con malattia rara. La raccomandazione prevede, tra le altre cose, di riunire le competenze nazionali sulle malattie rare per la condivisione dei rapporti di valutazione degli Stati membri sul valore aggiunto terapeutico o clinico dei medicinali orfani a livello comunitario, nelle sedi in cui sono raccolte le conoscenze e competenze pertinenti, al fine di ridurre al minimo i tempi di attesa per l'accesso ai medicinali orfani per i pazienti affetti da malattia rara.

In questo quadro di riferimento, nel 2020 la Commissione Europea ha adottato una strategia farmaceutica per l'Europa con l'obiettivo di garantire che i pazienti abbiano accesso a medicinali di alta qualità, efficaci e sicuri e di sostenere gli sforzi dell'industria farmaceutica nel settore dell'innovazione. Nell'aprile 2023 la Commissione ha presentato due proposte legislative – una proposta di regolamento e una proposta di direttiva – miranti a modificare diversi regolamenti vigenti, tra cui la legislazione sui medicinali per uso pediatrico e orfani sopra menzionati.
La revisione della legislazione farmaceutica dell'Unione Europea ha l'obiettivo di ammodernare il contesto regolatorio unionale, per promuovere lo sviluppo dell'innovazione, migliorare l'accesso a medicinali a prezzi accessibili e fronteggiare il fenomeno delle carenze, garantendone la sicurezza dell'approvvigionamento.

Per quanto riguarda i trattamenti non farmacologici, il settore è strutturalmente meno regolamentato rispetto ai farmaci. Nell'ambito delle malattie rare, al fine di fornire indirizzi condivisi a livello europeo per superare i problemi connessi alla generazione di sufficienti evidenze cliniche e garantire la disponibilità di tali prodotti a medici e pazienti, è stata costituita nel 2023 un'apposita *task force* in seno alle istituzioni europee, composta da rappresentanti di numerose autorità competenti, tra cui anche il Ministero della salute, che si occupa di dispositivi medici destinati a gruppi ridotti di pazienti (cosiddetti "orfani").

Il *Medical Device Coordination Group (MDCG*), sulla base del lavoro svolto dalla *task force*, ha elaborato una linea guida destinata a fabbricanti e organismi notificati sul tema della valutazione clinica di "dispositivi orfani" (OD) e di dispositivi medici con "indicazione orfana" per facilitarne l'accesso a pazienti che spesso non dispongono di opzioni terapeutiche alternative.
Sono stati avviati i lavori, in seno alle istituzioni europee, per l'elaborazione di un'analoga linea guida del MDCG dedicata ai dispositivi medici diagnostici *in vitro* orfani (*orphan IVDs*). La raccolta e la valutazione dei dati sulle prestazioni di questi dispositivi presentano notevoli sfide a causa della limitata popolazione di pazienti e della limitata disponibilità di dati.

Nel *Work Programme 2025 di Horizon Europe*[2] il Cluster 1 salute 2025-2027, dedicato alla salute, si mira allo sviluppo di biotecnologie, dispositivi medici e farmaci innovativi e alla promozione della competitività industriale dell'Unione Europea, a garanzia dell'approvvigionamento e dell'accesso rapido al mercato di tali prodotti sanitari.
È stato previsto un progetto specifico con una dotazione finanziaria pari a 40 milioni di euro, destinato a supportare lo svolgimento di studi clinici multinazionali su dispositivi medici orfani e/o caratterizzati da un elevato grado d'innovazione, inclusi strumenti e tecniche basati sul digitale e sull'intelligenza artificiale. Tali studi permetteranno di raccogliere dati clinici pre o post commercializzazione per dimostrare la sicurezza e le prestazioni dei dispositivi. La partecipazione delle piccole e medie imprese al bando è raccomandata.

4. Contesto Italiano: atti e norme che disciplinano il settore

Trattamenti farmacologici
Secondo i regolamenti richiamati nel quadro di riferimento normativo europeo, i farmaci orfani sono definiti come prodotti medicinali destinati alla diagnosi, cura o prevenzione di patologie con prevalenza non superiore a 5 su 10.000 persone nell'Unione Europea e sono sottoposti all'approvazione centralizzata da parte della European medicines agency (EMA).

La designazione di farmaco orfano attribuita da EMA conferisce allo sviluppatore una serie di incentivi regolatori a livello dell'Unione Europea, come ad esempio dieci anni di esclusività di mercato. Altri incentivi sono stati poi introdotti a livello nazionale per accelerare la disponibilità dei farmaci orfani sul territorio italiano. Ad esempio, l'art.12, comma 3) della legge n.189 dell'8 novembre 20212, prevede la possibilità per l'azienda titolare di presentare domanda di prezzo e rimborso all'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) a seguito del parere positivo del *Committee for Medicinal Products*

2 https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe/horizon-europe-work-programmes_en

for Human use (CHMP) dell'EMA e quindi prima che la Commissione Europea abbia rilasciato l'autorizzazione comunitaria alla commercializzazione del farmaco in questione.
Sulla base del decreto legge 69/2013, art. 44 "*Disposizioni per la classificazione dei farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica*", l'AIFA valuta, ai fini della classificazione e della rimborsabilità da parte del SSN, in via prioritaria, i farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica per i quali è stata presentata la relativa domanda corredata della necessaria documentazione, dando agli stessi precedenza rispetto ai procedimenti pendenti alla data di presentazione della domanda di classificazione; in tal caso, il termine per la valutazione è ridotto a cento giorni (cd. «*fast track autorizzativo*»).

In caso di mancata presentazione entro trenta giorni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco orfano e di eccezionale rilevanza terapeutica, 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 trenta giorni. Decorso inutilmente tale termine, viene data informativa nel sito istituzionale dell'AIFA e viene meno la collocazione nell'apposita classificazione "C-nn" (fascia C non negoziata).

Un'importante misura per favorire la commercializzazione di farmaci orfani in Italia è l'esclusione dal procedimento del *payback* (legge n. 145 del 30 dicembre 2018, art.1, comma 578), ossia il meccanismo che pone il ripiano della spesa a carico delle aziende farmaceutiche in caso di sforamento del tetto della spesa farmaceutica degli acquisti diretti.

Accanto alla designazione orfana dell'EMA, la normativa italiana (Legge n. 207 del 30 dicembre 2024) prevede, come ulteriore incentivo di accesso al mercato, il riconoscimento dello *status* di farmaco innovativo, definito sulla base di tre elementi basilari:

- bisogno terapeutico;
- vantaggio terapeutico aggiunto;
- qualità delle prove scientifiche sottoposte dall'azienda a supporto della richiesta di innovatività.

Si tratta di una valutazione diversa rispetto a quella regolatoria di EMA, che non riguarda solo i farmaci orfani, ma per i quali è prevista maggiore flessibilità in fase di valutazione delle evidenze eleggibili, proprio per alcune specificità dovute alla conduzione degli studi clinici in questi setting. Questa valutazione e il conferimento dello status di medicinale innovativo spettano all'AIFA e alla sua Commissione scientifica ed economica. I farmaci innovativi beneficiano dell'accesso a un fondo dedicato per il rimborso a carico del SSN, oltre che di un più rapido accesso sul territorio attraverso l'inserimento diretto nei prontuari terapeutici regionali, laddove esistenti.

Oltre all'accesso tradizionale secondo i criteri stabiliti dagli accordi negoziali, in Italia sono presenti altri canali di accesso a condizioni ben disciplinate (accessi precoci) e di cui le persone con malattia rara possono beneficiare – date le loro peculiarità – più di altre, quali quelli permessi da:

- a legge n. 648 del 23 dicembre 1996 che istituisce un elenco di medicinali a carico del servizio sanitario nazionale il cui inserimento è subordinato alla valutazione da parte della Commissione tecnico scientifica (oggi Commissione scientifico-economica) dell'AIFA;
- l'articolo 48 del decreto-legge n. 269 del 30 settembre 2003 che disciplina modalità di accesso a farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi malattie attraverso l'accesso al fondo AIFA del 5%;
- il decreto del Ministro della salute 8 maggio 2003 (uso terapeutico di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica) che disciplina l'accesso a medicinali ancora in fase di sperimentazione clinica e in attesa dell'autorizzazione in commercio. Il provvedimento è stato successivamente abrogato, eccezion fatta per le procedure in corso all'entrata in vigore della nuova normativa, e sostituito dal decreto del Ministro della salute del 7 settembre 2017 attraverso il quale si è data piena attuazione al decreto legislativo 219 del 24 aprile 2006, art. 158, comma 10, stabilendo i criteri, tra gli altri, per l'uso compassionevole dei medicinali non ancora registrati per garantire ai pazienti un rapido accesso alle terapie farmacologiche;
- la legge n. 94 dell'8 aprile 1998 (c.d. Legge Di Bella), articolo 3, comma 2, così come modificata dall'introduzione delle due leggi finanziarie rispettivamente del 2007 e del 2008 che disciplinano, sempre in ambito nazionale, l'uso *off-label* dei medicinali.

In particolare, il fondo di cui all'articolo 48, commi 18 e 19 lett. a), del decreto-legge n. 269 del 2003**,** convertito con modificazioni dalla L. 24 novembre 2003, n. 326, è alimentato dalla contribuzione delle aziende farmaceutiche per un importo pari al 5% delle spese annuali certificate dalle stesse aziende per attività di promozione che sono destinate al personale sanitario (seminari, *workshops*, ecc.). L'utilizzo del fondo è dedicato per il 50% all'acquisto di farmaci orfani per malattie rare e farmaci non ancora autorizzati e che rappresentano una speranza di cura per patologie gravi e il restante 50% alla ricerca sull'uso dei farmaci, quali studi clinici comparativi tra i medicinali tesi a dimostrare il valore terapeutico aggiuntivo e studi sull'appropriatezza e sull'informazione.

L'approvazione della legge n. 175 del 10 novembre 2021 ha consentito l'incremento di tale fondo, destinando un ulteriore versamento del 2% secondo l'art. 11, comma 2, alle seguenti attività:

a. astudi preclinici e clinici promossi nel settore delle malattie rare;
b. bstudi osservazionali e registri di uso compassionevole di farmaci non ancora commercializzati in Italia;
c. programmi di sorveglianza su farmaci orfani e su altri trattamenti

innovativi immessi in commercio sulla base di ipotesi biologiche e di evidenze iniziali di efficacia, ma privi di conoscenze certe sull'efficacia e sulla sicurezza del loro uso a medio e a lungo termine;

d. ricerca e sviluppo di farmaci orfani plasmaderivati;
e. progetti di sviluppo di test per screening neonatali per la diagnosi di malattie rare per cui sia disponibile, o in fase di sviluppo avanzato comprovato, una cura.

Il decreto del Ministero della salute del 16 gennaio 2015, "*Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva*", ha disciplinato l'accesso, previa autorizzazione dell'AIFA alla produzione e all'impiego e con monitoraggio obbligatorio, a medicinali di terapia avanzata al di fuori dei trial clinici e dei programmi di uso compassionevole per uso nel singolo paziente, in mancanza di alternative terapeutiche o in situazioni di estrema urgenza o pericolo di vita, su richiesta del medico curante, con somministrazione in centro ospedaliero sotto la responsabilità del medico. Per quanto riguarda le terapie farmacologiche di supporto, la legge 175/2021**,** all'art. 4, prevede la definizione del Piano diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) personalizzato, garantendo anche un percorso strutturato nella transizione dall'età pediatrica all'età adulta, per assicurare uniformità nella presa in carico dei pazienti con malattia rara su tutto il territorio nazionale.

In questo contesto si collocano le cosiddette terapie sintomatologiche, spesso impiegate al di fuori delle indicazioni autorizzate (*off-label*) o classificate in classe C e quindi a totale carico del cittadino, se erogate al di fuori del ricovero ospedaliero. Per quest'ultima tipologia di farmaci, benché non rimborsati per la popolazione generale, vi è una riflessione in corso. La loro essenzialità in alcune specifiche patologie, infatti, ne determina un'assunzione cronica e quindi un acquisto da parte del cittadino con una possibile conseguente iniquità di accesso, condizionato dalla disponibilità economica del nucleo familiare su cui grava la spesa del paziente affetto da malattia rara.

Trattamenti non farmacologici

L'accesso equo e tempestivo ai trattamenti per le persone con malattia rara rappresenta una sfida decisiva per il SSN. Il Piano nazionale malattie rare 2023–2026 comprende un capitolo dedicato ai trattamenti non farmacologici (da pag. 16), identificati come parte essenziale del complesso piano di presa in carico del malato.
La legge 175/2021 prevede che siano posti a totale carico del SSN i trattamenti sanitari, già previsti dai Livelli essenziali di assistenza (LEA) o qualificati come salvavita, compresi nel percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) personalizzato e indicati come essenziali, appartenenti a diverse categorie tra cui le "*cure palliative e le prestazioni di riabilitazione motoria, logopedica, respiratoria, vescicale, neuropsicologica e cognitiva, di terapia psicologica e occupazionale, di trattamenti nutrizionali, in regime ambulatoriale, semiresidenziale, residenziale e domiciliare*".

La legge all'articolo 4, comma 3, riporta altresì che i "*dispositivi medici e i presidi sanitari, presenti nei piani diagnostici terapeutici assistenziali personalizzati, ai fini dell'assistenza dei pazienti affetti da malattia rara, sono posti a carico del SSN, compresi la manutenzione ordinaria e straordinaria e l'eventuale addestramento all'uso*".
L'approvvigionamento dei dispositivi medici e di altri prodotti sanitari non farmacologici può avvenire mediante diverse modalità, come le gare d'appalto regionali o aziendali o la centralizzazione degli acquisti tramite soggetti aggregatori.

I dispositivi medici utili in questo *setting* includono ausili destinati ad alleviare o eliminare menomazioni, disabilità, ortesi impiegate come supporto di parti del corpo per correggere o migliorare una specifica funzione, protesi impiantabili, apparecchiature destinate alla riabilitazione personalizzata e software/algoritmi di intelligenza artificiale impiegati a scopo medico (es. software di supporto alla diagnosi o al monitoraggio di patologie croniche, dispositivi indossabili con funzione di misura di parametri fisiologici, dispositivi per il monitoraggio continuo e la somministrazione automatica di medicinali, robot di riabilitazione per il recupero delle funzioni motorie, e dispositivi per la telemedicina quali teleassistenza e telemonitoraggio).
I dispositivi diagnostici *in vitro*, invece, sono oggetto del Regolamento (UE) 2017/746 e svolgono un ruolo fondamentale nella diagnosi e gestione di malattie rare.

Alcune tecnologie ad oggi disponibili rappresentano un supporto indispensabile non soltanto per la cura, ma anche per il contributo all'attività assistenziale alle attività quotidiane per i pazienti, familiari e i *caregiver*. Sarebbe quindi opportuno investire nella ricerca finalizzata alla produzione di dispositivi medici innovativi, al fine di migliorarne la qualità di vita e supportare pazienti, familiari e caregiver.
Il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017**,** di aggiornamento dei LEA, riconosce come essenziali alcune tipologie di trattamenti non farmacologici destinati alle persone affette da malattia rara.

Rientrano nei LEA (artt. 13, 14, 18):

- l'erogazione di alimenti a fini medici speciali inclusi nel Registro nazionale istituito presso il Ministero della salute, ai sensi dell'art. 7 del Decreto Ministeriale 08/06/2001 per le persone affette da malattie metaboliche congenite (articolo 14);
- l'erogazione dei dispositivi per l'assistenza integrativa indicati nel nomenclatore di cui all'allegato 3 (presidi per persone affette da patologia diabetica e da malattia rara) del citato Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri, agli assistiti affetti da malattia rara specificate nell'allegato medesimo (articolo 13);
- l'erogazione di dispositivi protesici in relazione alle menomazioni correlate alla malattia rara (articolo18, comma 1, h).

5. Piano nazionale malattie rare 2023-2026

Il Piano nazionale inserisce il tema dei trattamenti, farmacologici e non, fra gli assi principali di intervento strategico per le malattie rare, ribadendo che "*l'accesso ai trattamenti per le malattie rare deve essere garantito secondo principi di efficacia, tempestività, equità e semplificazione dei percorsi, con attenzione sia ai trattamenti eziologici con azione mirata sul meccanismo patogenetico alla base della malattia, laddove esistenti, sia a quelli sintomatici e di supporto finalizzati al controllo e al miglioramento dei sintomi. Deve essere preservata la qualità di vita dei pazienti, il mantenimento delle funzioni, e il contrasto delle comorbidità. Al tempo stesso, devono essere garantiti il rispetto dei principi di efficienza e la sostenibilità dei trattamenti (es.: economica, organizzativa, sociale e culturale) tenendo conto dei potenziali incrementi di spesa territoriale ed ospedaliera, sia in relazione a cluster di pazienti, sia in relazione all'attrattività del Centro di riferimento*".

Tra le azioni più significative previste nel piano vi sono:

- Istituzione di un gruppo di lavoro congiunto AIFA e Tavolo tecnico per le malattie rare delle Regioni/PPAA per predisporre una ricognizione dei farmaci non in fascia A, H o compresi nella legge n. 648/1996 e delle altre strategie terapeutiche garantite nelle varie Regioni/PPAA e per redigere, entro 12 mesi dalla pubblicazione del presente piano, un elenco unico su base nazionale, annualmente rinnovato. Individuare i percorsi che consentano l'effettiva erogazione di tali farmaci a carico del SSN in modo omogeneo in tutto il Paese;
- Ricognizione, da parte di un gruppo di lavoro congiunto AIFA, Ministero della salute e Tavolo tecnico per le malattie rare delle Regioni, delle casistiche di accessi precoci a trattamenti con adeguate evidenze di efficacia non ancora autorizzati o disponibili sul territorio nazionale. Analisi dei possibili strumenti per facilitare l'accesso precoce a tali trattamenti. Il gruppo di lavoro si impegna a informare e a consultare i soggetti istituzionali e associativi interessati negli specifici argomenti trattati;
- Definizione delle modalità che consentano il trattamento a carico del SSN, anche presso la ASL di residenza, del paziente con piano redatto da un Centro di riferimento fuori dalla Regione di residenza, per tutte le terapie/cure che rispettano gli standard stabiliti secondo le indicazioni e le valutazioni dell'AIFA, garantendo che in tutte le Regioni/PPAA siano rispettati gli stessi standard minimi nella erogazione dei trattamenti per malattie rare.

Gli strumenti individuati dal Piano nazionale sottolineano in particolare l'importanza di potenziare e valorizzare il ruolo dello Stabilimento chimico farmaceutico militare, Unità produttiva dell'Agenzia industrie difesa.

Relativamente agli indicatori elencati nel Piano, sarebbe opportuno avere la disponibilità entro 12 mesi dalla pubblicazione del piano dell'elenco nazionale dei trattamenti non compresi nelle fasce di rimborsabilità ma, in quanto essenziali e non sostituibili, erogabili in tutto il territorio nazionale a carico del SSN in base alla procedura di cui al punto 2 della sezione Azioni.

6. Criticità del settore e soluzioni individuate

Per quanto riguarda i trattamenti farmacologici, le maggiori criticità rilevate possono essere sintetizzate come segue.

Criticità: sviluppo di nuovi farmaci

Il supporto alla ricerca deve riguardare lo sviluppo di nuovi farmaci per malattie prive di trattamento e lo sviluppo di conoscenze ulteriori rispetto ai trattamenti esistenti.

Proposte di miglioramento: armonizzare il sistema ricerca

Sarebbe auspicabile migliorare e armonizzare l'organizzazione e il coordinamento della ricerca sulle malattie rare in Italia e in Europa, anche riconoscendo un particolare status regolatorio per le cosiddette malattie ultra-rare con specifici incentivi.

Gli strumenti esistenti di supporto alla ricerca, tra cui i bandi di ricerca finalizzata ministeriali, i bandi di ricerca indipendente AIFA, bandi AIFA sulle malattie rare e il sostegno alla ricerca clinica e osservazionale per monitorare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci nella reale pratica clinica e con *follow-up* adeguati, dovrebbero essere coadiuvati da azioni atte a prevedere stanziamenti regolari e specifici di medio e lungo periodo per progetti di ricerca che prevedano, ad esempio, la collaborazione degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) con le infrastrutture europee (es. Elixir, ECRIN, EATRIS) per definire azioni volte a migliorare l'applicazione dell'intelligenza artificiale, la telemedicina e la *digital health* nel settore dell'innovazione applicata all'ecosistema delle malattie rare.

Si potrebbe altresì investire sul *know-how* e sulle infrastrutture esistenti per rendere il Paese più attrattivo per la ricerca di base, traslazionale, preclinica e clinica facilitando lo sviluppo e l'innovazione, ponendo particolare attenzione alle terapie geniche, anche sperimentali.

Criticità: indisponibilità e produzione di farmaci

Negli ultimi anni si sono verificate con maggiore frequenza situazioni di improvvisa indisponibilità sul mercato di farmaci essenziali per la cura di malattie rare o poco frequenti. In alcuni casi, lo Stabilimento chimico farmaceutico militare (SCFM) di Firenze[3], una struttura pubblica e senza scopo di lucro, su richiesta dell'AIFA, ha avviato alcune produzioni di farmaci

3 Lo SCFM concorre alla produzione di prodotti NON farmacologici a supporto delle persone affette da malattia rara. Lo Stabilimento garantisce la produzione di integratori e di nutraceutici da impiegare nella cura di malattie rare con evidenza di efficacia supportata dalla presenza di studi clinici.

non più disponibili sul territorio.
Il ruolo dello SCFM, quale Officina farmaceutica dello Stato a disposizione per l'intervento in caso di carenze, è stato organicamente previsto in appositi accordi di collaborazione con l'AIFA. Il potenziamento di queste attività in questo specifico ambito rientra inoltre tra gli obiettivi previsti dall'attuale Piano nazionale malattie rare.

Proposte di miglioramento:
potenziare lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare
Lo SCFM potrebbe favorire la disponibilità di farmaci per malattie rare attraverso l'accentramento delle importazioni dall'estero, invece di prevedere una pratica per singolo paziente e la produzione di medicinali senza copertura brevettuale o regolatoria e carenti.

La legge 175/2021 inoltre prevede che le farmacie ospedaliere collaborino, sulla base di protocolli regionali, con le farmacie convenzionate, per la produzione di farmaci galenici destinati alle persone con malattie rare, sempre nel rispetto delle protezioni regolatorie brevettuali.
In aggiunta a questo, le possibili collaborazioni potrebbero riguardare anche la distribuzione, in maniera più capillare, dei farmaci alle persone con malattia rara, in analogia con quanto già approntato durante la pandemia da Sars-Cov-2. Questo potrebbe interessare soprattutto le aree più difficilmente raggiungibili e nelle quali non sia presente un ospedale di prossimità.

Criticità: attuale programmazione e monitoraggio delle risorse sulla spesa storica
La programmazione delle risorse avviene prevalentemente sulla base della spesa storica, senza considerare i fabbisogni emergenti o l'introduzione di nuove terapie anche innovative. Questo approccio espone inevitabilmente le Aziende sanitarie al rischio di dover fronteggiare, nel corso dell'anno, spese impreviste e spesso ingenti, per le quali non sono stati predisposti margini di flessibilità. Tale eventualità risulta tuttavia di molto attenuata nel caso in cui il farmaco sia considerato innovativo, in considerazione del suo rimborso attraverso lo specifico fondo dedicato.
Data la tempistica tardiva della ripartizione annuale del fondo sanitario nazionale alle regioni, l'assegnazione regionale alle Aziende sanitarie si configura, di fatto, come una stima o "limite di costo". Per rendere queste stime più accurate ed efficaci, sarebbe necessario che l'attività previsionale superasse la semplice analisi del trend storico, incorporando elementi previsionali a diversi livelli di complessità, quali:

- l'impatto delle scadenze brevettuali;
- l'introduzione di nuovi farmaci (anche non innovativi);
- la presenza di fattori più complessi come le scadenze di gare, le variazioni nella mobilità intra ed extra-regionale;
- l'uscita di farmaci da programmi di altra copertura.

La possibilità di integrare tali elementi dipende dalla *'capacity'* specifica delle singole regioni in termini di personale, sistemi informativi e interazione con gli *stakeholder*.
Parallelamente alla programmazione, si rende indispensabile un monitoraggio della spesa che sia tempestivo e frequente, basato su report semplici che evidenzino eventuali scostamenti e supportato da indicatori chiave di performance per comprenderne le cause, distinguendo ad esempio tra errori di previsione, eventi imprevisti o minore impatto delle politiche regionali.

Proposte di miglioramento: efficientare la programmazione delle risorse
Sarebbe opportuno che la programmazione delle risorse non considerasse solo il costo del farmaco, ma che stimasse anche l'impatto degli elementi abilitanti l'accesso, come le procedure diagnostiche complesse necessarie all'identificazione del paziente eleggibile, gli effetti organizzativi dei trattamenti, sia quelli ad alta complessità (es. CAR-T) che quelli domiciliari e anche i benefici delle terapie per le persone con malattia rara.

Criticità: indicazioni off-label negli elenchi della Legge 648/1996
A causa di specificità di alcune malattie e dinamiche di mercato, molti trattamenti farmacologici per malattie rare sono prescritti nella pratica clinica con modalità *off-label* e quindi non rimborsabili attraverso il Fondo della farmaceutica. Questo pone interrogativi rispetto al grado di evidenze, efficacia, impatto economico e omogeneità di accesso a tali trattamenti per le persone con malattia rara.

Proposte di miglioramento: aggiornamento elenchi Legge 648/1996
Sarebbe necessario effettuare una ricognizione dei trattamenti *off-label* ad oggi prescritti per le singole malattie rare, valutandone le evidenze a supporto, l'impatto clinico ed economico per il seguente inserimento negli elenchi della legge 648/1996.
Andrebbe, inoltre, valutata anche una modifica normativa per semplificare le modalità di inclusione dei farmaci ad uso consolidato nell'elenco della stessa (legge 648/1996) in *setting* specifici, quali ad esempio le malattie ultra-rare, che tenga conto della difficoltà nell'acquisizione di evidenze per via della scarsa numerosità dei pazienti arruolabili negli studi clinici, sempre considerando la sostenibilità del sistema.

Criticità: Rimborsabilità dei farmaci di classe C
Al pari dei trattamenti *off-label*, per specificità e nell'ambito della terapia di supporto, alcune malattie rare possono richiedere l'impiego di farmaci non rimborsati per la popolazione generale. Questo aspetto produce necessariamente una disomogeneità di accesso ai farmaci di classe C tra le diverse regioni.

Proposte di miglioramento: ricognizione dei trattamenti di classe C
Sarebbe auspicabile effettuare una ricognizione dei trattamenti di classe C, in base alla quale si potrebbe predisporre un elenco secondo logiche *evidence-based* di farmaci in classe C rimborsabili per determinate indi-

cazioni rare. Tale approccio non dovrebbe essere applicato ai farmaci in classe C-nn e a quelli per cui la classificazione in classe C dipende da un mancato accordo negoziale.

Criticità: sfide nella prossimità delle cure

La diagnosi, il trattamento e il *follow-up* di una malattia rara richiedono particolari *expertise* concentrate in centri di riferimento, mentre la cura e la presa in carico possono essere demandate al territorio in un'ottica di maggiore prossimità rispetto alla residenza del paziente. Il processo nel suo complesso richiederebbe un migliore coordinamento tra centri di riferimento e ASL di residenza del paziente, nonché tra le diverse regioni, per ridurre il più possibile il disagio legato all'accesso alle cure.

Proposte di miglioramento: facilitare l'accesso al farmaco

In merito all'accesso al farmaco, sarebbe necessario favorire una logica di prossimità, rafforzando l'erogazione territoriale tramite la distribuzione diretta nei presidi del SSN come ospedali, distretti e Case della Comunità, e la distribuzione per conto o convenzionata nelle farmacie territoriali, attraverso il potenziamento dell'informatizzazione del sistema che garantisca una migliore tracciabilità dei percorsi e che riduca al contempo il disagio ai pazienti e ai *caregiver*.

In merito ai trattamenti non farmacologici le maggiori criticità rilevate riguardano i seguenti aspetti.

Criticità: Trattamenti non farmacologici non rimborsati

Nell'attuale Piano nazionale malattie rare 2023-2026, si evidenzia come persista una quota di trattamenti non farmacologici non ancora riconosciuti nell'ambito dei LEA e pertanto non rimborsabili dal SSN.

La legge 175/2021, all'art. 4, comma 2, pur prevedendo in modo esplicito che "siano posti a totale carico del SSN i trattamenti sanitari già previsti dai LEA o qualificati salvavita, compresi nel piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato e indicati come essenziali", non specifica le modalità con cui ciò può avvenire. Pertanto, nella operatività quotidiana, i meccanismi di valutazione di tali trattamenti rientrano nelle prassi generali che non contemplano affatto la specificità delle malattie rare e dei bisogni dei pazienti.

Nella premessa del capitolo del Piano nazionale dedicato ai "Trattamenti non farmacologici" (pag. 16), questi sono riconosciuti come "strumenti essenziali per la presa in carico" della persona con malattia rara, sia perché per molti di loro essi "costituiscono le uniche opzioni possibili di intervento", sia perché costituiscono "una parte essenziale del piano di presa in carico del malato, associati a uno o più farmaci eziologici, sintomatici o per le comorbidità". Se infatti meno del 5% delle persone con malattia rara può potenzialmente giovarsi dei nuovi trattamenti eziologici oggi in commercio, dal 30 al 40% dei pazienti usa attualmente trattamenti non farmacologici anche in associazione con i farmaci eziologici. Tali trattamenti non farmacologici sono solo in parte esplicitamente rimorsati dal SSN. Un'altra parte è riconducibile a prodotti previsti a carico del SSN secondo procedure molto disomogenee da territorio a territorio e comunque richiedenti delle valutazioni soggettive sul singolo caso, come ad esempio protesi e ausili, che rischiano di generare spesso eterogeneità e scarsa equità.

Proposte di miglioramento: definizione congiunta di trattamenti ad uso consolidato

Si propone quindi di coinvolgere il Tavolo interregionale malattie rare al fine di definire congiuntamente trattamenti ad uso consolidato e diffuso in pratica clinica che potrebbero costituire una possibile richiesta di inserimento nei LEA.

Criticità: procedure disomogenee nelle diverse regioni e aziende sanitarie

Nella premessa del capitolo "Trattamenti non farmacologici" del Piano nazionale (pag. 16) viene inoltre menzionata la necessità di "definire, oltre a quali trattamenti non farmacologici siano gratuitamente erogabili e quali debbano essere le modalità operative da seguire, quali debbano essere gli ambiti assistenziali dove questi trattamenti possano essere messi in atto". Ad oggi, infatti, le procedure applicate sono molto disomogenee da territorio a territorio, richiedenti delle valutazioni soggettive sul singolo caso, come per protesi e ausili menzionati precedentemente, e le valutazioni sono spesso fonte di eterogeneità e di scarsa equità.

Riguardo agli ausili stessi, esiste una criticità specifica che concerne anche la fornitura e la loro durata, manutenzione, riparazione in caso di rottura o malfunzionamenti, nonché il supporto a lungo termine. In questo caso la procedura è gestita dalle ASL del territorio con difficoltà di accesso per la persona con malattia rara.

Vi è, inoltre, un altro tema importante da considerare quale quello della personalizzazione degli ausili che riguarda nello specifico le persone con malattia rara, difficilmente inseribili in categorie standard.

Proposte di miglioramento: valutazione della strumentazione digitale e app

Nell'ambito del miglioramento della qualità della vita delle persone con malattia rara, si propone di approfondire il variegato sistema che riguarda la strumentazione digitale e le app della salute utilizzate non specificatamente a scopo medico, che spesso possono essere di supporto all'interno dei percorsi riabilitativi, ma che devono essere regolamentate a livello normativo e rispetto alle quali è necessario attivare percorsi di formazione rivolti a pazienti, *caregiver* e operatori sanitari.

Sarebbe auspicabile che vedessero la completa attuazione sia l'art. 4, comma 3, della legge 175/2021, relativo ai dispositivi medici e ai presidi sanitari prescritti nel piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato, sia l'aggiornamento dei LEA e del nomenclatore tariffario di protesi ed ausili in base ai più recenti progressi tecnologici.

Carta di Roma

Tavolo 5
Privacy e condivisione dei dati

Privacy e condivisione dei dati

Autori

Coordinatore
Dott. Achille Iachino

Dott.ssa Serena Battilomo
Dott. Luigi Montuori
Avv. Odile Grieco
Dott.ssa Marta De Santis
Prof.ssa Paola Facchin
Dott.ssa Paola Torreri
Dott.ssa Barbara D'Alessio
Dott.ssa Tommasina Iorno
Ing. Enea Parimbelli
Dott. Luca Sangiorgi

Sommario

1. Box di sintesi 87
2. Premessa 87
3. Contesto europeo e internazionale: atti e norme che disciplinano il settore 88
4. Contesto italiano: atti e norme che disciplinano il settore 89
5. Piano nazionale malattie rare 2023-2026 91
6. Criticità: limiti della classificazione International Classification of Diseases (ICD) 93

1. Box di sintesi

1.1 Criticità

A. Criticità: gli strumenti di condivisione dei dati già previsti dall'ordinamento non sono ancora pienamente attuati. La quantità e l'interoperabilità dei dati disponibili sarebbero da migliorare.

Proposta di soluzioni: dare piena attuazione agli strumenti di condivisione dei dati già previsti dall'ordinamento, come il Fascicolo sanitario elettronico, l'ecosistema dei dati sanitari e l'*European Health Data Space.*

B. Criticità: la digitalizzazione non è ancora portata a compimento.
I dati acquisiti non sono ancora interconnessi.

Proposta di soluzioni:

- disciplinare la condivisione e l'interconnessione dei dati sanitari, secondo quanto previsto dall'articolo 2 sexies, comma 1 bis, del Codice della Privacy;
- realizzare un sistema unico di anonimizzazione/pseudonimizzazione di livello nazionale che consenta, nel rispetto della normativa vigente in tema di privacy, di tracciare il cittadino nei vari flussi sanitari nazionali per finalità di cura, ricerca e monitoraggio dei sistemi e programmazione sanitaria.

C. Criticità: il sistema *ORPHAcode* non è ancora adottato. La qualità dei dati acquisiti sarebbe da implementare.

Proposta di soluzioni: potenziare la classificazione delle malattie rare nei flussi informativi nazionali attraverso l'adozione di sistemi di classificazione internazionalmente definiti (introduzione dell'*ORPHAcode*).

D. Criticità: si riscontrano ancora elementi di incertezza nella definizione e nell'attribuzione delle responsabilità tra i diversi soggetti coinvolti nell'acquisizione e nel trattamento dei dati sanitari, con conseguenti difficoltà nell'individuazione dei rispettivi ruoli.

Proposta di soluzioni: individuare, a livello comunitario, limitatamente ai dati sanitari, meccanismi d'individuazione delle responsabilità atti a scongiurare sovrapposizioni di attività e responsabilità.

1.2 Benefici per i pazienti

Una migliore gestione e organizzazione dei dati personali permetterà ai professionisti sanitari di disporre in modo più completo e tempestivo di tutte le informazioni utili a garantire il corretto inquadramento diagnostico della persona con malattia rara migliorandone, pertanto, sia la presa in carico che l'assistenza in un'ottica di rete.

Potranno essere così ampliate le possibilità in ambito di ricerca e programmazione sanitaria. Inoltre, i diversi stakeholder potranno operare in un contesto normativo potenziato che definisce in modo puntuale i meccanismi attraverso i quali sono attribuite le diverse responsabilità.

2. Premessa

La raccolta, l'elaborazione e la diffusione dei dati relativi alle malattie rare rivestono da sempre un ruolo di primaria importanza poiché richiedono un costante bilanciamento tra la necessità di tutelare la privacy degli assistiti e l'esigenza di disporre di casistiche sufficientemente ampie e significative per lo sviluppo di studi e ricerche finalizzati al miglioramento della presa in carico e dei percorsi terapeutici delle persone affette da malattie rare.
La raccolta di dati di qualità rappresenta inoltre un elemento particolarmente delicato nell'ambito delle malattie rare, le quali, pur condividendo alcuni aspetti con altre patologie, possono presentare caratteristiche cliniche profondamente differenti.

A livello internazionale, lo *European Union Committee of Experts on Rare Diseases* (EUCERD) raccomanda fortemente la raccolta di dati di elevata qualità attraverso un approccio integrato e multidimensionale, che comprenda informazioni cliniche, biologiche, genetico-genomiche e relative alla qualità della vita dei pazienti. In particolare, i dati devono essere raccolti secondo criteri rigorosi e buone pratiche consolidate come, ad esempio, il modello *Ethical, Legal and Social Implications* (ELSI), al fine di approfondire la conoscenza della storia naturale delle malattie rare, sia già diagnosticate sia ancora prive di diagnosi.

Infine, riveste da sempre un ruolo fondamentale il contributo della comunità delle persone con malattie rare, che collabora attivamente con le istituzioni e gli enti competenti nel richiamare l'attenzione sull'importanza della raccolta e del trattamento dei dati, avanzando proposte concrete per il miglioramento del sistema nel suo complesso.

Tutte le istituzioni coinvolte sono infatti chiamate a garantire, da un lato, la diffusione sicura dei dati relativi alle persone con malattie rare e, dall'altro, il loro corretto utilizzo da parte dei soggetti interessati, a fini di ricerca, cura e programmazione degli interventi socio-sanitari

3. Contesto europeo e internazionale: atti e norme che disciplinano il settore

La disciplina relativa al trattamento dei dati personali trova il proprio fondamento nel decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196 ("*Codice in materia di protezione dei dati personali*"), emanato in recepimento della Direttiva 95/46/CE e aggiornato alla luce del Regolamento (UE) 2016/679 (*General Data Protection Regulation* – GDPR) e nella normativa di settore relativa all'ambito sanitario e alla ricerca scientifica in campo medico, biomedico ed epidemiologico.

La condivisione dei dati si basa su differenti presupposti giuridici[1], individuati in relazione alle finalità perseguite, tra cui:

- finalità di cura e prevenzione;
- finalità di ricerca scientifica;
- finalità di governo e programmazione sanitaria.

Considerata la centralità della condivisione dei dati sia nell'ambito clinico — ai fini della definizione diagnostica e terapeutica — sia nell'ambito della ricerca scientifica e della programmazione sanitaria, risulta prioritario garantire che le attività di accesso, trattamento e interconnessione dei dati avvengano nel pieno rispetto della normativa vigente e mediante soluzioni digitali conformi ai requisiti previsti dall'ordinamento.

1 Artt. 5, 9, 25, 89 del Regolamento (UE) 2016/679; artt. 2 sexies, 75 e 110 del Codice della Privacy;

Con particolare riferimento all'interoperabilità dei sistemi sanitari a livello nazionale ed europeo, assume rilievo il recente Regolamento sullo Spazio europeo dei dati sanitari[2] (*European Health Data Space* - EHDS), che rappresenta la cornice giuridica di riferimento per gli Stati membri al fine di assicurare la sicurezza dei sistemi, la tutela dei dati personali e la conformità agli indirizzi e alle linee guida emanate dall'*European Data Protection Board* (EDPB)[3].

4. Contesto italiano: atti e norme che disciplinano il settore

Con riferimento al quadro normativo italiano, il trattamento dei dati personali per finalità di ricerca scientifica deve avvenire non soltanto nel rispetto delle disposizioni sopra richiamate, ma anche in conformità alle prescrizioni emanate dall'Autorità Garante per la protezione dei dati personali, contenute nei seguenti atti:

- provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'articolo 21, comma 1, del decreto legislativo 10 agosto 2018, n. 101, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale – Serie Generale n. 176 del 29 luglio 2019;
- regole deontologiche per trattamenti a fini statistici o di ricerca scientifica, pubblicate ai sensi dell'articolo 20, comma 4, del decreto legislativo 10 agosto 2018, n. 101, nella Gazzetta Ufficiale n. 11 del 14 gennaio 2019.

Il rispetto delle indicazioni e delle prescrizioni contenute nei citati provvedimenti costituisce condizione essenziale di liceità e correttezza del trattamento, ai sensi dell'articolo 2-quater del Codice della Privacy e dell'articolo 21, comma 5, del decreto legislativo 10 agosto 2018, n. 101.

Nell'ambito del trattamento dei dati personali per finalità di ricerca scientifica in campo medico, biomedico ed epidemiologico, assume particolare rilievo l'articolo 110 del Codice della Privacy. Tale disposizione rappresenta infatti la base giuridica che consente, nel rispetto di specifiche condizioni e garanzie, il trattamento dei dati personali anche nei casi in cui non sia possibile acquisire il consenso dell'interessato, secondo quanto previsto dalle garanzie individuate dal Garante per la protezione dei dati personali nella deliberazione del 9 maggio 2024[4].

2 Regolamento (UE) 2025/327, dell'11 febbraio 2025;
3 L'EDPB è un organismo indipendente dell'UE che offre orientamenti e raccomandazioni sulle modalità di applicazione delle norme in materia di protezione dei dati nell'UE. Nello specifico, lo stesso assicura sia la corretta applicazione del regolamento generale sulla protezione dei dati (RGPD) e della direttiva sulla protezione dei dati nell'ambito delle attività di contrasto, sia la promozione della cooperazione fra le autorità nazionali preposte alla protezione dei dati.
4 Registro dei provvedimenti n. 298 del 9 maggio 2024 recante "Regole deontologiche per trattamenti a fini statistici o di ricerca scientifica ai sensi degli artt. 2-quater e 106 del Codice - 9 maggio 2024" pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 130 del 5 giugno 2024;

Per completezza, si evidenzia che l'ulteriore trattamento e la conservazione dei dati personali per finalità di ricerca scientifica sono consentiti entro i limiti stabiliti dal quadro normativo vigente, fatti salvi gli obblighi informativi previsti dalla normativa applicabile[5]. Anche il trattamento dei campioni biologici conservati nelle biobanche resta soggetto al medesimo quadro regolatorio, con particolare attenzione ai principi di liceità, minimizzazione, sicurezza e tutela dei diritti degli interessati. Con riferimento ai sistemi di interconnessione dei dati sanitari per finalità di cura, prevenzione, profilassi — anche internazionale — e governo sanitario, occorre richiamare gli strumenti digitali già previsti dall'ordinamento nazionale.

In particolare, il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) e l'Ecosistema dei Dati Sanitari (EDS)[6]6 rappresentano gli assi portanti del sistema nazionale di condivisione dei dati sanitari. Tali strumenti sono stati individuati dal legislatore come le principali infrastrutture attraverso cui strutture sanitarie, professionisti sanitari, Regioni, Province autonome e Ministero della salute possono condividere dati e informazioni sanitarie in modo sicuro e interoperabile.
Il Ministero della salute, inoltre, sta realizzando e disciplinando un ambiente di trattamento sicuro, mediante la piattaforma di interconnessione estesa, che consentirà ai soggetti indicati dal comma 1-bis dell'articolo 2-sexies, del decreto legislativo n. 196 del 2003 (Ministero della salute, Istituto Superiore di Sanità - ISS, Agenas, Agenzia italiana del farmaco - AIFA, Istituto nazionale per la promozione della salute delle popolazioni migranti ed il contrasto delle malattie della paovertà - INMP, Regioni e Province Autonome), l'accesso ai dati personali relativi alla salute, interconnessi, pseudonimizzati e/o anonimizzati, per il perseguimento delle loro finalità istituzionali ricomprese tra le seguenti:

a. valutazione dei processi e degli esiti delle prestazioni assistenziali e delle procedure medico-chirurgiche nell'ambito del Servizio sanitario nazionale;
b. monitoraggio dei livelli essenziali e uniformi di assistenza e dell'economicità nell'impiego delle risorse;
c. definizione e la valutazione della appropriatezza e della qualità dell'assistenza erogata nei confronti della popolazione;
d. programmazione dell'attività sanitaria nazionale e locale e la determinazione dei livelli essenziali di assistenza;
e. prevenzione alla diffusione di malattie infettive anche mediante sorveglianza epidemiologica;
f. prevenzione, controllo e cura delle malattie acute e croniche, trasmissibili e non trasmissibili, associate a rischi ambientali e climatici e delle zoonosi;
g. statistica in ambito sanitario;
h. ricerca scientifica.

5 Combinato disposto del Considerando 50 e dell'Articolo 5, paragrafo 1, lettere b), e) del GDPR; A Preliminary Opinion on data protection and scientific research del dal Garante europeo della protezione dei dati – EDPS del 6/01/2020 Parere 3/2019 sul documento Q&A relativo all'interazione tra il Regolamento sulle sperimentazioni cliniche e il GDPR – articolo 70, paragrafo 1, lettera b) – del 23 gennaio 2019.

6 Previsti dall' art. 12 del d.l. n. 179/2012 e dai decreti del Ministero della salute del 7 settembre 2023 e del 31 dicembre 2024

5. Piano nazionale malattie rare 2023-2026

In questa fase assume particolare rilievo la capacità delle organizzazioni di dotarsi di strumenti tecnologici aggiornati, dinamici e interoperabili, in grado di costituire una base informativa solida a supporto delle decisioni di politica sanitaria. La realizzazione di tali strumenti può inoltre favorire il confronto tra i diversi *stakeholder* del sistema, consentendo una maggiore condivisione delle scelte strategiche sulla base di dati consolidati e affidabili.

Il Piano nazionale malattie rare 2023-2026 dedica ampia attenzione a questi aspetti, subordinandone tuttavia lo sviluppo e l'utilizzo al pieno rispetto dei principi in materia di protezione della *privacy* e trattamento dei dati personali, in particolare dei dati sanitari. In diversi capitoli del documento emergono infatti obiettivi e strumenti finalizzati a garantire che la raccolta, l'utilizzo e la condivisione dei dati avvengano nel rispetto della normativa vigente e dei diritti delle persone affette da malattie rare.

Nel capitolo "Percorsi assistenziali" dedicato al riordino della Rete nazionale delle malattie rare, il Piano stabilisce, tra gli obiettivi prioritari, la realizzazione di sistemi informativi integrati e interoperabili, capaci di raccogliere dati clinici e socio-assistenziali dei pazienti garantendo la protezione dei dati sanitari lungo l'intero percorso assistenziale, dai centri di riferimento ai servizi territoriali e domiciliari.

Tale integrazione deve avvenire nel rispetto delle regole di sicurezza e riservatezza, assicurando che le informazioni rilevanti alimentino in modo controllato i flussi nazionali, tra cui il Registro nazionale malattie rare, per finalità clinico-epidemiologiche e di programmazione sanitaria.

Nello stesso capitolo, il Piano evidenzia inoltre la necessità di integrare i sistemi informativi che raccolgono i dati generati durante l'assistenza alle persone con malattia rara, indipendentemente dal servizio o dal setting assistenziale in cui tali prestazioni vengono erogate. L'integrazione deve riguardare sia gli aspetti clinici sia quelli socio-assistenziali, attraverso l'alimentazione coordinata dei diversi flussi informativi e database regionali — quali registri delle malattie rare, Fascicolo Sanitario Elettronico, flussi farmaceutici e schede di dimissione ospedaliera — secondo un modello di interoperabilità semantica e tecnologica. Le informazioni standardizzate e rilevanti così raccolte dovranno banche dati nazionali, incluso il Registro Nazionale Malattie Rare, con finalità prevalentemente clinico-epidemiologiche, valutative e di supporto alla programmazione sanitaria.

Nel capitolo "Registri e monitoraggio della rete nazionale delle malattie rare" è dedicata particolare attenzione al sistema di monitoraggio della rete e viene promossa l'interoperabilità dei flussi informativi regionali con le piattaforme nazionali e con strumenti digitali quali il Fascicolo Sanitario Elettronico e il profilo sanitario sintetico (obiettivo 3).

L'intenzione è quella di rendere il sistema "interoperabile e aperto all'integrazione dei nuovi sistemi informativi", in coerenza con la normativa europea in materia di protezione dei dati personali e con i principi *FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable)*[7], orientati a favorire la tracciabilità, la reperibilità e il riuso responsabile dei dati sanitari.

Il punto 5 degli obiettivi specifica altresì la necessità di garantire l'integrazione con ulteriori flussi e banche dati provenienti dal contesto europeo e internazionale, quali i registri delle *European Reference Networks* (ERN) e altri registri di patologia internazionali, attraverso l'impiego di linguaggi standardizzati e univoci per la codifica e l'inserimento dei dati — come, ad esempio, la *Human Phenotype Ontology* (HPO) — secondo l'approccio FAIR.

Nel Piano nazionale malattie rare 2023-2026, il tema della protezione dei dati personali è richiamato nel capitolo dedicato ai "Percorsi assistenziali", dove viene sottolineata l'importanza della creazione di banche dati fondate sui flussi informativi esistenti, curandone l'interoperabilità e l'allineamento agli standard di sicurezza e riservatezza previsti per il trattamento dei dati sanitari.

Analogamente, nelle sezioni dedicate agli strumenti di rete, il Piano afferma che lo sviluppo dei sistemi informativi e delle piattaforme digitali per la presa in carico del paziente debba essere coerente con il Fascicolo Sanitario Elettronico, ribadendo il ruolo centrale di quest'ultimo nella tutela della *privacy* e nella corretta gestione delle informazioni personali.

Infine, nel capitolo dedicato alla ricerca, il Piano promuove la condivisione dei dati clinici e scientifici secondo i principi *FAIR*, assicurando la protezione dei dati sensibili e la trasparenza nell'utilizzo delle informazioni raccolte per finalità di ricerca e innovazione.

In sintesi, gli obiettivi del Piano in materia di trattamento e protezione dei dati possono essere ricondotti a tre direttrici fondamentali:

- garantire la sicurezza e la riservatezza dei dati personali e sanitari dei pazienti;
- promuovere l'interoperabilità dei sistemi informativi nel rispetto della normativa nazionale ed europea;
- favorire un utilizzo responsabile, etico e trasparente dei dati per finalità cliniche, gestionali, programmatorie e di ricerca.

7 FAIR è un acronimo che indica quattro caratteristiche dei dati della ricerca: devono poter essere trovati con facilità, resi accessibili, compatibili con altri sistemi (interoperabili) e utilizzabili di nuovo. Questi requisiti permettono di inserirli correttamente nel modello della scienza aperta, così da renderli rintracciabili nella produzione scientifica e favorirne il riuso per sviluppare nuova conoscenza. Wilkinson, M. D., Dumontier, M., Aalbersberg, I. J. J., Appleton, G., Axton, M., Baak, A., Mons, B. (2016). The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. Scientific Data, 3, 160018. DOI: 10.1038/sdata.2016.18

6. Criticità: limiti della classificazione International Classification of Diseases (ICD)

Fermo restando che la creazione e la gestione di database sanitari devono fondarsi su idonee basi giuridiche, coerenti con il quadro normativo precedentemente richiamato, emerge la necessità di rafforzare e migliorare le basi informative relative alle persone affette da malattie rare.

In tale contesto, non è sufficiente raccogliere grandi quantità di dati omogenei, ma risulta essenziale garantire anche elevati standard qualitativi delle informazioni raccolte. Se, da un lato, l'interconnessione dei dati può determinare significativi miglioramenti nei processi di raccolta, gestione e analisi delle informazioni — anche attraverso la riduzione delle duplicazioni informative, il mancato reinserimento di dati già disponibili in altri sistemi e la conseguente diminuzione degli errori derivanti dalla trascrizione manuale — dall'altro appare indispensabile, nel settore delle malattie rare, sviluppare sistemi di codifica maggiormente coerenti, specifici e interoperabili.

Le classificazioni internazionali comunemente utilizzate nei sistemi di registrazione e tracciamento sanitario, come l'*International Classification of Diseases* (ICD)[8], presentano infatti limiti significativi nell'identificazione accurata delle malattie rare. La maggior parte di tali patologie, infatti, non dispone di un codice ICD dedicato e specifico, con conseguenti criticità in termini di corretta identificazione dei casi.

Questa limitazione comporta un concreto rischio di sottostima della prevalenza delle malattie rare e determina difficoltà rilevanti nelle attività di monitoraggio epidemiologico, nella programmazione e pianificazione sanitaria, nonché nello sviluppo della ricerca clinica e traslazionale. L'assenza di sistemi di classificazione sufficientemente dettagliati ostacola inoltre la comparabilità dei dati tra sistemi sanitari differenti e limita le possibilità di integrazione dei flussi informativi a livello nazionale ed europeo.

Proposta di miglioramento: integrazione con Orphacode

Al fine di superare le criticità sopra evidenziate e migliorare il processo di identificazione delle malattie rare si propone l'integrazione del sistema informativo sanitario con *ORPHAcode*, un sistema di codifica che permette di identificare in modo univoco ciascuna malattia rara, e di colmare le lacune degli ICD.

L'adozione di tale sistema di codifica consentirebbe infatti di identificare in modo univoco ciascuna patologia rara, colmando le lacune attualmente presenti nei sistemi ICD e favorendo un maggiore allineamento con le realtà europee che hanno già implementato tale standard su impulso della Commissione europea. Quest'ultima, infatti, sostiene lo sviluppo

8 https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases

di *Orphanet* sin dall'avvio del *Programme of Community Action on Rare Diseases* (1999-2003)[9].

L'introduzione degli *ORPHAcode* rappresenterebbe pertanto un importante strumento di armonizzazione e standardizzazione dei flussi informativi, migliorando la qualità dei dati raccolti, la comparabilità a livello internazionale e le capacità di monitoraggio epidemiologico, ricerca e programmazione sanitaria.

Proposta di miglioramento: completare l'interoperabilità

Risulta inoltre strategico completare il percorso di interoperabilità tra i sistemi informativi nazionali e quelli europei, al fine di rafforzare la cooperazione istituzionale nei settori della ricerca scientifica e dell'innovazione sanitaria.

Una piena interoperabilità consentirebbe infatti di valorizzare le attività condotte da università, Istituti di ricerca a carattere scientifico - IRCCS, enti di ricerca e altre strutture specializzate, favorendo lo scambio sicuro di dati e conoscenze e contribuendo allo sviluppo di modelli condivisi di diagnosi, presa in carico e ricerca sulle malattie rare.

Proposta di miglioramento: implementare la raccolta e la gestione dati sanitari

Nel settore delle malattie rare, molto è stato fatto — e ulteriori interventi sono tuttora in corso — per definire modalità strutturate di raccolta, trattamento e conservazione dei dati sanitari a livello nazionale. Parallelamente, il quadro europeo delineato dall' EHDS offre oggi una base comune per favorire la condivisione sicura di dati e informazioni sanitarie.

In tale contesto, appare opportuno investire ulteriormente nei registri di patologia e nelle biobanche, anche alla luce della crescente necessità di disporre di dati clinici e campioni biologici utili a supportare la ricerca scientifica e le nuove metodologie di analisi, comprese quelle basate su bioinformatica, intelligenza artificiale e medicina personalizzata.
Il rafforzamento di tali strumenti potrebbe contribuire non solo alla validazione delle ipotesi di studio e allo sviluppo della ricerca traslazionale, ma anche al miglioramento dell'organizzazione assistenziale e della programmazione sanitaria.

Proposta di miglioramento: definizione di meccanismi chiari di responsabilità nel trattamento dei dati

Un ulteriore aspetto che merita particolare attenzione riguarda la relazione tra i principi generali in materia di protezione dei dati personali e la concreta attribuzione delle responsabilità ai soggetti coinvolti nella raccolta, gestione, trattamento e conservazione dei dati sanitari.

9 https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.1999.155.01.0001.01.ENG

La lettura coordinata degli articoli 5, 24, 28 e 82 del GDPR delinea infatti un sistema di "responsabilità estesa", riconducibile al principio di *accountability*, che impone ai titolari e ai responsabili del trattamento un approccio proattivo e la capacità di dimostrare in ogni momento la conformità delle attività svolte al quadro normativo vigente.

Tale principio supera il mero rispetto formale delle disposizioni normative e si traduce nella responsabilità di valutare e mitigare i rischi, individuare misure tecniche e organizzative adeguate, nonché garantire trasparenza, correttezza e sicurezza nel trattamento dei dati personali.
L'attuazione di tale principio si traduce, in concreto, nella necessità che il soggetto titolare del trattamento valuti, fin dal principio, i rischi e continui il loro monitoraggio e la rivalutazione per tutta la durata del trattamento.

Alla luce delle considerazioni sopra esposte, si riportano di seguito le principali proposte che il Summit intende formulare:

- dare piena attuazione agli strumenti di condivisione dei dati già previsti dall'ordinamento, attraverso il coinvolgimento coordinato degli attori istituzionali e dei rappresentanti del settore;
- implementare la classificazione delle malattie rare nei flussi informativi nazionali mediante l'adozione di sistemi di classificazione riconosciuti a livello internazionale, quali *ORPHAcode* e aggiornamenti ICD;
- completare un sistema unico nazionale di anonimizzazione e pseudonimizzazione che consenta, nel rispetto della normativa vigente in materia di privacy, la tracciabilità del cittadino nei diversi flussi sanitari nazionali per finalità di cura, ricerca, monitoraggio dei sistemi e programmazione sanitaria;
- ncentivare la condivisione dei dati, inclusi quelli con esito negativo, secondo i principi *FAIR*;
- promuovere soluzioni finalizzate a facilitare la condivisione, l'accesso, il monitoraggio e l'utilizzo dei dati relativi alle coorti di pazienti e controlli;
- sostenere e rafforzare registri di patologia e biobanche;
- avvalersi della nuova sezione del Comitato nazionale malattie rare 2026 - 2029, dedicata all'ambito della *Privacy* e condivisione dei dati per il raggiungimento dell'obiettivo di raccogliere esigenze, criticità e proposte condivise in materia di raccolta, trattamento e conservazione dei dati sanitari relativi alle persone con malattie rare.

Carta di Roma

Tavolo 6
Formazione

Formazione

Autori

Coordinatore
Dott. Giuseppe Celotto

Dott. Giovanni Leonardi
Dott.ssa Mariella Mainolfi
Dott. Alfredo d'Ari
Prof.ssa Maria Luisa Scattoni

Prof. Marco Silano
Prof. Giuseppe Limongelli
Dott.ssa Simona Bellagambi
Dott.ssa Annalisa Scopinaro

Dott. Serafino Corti
Prof.ssa Monica Mazzucato
Prof.ssa Paola Facchin

Sommario

1. Box di sintesi 99
2. Premessa 99
3. Contesto europeo e internazionale: atti e norme che disciplinano il settore 100
4. Contesto italiano: atti e norme che disciplinano il settore 101
5. Piano nazionale malattie rare 2023-2026 103
6. Criticità del settore e soluzioni individuate 104

1. Box di sintesi

1.1 Criticità

Criticità: difficoltà di accesso a informazioni validate, aggiornate e univoche sulle malattie rare, accompagnata da una limitata presenza della comunicazione istituzionale nei media.

Proposta di soluzioni:
- coinvolgere la RAI, Radiotelevisione italiana, in un percorso strutturato di promozione della corretta informazione e sensibilizzazione sul tema delle malattie rare;
- centralizzare e rafforzare l'informazione istituzionale attraverso la creazione di un unico portale/hub nazionale, gestito dal Ministero della salute e/o dall'Istituto Superiore di Sanità, capace di integrare e valorizzare i contributi provenienti da fonti istituzionali e associative, sia nazionali sia territoriali.

Criticità: percorsi formativi frammentati, non omogenei o privi di sistematicità.

Proposta di soluzioni:
- organizzare interventi formativi lungo tutto il percorso professionale fino alla formazione continua;
- introdurre un corso dedicato alle malattie rare nei corsi di laurea in Medicina e Chirurgia;
- sviluppare percorsi formativi specifici rivolti alle persone con malattia rara e ai *caregiver.*

1.2. Benefici per i pazienti

In ambito comunicativo, il 1° Summit nazionale sulle politiche per le malattie rare propone un portale ufficiale efficiente che, in un'ottica partecipativa, possa valorizzare, promuovere e condividere competenze, esperienze e buone pratiche nel settore delle malattie rare. Uno strumento di questo tipo può garantire ai cittadini e ai professionisti socio-sanitari univocità d'indirizzo, qualità scientifica delle conoscenze e dei dati pubblicati, piena accessibilità ai contenuti e una maggiore comprensibilità degli stessi.
Sul piano della formazione, l'introduzione di un percorso strutturato e identitario sulle malattie rare, sia in ambito universitario sia post-universitario, potrebbe rappresentare un riferimento stabile e riconoscibile per studenti e professionisti socio-sanitari.

Le persone con malattia rara e i loro familiari potrebbero inoltre acquisire maggiore consapevolezza, competenze ed empowerment attraverso la partecipazione a percorsi formativi dedicati.

2. Premessa

Il percorso che ha condotto all'attuale riflessione nazionale sui temi della formazione e dell'informazione nell'ambito delle malattie rare si inserisce in un più ampio processo di consolidamento delle politiche dedicate alla presa in carico delle persone con malattia rara.
In tale contesto, l'Italia rappresenta un modello di riferimento a livello europeo e internazionale, grazie a un impegno precoce e costante, sostenuto da un Servizio sanitario nazionale fondato sui principi di universalità, equità e solidarietà.

Il presente documento definisce le linee strategiche per il rafforzamento della formazione e dell'informazione sulle malattie rare, in coerenza con il Piano nazionale malattie rare 2023–2026 e in continuità con il percorso istituzionale già avviato a livello nazionale. Esso si colloca nel quadro di una collaborazione consolidata tra amministrazioni centrali e regionali, società scientifiche, reti cliniche, associazioni e rappresentanti delle persone

con malattia rara, con l'obiettivo di promuovere qualità, equità e uniformità dell'assistenza sull'intero territorio nazionale.
Il presente testo recepisce gli indirizzi del Piano nazionale e li traduce in scelte operative per quanto concerne la formazione e l'informazione, valorizzando la responsabilità condivisa dei diversi livelli istituzionali e il coinvolgimento attivo della comunità delle persone con malattia rara.
Sul piano formativo, il Piano nazionale delinea un modello logistico organico che accompagna l'intero percorso professionale, dalla formazione universitarie post-universitaria fino ai programmi di Educazione Continua in Medicina (ECM), con un focus specifico sui medici di medicina generale e sui pediatri di libera scelta.
Sono inoltre previsti percorsi dedicati alle persone con malattia rara, ai familiari e ai caregiver, nonché la definizione di un curriculum nazionale di base finalizzato a garantire qualità formativa e omogeneità delle competenze professionali.

L'attuazione di tali indirizzi richiederà interventi mirati di aggiornamento professionale, lo sviluppo di strumenti didattici digitali, la promozione di percorsi interprofessionali e l'adozione di sistemi di monitoraggio e valutazione degli esiti formativi.

Per quanto riguarda l'informazione, il Piano nazionale evidenzia la necessità di superare l'attuale frammentazione delle fonti informative e la complessità del quadro istituzionale, assicurando contenuti affidabili, aggiornati, accessibili e facilmente comprensibili per cittadini, persone con malattia rara, familiari, caregiver e professionisti socio-sanitari.
In questa prospettiva, il documento individua interventi finalizzati all'armonizzazione dei canali informativi, al potenziamento dei servizi di orientamento, alla trasparenza degli assetti di rete e all'integrazione con le risorse nazionali, europee e internazionali, al fine di promuovere una comunicazione coordinata, chiara e realmente centrata sui bisogni della comunità rara.

3. Contesto europeo e internazionale: atti e norme che disciplinano il settore

La **Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009** relativa a un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02) affronta in modo specifico i temi della formazione e dell'informazione, con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita delle persone con malattia rara e promuovere una strategia europea condivisa.

In tal senso, invita gli Stati membri a promuovere la formazione dei professionisti sanitari, socio-sanitari e sociali e dei pazienti stessi per migliorare la diagnosi, la gestione e il trattamento delle malattie rare e a sostenere le organizzazioni di pazienti nel rafforzamento delle proprie competenze per rendere le associazioni più efficaci nel rappresentare i bisogni dei pazienti e nel partecipare attivamente ai processi decisionali.

Inoltre, sottolinea esplicitamente l'importanza di garantire e facilitare l'accessibilità a conoscenze e informazioni aggiornate e affidabili alle persone con malattia rara.
In questi ambiti, è diventata strategica l'attività delle reti di riferimento europee (ERN) che promuovono diverse iniziative in tema di formazione e informazione con l'obiettivo di migliorare la qualità dell'assistenza e la condivisione delle competenze tra gli specialisti europei.

Un esempio è rappresentato dall'*ERN Academy*, una piattaforma formativa che offre ai professionisti sanitari l'opportunità di aggiornamento continuo e specializzato, attraverso corsi online, webinar, moduli e-learning e materiali didattici, e favorisce la condivisione delle conoscenze tra i centri di expertise europei, contribuendo a migliorare la qualità dell'assistenza.
Le attività formative proposte spaziano dalla diagnosi e trattamento delle malattie rare, alla gestione clinica e agli aspetti multidisciplinari. I contenuti sono spesso accessibili in più lingue e disponibili in formato digitale, per garantire una diffusione capillare in tutta Europa. Inoltre, l'*ERN Academy* collabora con le università e le istituzioni accademiche per integrare questi contenuti nei percorsi universitari e post-laurea.

4. Contesto italiano: atti e norme che disciplinano il settore

La Legge n. 175 del 10 novembre 2021 riconosce il ruolo strategico della formazione nell'ambito delle malattie rare. In particolare, l'articolo 1, comma 1, lettera c), promuove il coordinamento tra i centri della Rete nazionale malattie rare e le ERN, anche con finalità formative.
La norma, pur non definendo nel dettaglio le modalità operative dei percorsi formativi, individua chiaramente la necessità di rafforzare la rete e favorire la condivisione delle competenze e delle conoscenze specialistiche.
Il Piano nazionale malattie rare 2023-2026 sviluppa in modo dettagliato e strutturato il tema della formazione (pagine 25–28), proponendo un approccio olistico e multilivello.

Il Piano nazionale malattie rare 2023–2026 sviluppa invece in maniera organica e strutturata il tema della formazione, delineando un approccio multilivello e integrato. Il Piano prevede interventi formativi lungo tutto il percorso professionale, a partire dalla formazione universitaria, attraverso l'inserimento delle malattie rare nei corsi di laurea in Medicina e Chirurgia, fino alla formazione post-laurea, comprendente master universitari, scuole di specializzazione e dottorati di ricerca.
Particolare rilievo viene attribuito all'Educazione Continua in Medicina (ECM), con specifico riferimento ai medici di medicina generale e ai pediatri di libera scelta, figure centrali nella diagnosi precoce, nell'orientamento e nella presa in carico delle persone con malattia rara, insieme agli altri professionisti del sistema sanitario. Il Piano promuove inoltre il rafforzamento della dimensione europea della formazione attraverso la collaborazione con le ERN.

Tra gli elementi maggiormente innovativi vi è il riconoscimento del valore della formazione rivolta non soltanto ai professionisti sanitari, ma anche alle persone con malattia rara, ai familiari, ai caregiver e ai professionisti non sanitari, valorizzandone il ruolo attivo nei percorsi di cura e assistenza. In tale prospettiva, è prevista anche la definizione di un curriculum nazionale "di base" per i master universitari dedicati alle malattie rare, con l'obiettivo di garantire omogeneità e qualità nella formazione specialistica. Il Piano sottolinea inoltre la necessità di costruire una vera e propria "piramide formativa", capace di accompagnare il percorso dagli studenti fino ai professionisti altamente specializzati, assicurando competenze diffuse, aggiornate e coerenti con i bisogni delle persone con malattia rara.

Anche il tema dell'informazione assume un ruolo centrale nella Legge n. 175/2021. L'articolo 14 prevede infatti che il Ministero della salute promuova "*azioni utili per assicurare un'informazione tempestiva e corretta ai pazienti affetti da malattia rara e ai loro familiari, nonché per sensibilizzare l'opinione pubblica sulle malattie rare*" (comma 1). La stessa disposizione stabilisce inoltre la definizione, in sede di Conferenza Stato-Regioni, delle modalità necessarie a garantire un'adeguata informazione ai professionisti sanitari, ai pazienti e alle loro famiglie (comma 2).

Nel panorama italiano è presente da anni una pluralità di fonti informative qualificate dedicate alle malattie rare, promosse da istituzioni nazionali, regionali e associative. Molte di queste realtà utilizzano strumenti di supporto diretto ai cittadini, come le help-line dedicate. Tra le principali si segnalano il Telefono Verde Malattie Rare (TVMR) del Centro nazionale malattie rare dell'Istituto Superiore di Sanità, la linea informativa dello Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze, i centri informativi regionali, gli sportelli territoriali e le linee telefoniche promosse dalle associazioni, oltre all'Infoline di Telethon. Sul versante digitale, rappresenta un punto di riferimento il portale malattierare.gov.it, promosso dal Ministero della salute e dall'Istituto Superiore di Sanità.
Alcune help-line istituzionali, tra cui il Telefono Verde Malattie Rare, il servizio dello Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze, il Coordinamento della Regione Veneto, il Centro di ascolto malattie rare della Regione Toscana e il servizio SAIO di Uniamo, partecipano *all'European Network of Rare Diseases HelpLines* (ENRDHL), coordinato da EURORDIS, con l'obiettivo di favorire la condivisione di buone pratiche, standard qualitativi e procedure operative a livello europeo.

In continuità con questa esperienza, il Telefono verde malattie rare promuove dal 2017 una collaborazione stabile tra i servizi informativi regionali e nazionali attivi nel settore delle malattie rare, con l'obiettivo di condividere competenze, esperienze e buone pratiche, migliorando il supporto ai cittadini e favorendo un utilizzo più appropriato delle risorse del Servizio sanitario nazionale. Tale rete collaborativa mira a rafforzare l'armonizzazione dell'informazione e a garantire risposte più efficaci e coordinate ai bisogni della comunità rara.

Anche lo Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze rappresenta una realtà consolidata nel panorama informativo nazionale, grazie a una help-line istituzionale dedicata ai farmaci orfani prodotti dallo stabilimento e alle attività di aggiornamento del relativo portale informativo.
Nonostante la presenza di numerosi strumenti e servizi qualificati, l'informazione continua a rappresentare un elemento critico per le persone con malattia rara. Persistono infatti difficoltà nell'accesso a informazioni validate, aggiornate e univoche, sia per i cittadini sia per i professionisti socio-sanitari e gli altri attori coinvolti nel sistema delle malattie rare. A ciò si aggiunge la complessità dell'assetto istituzionale italiano che, soprattutto in ambiti come quello delle tutele sociali, presenta una forte articolazione regionale e una significativa eterogeneità organizzativa.

In tale contesto, anche i professionisti socio-sanitari devono essere considerati destinatari prioritari delle attività informative, non soltanto con riferimento agli aspetti clinici delle patologie rare, ma anche riguardo all'organizzazione della rete assistenziale, ai percorsi di presa in carico e ai centri di riferimento presenti sul territorio nazionale.

5. Piano nazionale malattie rare 2023-2026

Il Piano attribuisce un ruolo centrale anche all'informazione, riconoscendola come uno degli assi trasversali strategici del sistema. A tale tema viene dedicato uno specifico capitolo, nel quale sono individuati obiettivi e azioni finalizzati a rafforzare la comunicazione istituzionale e a migliorare la diffusione delle conoscenze sulle malattie rare.

Tra le principali priorità individuate dal Piano figurano:

- il rafforzamento della comunicazione istituzionale, anche attraverso campagne informative di livello nazionale;
- la promozione dell'accesso a fonti informative qualificate e validate, quali il portale malattierare.gov.it e *Orphanet*[1]*;*
- il censimento, la valorizzazione e il coordinamento delle *help-line* e dei servizi informativi già esistenti, favorendo al contempo l'aggiornamento, la formazione e la supervisione del personale dedicato alle attività informative;
- la promozione dell'utilizzo delle *help-line* e dei servizi informativi da parte di tutti gli *stakeholder* coinvolti nel settore delle malattie rare;
- lo sviluppo di una strategia di comunicazione pluriennale, condivisa tra le diverse fonti informative istituzionali, orientata a criteri di chiarezza, accessibilità e trasparenza e capace di sostenere una presa in carico integrata della persona in un'ottica socio-sanitaria;
- il coinvolgimento attivo delle associazioni di pazienti nella co-progetta-

1 Orphanet è un database creato in Francia nel 1997 con dimensione internazionale (comprende ad oggi 40 Paesi), e accessibile gratuitamente in 8 lingue. Orphanet è una risorsa raccomandata dal Consorzio Internazionale di ricerca sulle malattie rare (IRDiRC) ed è integrata nel nodo francese di ELIXIR, un consorzio europeo di infrastrutture per la ricerca che riunisce le principali società scientifiche in Europa. Le attività di Orphanet Italia sono coordinate e gestite dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

zione e nella definizione dei contenuti informativi;
- lo sviluppo di strumenti digitali e multilingue, al fine di garantire inclusività, accessibilità e diffusione capillare delle informazioni;
- il rafforzamento delle competenze informative dei professionisti sanitari, affinché possano orientare correttamente le persone con malattia rara e le loro famiglie nei percorsi di diagnosi, cura e assistenza.

Il Piano sottolinea inoltre, già nella premessa del capitolo dedicato alla formazione, l'importanza di promuovere percorsi formativi rivolti ai familiari e ai caregiver, riconoscendone il ruolo fondamentale all'interno dei percorsi di cura e presa in carico.

6. Criticità del settore e soluzioni individuate

Criticità: accesso ad informazioni non convalidate e univoche

Chi opera nell'ambito delle malattie rare si confronta con informazioni frammentate, talvolta discordanti e con strumenti istituzionali non pienamente integrati. Questa situazione può rendere più complesso, per le persone con malattia rara o prive di diagnosi, orientarsi tra percorsi assistenziali, servizi disponibili e diritti esigibili.

Proposte di miglioramento: implementazione del sito e piano editoriale

Sarebbe opportuno centralizzare le informazioni istituzionali sulle malattie rare in un unico portale nazionale (malattierare.gov.it, gestito dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con il Ministero della salute) al fine di garantire maggiore uniformità, aggiornamento e coordinamento dei contenuti. A tale obiettivo dovrebbe accompagnarsi la predisposizione di un piano editoriale organico capace di assicurare una comunicazione continuativa, chiara e coordinata sulle attività, iniziative e progettualità sviluppate a livello regionale, nazionale, europeo e internazionale.

Proposte di miglioramento: armonizzare la formazione universitaria

In Italia la formazione di base e specialistica dei professionisti sanitari è affidata principalmente alle università, che organizzano i corsi di laurea e le scuole di specializzazione, mentre le regioni svolgono un ruolo rilevante nell'ambito della formazione specifica in medicina generale.
Negli ultimi anni il tema delle malattie rare ha assunto una crescente rilevanza all'interno dei corsi di laurea magistrale in Medicina e Chirurgia, trovando spazio in diversi insegnamenti e corsi integrati afferenti a discipline quali genetica, medicina interna, pediatria, ematologia, endocrinologia, neuropsichiatria, dermatologia, oftalmologia e altre branche specialistiche. Tuttavia, nonostante la progressiva attenzione verso le malattie rare, manca ancora un percorso formativo organico e specificamente dedicato, in grado di fornire agli studenti una preparazione strutturata, multidisciplinare e orientata sia al riconoscimento precoce sia alla presa in carico globale della persona.

Sarebbe auspicabile che le università integrassero in modo strutturato la formazione sulle malattie rare nei propri percorsi didattici, sia nei corsi di laurea che per le nelle scuole di specializzazione, nelle quali l'80% dei crediti formativi è rappresentato da attività tecnico-pratiche e di tirocinio.

In tale prospettiva, le principali azioni potrebbero riguardare:
- l'introduzione di un corso integrato dedicato alle malattie rare nei corsi di laurea in Medicina e Chirurgia, analogamente a quanto avviene per altre aree multidisciplinari quali pediatria o chirurgia sarebbe utile prevedere un semestre specificatamente dedicato, collocato tra il biennio preclinico e quello clinico, con successivi approfondimenti nelle scuole di specializzazione. Sarebbe inoltre opportuno valutare il coinvolgimento di più discipline (pediatria, medicina interna, sanità pubblica, genetica, biochimica e diverse branche specialistiche quali cardiologia, nefrologia, neurologia, neuropsichiatria e psicologia) al fine di garantire una visione trasversale e multidisciplinare;
- l'inserimento, all'interno di ciascuna branca specialistica, di moduli formativi dedicati alle malattie rare correlate allo specifico ambito clinico, con particolare attenzione agli aspetti di riconoscimento, diagnosi, presa in carico, trattamento e gestione delle emergenze. In particolare, nell'ambito di Igiene e Sanità Pubblica potrebbero essere approfonditi gli aspetti epidemiologici, organizzativi e relativi ai modelli assistenziali; nei corsi di Farmacologia i temi relativi ai farmaci orfani e ai trattamenti innovativi; nei percorsi dedicati all'umanizzazione delle cure, ove presenti, potrebbero essere introdotti elementi di medicina narrativa attraverso esperienze e testimonianze di persone con malattia rara;
- l'inserimento di una quota di quesiti (15%) dedicati alle malattie rare nei concorsi di accesso alle scuole di specializzazione, al fine di valorizzare le competenze maturate durante il percorso universitario;
- la programmazione, per ciascuna scuola di specializzazione, di webinar nazionali periodici dedicati a specifiche patologie rare di settore, da integrare nei percorsi formativi obbligatori, con il coinvolgimento dei direttori delle scuole di specializzazione;
- la previsione che una quota delle attività di tirocinio delle scuole di specializzazione mediche, dei corsi di formazione specifica in medicina generale e dei corsi professionalizzanti delle professioni sanitarie venga svolta presso strutture appartenenti alla rete nazionale delle malattie rare, favorendo così il contatto diretto con tali realtà e lo sviluppo della "cultura del sospetto diagnostico" e del riconoscimento dei red *flags*;
- il rafforzamento dell'offerta di master universitari e corsi di perfezionamento dedicati alle malattie rare, differenziati per destinatari (studenti, medici in formazione, professionisti sanitari esperti, personale infermieristico e tecnico-sanitario) prevedendo eventualmente un curriculum formativo di base comune, nel rispetto dell'autonomia organizzativa delle università;
- l'introduzione di crediti formativi universitari specificamente dedicati alle malattie rare nei corsi di laurea triennali delle professioni sanitarie infermieristiche, ostetriche, riabilitative, tecnico-sanitarie e della pre-

venzione. Tali percorsi potrebbero prevedere una parte comune, dedicata agli aspetti generali (epidemiologia, organizzazione della rete, impatto sociale, ricerca genetica e farmacologica, informazione) e una parte specialistica correlata alle singole professioni, sviluppata in collaborazione con i centri di riferimento anche ai fini delle attività pratiche e di tirocinio;

- la creazione di una rete nazionale di referenti universitari per la didattica sulle malattie rare, finalizzata a favorire la diffusione e l'armonizzazione dei programmi formativi, coinvolgendo la Conferenza dei Rettori delle università italiane, le ERN, gli IRCCS e altri centri di competenza nazionali e internazionali.

Proposte di miglioramento: armonizzare la formazione continua per medici di medicina generale, pediatri di libera scelta e per tutte le professioni sanitarie e socio-sanitarie

La formazione continua dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta è disciplinata dai rispettivi Accordi Collettivi Nazionali, che demandano alle regioni l'attuazione dei percorsi formativi, successivamente organizzati dalle singole ASL attraverso i piani formativi annuali.
In tale contesto, sarebbe opportuno introdurre in modo strutturato e obbligatorio moduli dedicati alle malattie rare all'interno delle 40 ore annue di formazione previste, prevedendo altresì che le ASL inseriscano nei programmi formativi annuali da presentare ad Agenas specifici percorsi dedicati al "sospetto diagnostico" e al riconoscimento precoce delle malattie rare.

A tal fine, si potrebbe prevedere un minimo di almeno 10 ore annue dedicate alle malattie rare, articolate in contenuti comuni a livello nazionale e approfondimenti calibrati sulle specificità regionali.
Sarebbe inoltre auspicabile che, per tutte le professioni sanitarie e socio-sanitarie, una quota dei crediti ECM annuali (pari almeno al 20%) fosse dedicata alle malattie rare, con particolare riferimento alla rete nazionale dei centri di riferimento e alle ERN.

Per incentivare la partecipazione ai percorsi formativi, sia in modalità Formazione a distanza – FAD - sia in presenza, potrebbe essere valutato un incremento del numero di crediti riconosciuti per le attività formative dedicate alle malattie rare. I percorsi dovrebbero essere orientati alla diffusione della "cultura del sospetto diagnostico" e al riconoscimento dei principali "campanelli di allarme" (*red flags*), generici e specifici.
Un ulteriore elemento strategico potrebbe essere rappresentato dalla creazione di un *repository* nazionale di materiali formativi condivisi — corsi, moduli, presentazioni, video e strumenti didattici — utile a supportare le regioni nell'organizzazione delle attività formative e a garantire maggiore uniformità e qualità dei contenuti, anche attraverso il coinvolgimento dei coordinamenti regionali. In tale ambito, potrebbe risultare utile promuovere metodologie innovative di apprendimento, incluse strategie di *gamification.*
Sarebbe inoltre necessario sviluppare percorsi formativi specifici anche per i professionisti della salute mentale, al fine di assicurare un adeguato supporto psicologico e relazionale alle persone con malattia rara, ai familiari e ai *caregiver*.
Le persone con malattia rara associate a disabilità complesse e deficit della comunicazione presentano infatti un rischio elevato di sottodiagnosi di disturbi psichici, tra cui depressione, disturbi d'ansia e disturbo ossessivo-compulsivo. Per tale ragione, sarebbe opportuno rafforzare i percorsi di presa in carico multidisciplinare, garantendo interventi tempestivi, appropriati e integrati anche per le condizioni psicopatologiche in comorbilità con la malattia rara.

Proposte di miglioramento: armonizzare la formazione per i rappresentanti delle associazioni di persone con malattia rara, familiari e per i caregiver

Sarebbe opportuno promuovere un maggiore coinvolgimento dei rappresentanti delle associazioni di persone con malattia rara nei percorsi formativi già esistenti e in quelli di futura realizzazione, riconoscendone il valore esperienziale e il contributo nella costruzione di una formazione realmente centrata sulla persona.

Il coinvolgimento delle associazioni potrebbe avvenire sia in qualità di docenti e testimonial, attraverso la condivisione di esperienze concrete relative all'impatto della patologia sulla qualità di vita della persona e del contesto familiare, sia nella definizione di prospettive e bisogni emergenti, con particolare attenzione agli aspetti della gestione quotidiana, dell'assistenza e dell'inclusione sociale.
Parallelamente, sarebbe auspicabile favorire la partecipazione ai percorsi formativi anche delle persone con malattia rara e dei loro rappresentanti, prevedendo, ove possibile, modalità di accesso agevolate e la possibilità di partecipazione in qualità di uditori, anche in assenza dei requisiti formali richiesti per l'iscrizione ai corsi.
Per quanto riguarda convegni, congressi ed eventi scientifici, potrebbe rappresentare una buona pratica prevedere la partecipazione di almeno un rappresentante associativo e valorizzare, all'apertura delle sessioni, testimonianze dirette di persone che vivono quotidianamente la condizione di malattia rara, contribuendo così a rafforzare l'approccio umano e multidimensionale alla presa in carico.

Con riferimento ai familiari e ai caregiver, sarebbe importante attivare percorsi formativi specifici fin dal momento della diagnosi o in occasione dell'evoluzione di patologie gravemente degenerative. Tali percorsi dovrebbero fornire competenze pratiche relative all'assistenza domiciliare, nel rispetto dei ruoli professionali coinvolti, includendo aspetti quali la movimentazione della persona, l'igiene e la cura quotidiana, la somministrazione delle terapie, nonché la gestione e la manutenzione dei dispositivi medici e degli ausili personali. La formazione dovrebbe poter coinvolgere anche assistenti familiari e caregiver non professionali.
Infine, considerato l'elevato carico psicofisico e il rischio di stress cronico e *burnout* associati all'attività di cura continuativa, sarebbe opportuno garantire ai familiari e ai caregiver l'accesso a percorsi di supporto psicologi-

co e formativo dedicati, finalizzati a rafforzare le competenze assistenziali, il benessere emotivo e la sostenibilità del ruolo di cura nel lungo periodo.

Criticità: formazione frammentaria o non sistematica
La formazione di base, così come i percorsi di aggiornamento e accompagnamento professionale rivolti agli operatori già attivi nel sistema sanitario e socio-sanitario, risultano ancora caratterizzati da una diffusione disomogenea e da una strutturazione non sempre organica e continuativa sul territorio nazionale.

Proposte di miglioramento:
efficientare la condivisione di informazioni corrette
Sarebbe opportuno promuovere una gestione più coordinata e integrata delle informazioni istituzionali relative alle malattie rare, attraverso la centralizzazione dei contenuti in un unico portale nazionale, capace di garantire uniformità, affidabilità, aggiornamento e facilità di accesso.

Tale modello dovrebbe fondarsi sul rafforzamento della collaborazione tra il Ministero della salute, gli altri Ministeri coinvolti (tra cui il Ministero per le disabilità e il Ministero del lavoro) i Dipartimenti e le Direzioni generali competenti, l'Istituto Superiore di Sanità, il Comitato nazionale per le malattie rare, le associazioni dei pazienti, le autorità indipendenti e gli altri soggetti istituzionali interessati.

A supporto di tale processo, sarebbe inoltre necessario predisporre un piano editoriale organico, articolato nel breve, medio e lungo periodo, finalizzato a garantire una diffusione coordinata, continuativa e quanto più possibile completa delle attività, delle iniziative e delle azioni sviluppate a livello regionale, nazionale, europeo e internazionale.

Criticità: limitata presenza della voce istituzionale tra i media
La presenza delle Istituzioni nei mezzi di comunicazione sui temi della salute e delle malattie rare risulta ancora limitata e discontinua, con il rischio di compromettere la diffusione di informazioni corrette, aggiornate e scientificamente validate a favore dei cittadini, delle persone con malattia rara e dei loro familiari.

Proposte di miglioramento: incrementare la presenza istituzionale nei media
Una prima linea di intervento potrebbe riguardare il potenziamento della presenza delle Istituzioni nei principali media generalisti — televisione, radio, stampa e piattaforme digitali — al fine di promuovere una corretta diffusione delle conoscenze scientifiche, dei diritti esigibili e dei servizi socio-sanitari disponibili per le persone con malattia rara, i familiari, i caregiver e gli operatori del settore.
In tale prospettiva, sarebbe auspicabile sviluppare forme strutturate di collaborazione con giornalisti, operatori dell'informazione e professionisti della comunicazione, così da favorire una divulgazione più capillare, accurata e accessibile delle informazioni. Ciò contribuirebbe ad aiutare le persone con malattia rara e le loro famiglie a orientarsi con maggiore consapevolezza all'interno del complesso ecosistema delle malattie rare, dagli aspetti normativi ai percorsi amministrativi e assistenziali necessari per il riconoscimento e l'esigibilità dei propri diritti socio-sanitari.

In questo contesto, il protocollo d'intesa sottoscritto dal Ministero della salute con la RAI rappresenta un'importante opportunità per promuovere iniziative informative e di sensibilizzazione rivolte al grande pubblico attraverso le principali trasmissioni radiofoniche e televisive. Tali strumenti potranno favorire una maggiore diffusione delle conoscenze sul tema delle malattie rare, valorizzando il contributo di esperti scientifici, rappresentanti istituzionali, associazioni di pazienti, professionisti dell'innovazione e altri attori coinvolti nell'ambito raro.

Criticità: non piena attuazione della legge del 10 novembre del 2021, n. 175
Le misure previste dalla legge 10 novembre 2021, n. 175, finalizzate al miglioramento dell'informazione sulle malattie rare (tra cui la comunicazione tempestiva alle persone con malattia rara, alle famiglie e ai caregiver, la formazione dei professionisti e dei cittadini, il rafforzamento dell'informazione regionale e la promozione di campagne informative nazionali) necessitano ancora di una piena e omogenea attuazione su tutto il territorio nazionale, come previsto dall'articolo 14 della legge stessa.

Proposte di miglioramento: piena attuazione della legge del 10 novembre del 2021, n. 175 e del Piano nazionale per le malattie rare
Sarebbe necessario rafforzare gli aspetti organizzativi, logistici e gestionali necessari a garantire una piena attuazione delle misure previste dalla legge 175/2021 e dal Piano Nazionale Malattie Rare.

In tale contesto, il 1° Summit nazionale sulle politiche per le malattie rare ha proposto alcune azioni prioritarie, tra cui:
- la definizione e la condivisione di linee guida nazionali in materia di comunicazione e informazione, elaborate in collaborazione con le regioni e con gli ordini delle professioni sanitarie e socio-sanitarie, al fine di orientare in maniera più efficace le persone con malattia rara e favorire una diffusione capillare dei contenuti;
- la strutturazione di attività formative centralizzate e validate dal Ministero della salute, valorizzando le competenze professionali e scientifiche presenti nel Paese;
- il coordinamento stabile delle iniziative di sensibilizzazione e collaborazione tra Ministeri, Istituto Superiore di Sanità, fondazioni, enti, associazioni e altri soggetti coinvolti, assicurando continuità alle attività informative durante tutto l'anno e non soltanto nel periodo dedicato alla Giornata delle malattie rare, anche attraverso il ruolo del Comitato nazionale per le malattie rare;
- lo sviluppo di materiali informativi pienamente accessibili e inclusivi, adeguati anche alle esigenze delle persone con disabilità sensoriali, cognitive o comunicative.

Criticità: fragile collaborazione tra settore pubblico e privato

Il sistema informativo e formativo nazionale nel campo delle malattie rare appare ancora caratterizzato da una limitata integrazione tra istituzioni pubbliche, università, IRCCS, centri di ricerca, ERN e settore privato, con conseguente dispersione delle competenze e delle opportunità di collaborazione.

Proposte di miglioramento:
promuovere la cultura della condivisione delle conoscenze

In una fase storica caratterizzata da rapida evoluzione scientifica e tecnologica, appare fondamentale promuovere una cultura della condivisione e del trasferimento delle conoscenze, favorendo il dialogo tra istituzioni, ricerca pubblica, università, reti cliniche, settore privato e realtà impegnate nell'innovazione, nell'intelligenza artificiale e nelle biotecnologie.
L'obiettivo dovrebbe essere quello di costruire alleanze trasparenti, efficienti e orientate a obiettivi comuni, capaci di valorizzare il patrimonio di conoscenze sviluppato dalla ricerca pubblica e di facilitarne l'applicazione clinica e organizzativa.

A tal fine, potrebbero essere previsti incentivi e percorsi formativi specifici volti a rafforzare la collaborazione tra università, centri di ricerca e settore industriale, contribuendo alla costruzione di un ecosistema dell'innovazione più solido, competitivo e sostenibile, in grado di migliorare la qualità della presa in carico e della vita delle persone con malattia rara.

Infine, in coerenza con i principi *dell'European Accessibility Act*, sarebbe necessario garantire che tutte le attività informative e formative rivolte alle persone con malattia rara, ai familiari e ai caregiver siano progettate e realizzate secondo criteri di piena accessibilità e inclusione, così da assicurare una fruizione equa ed effettiva per tutti i destinatari.

Carta di Roma

Tavolo 7
Presa in carico

Presa in carico

Autori

Coordinatore
Dott. Walter Bergamaschi

Dott.ssa Elena Rendina
Dott. Francesco Saverio Mennini
Dott. Achille Iachino
Dott.ssa Manuela Tamburo De Bella
Dott.ssa Paola Torreri
Dott. Pierluigi Russo
Dott. Enrico Costa
Dott.ssa Kodra Yllka
Dott.ssa Maria Grazia Laganà
Dott.ssa Lucia Guidotti
Dott.ssa Rosanna Mariniello
Prof.ssa Marta Mosca
Dott.ssa Erica Daina
Dott.ssa Giuseppina Annichiarico
Dott.ssa Patrizia Ceccarani
Dott.ssa Marina Cesari
Dott. Roberto Speziale
Dott. Fabio Faltoni
Dott.ssa Tania Piccione

Sommario

1. Box di sintesi 115
2. Premessa 116
3. Contesto europeo e internazionale: atti e norme che disciplinano il settore 117
4. Contesto italiano: atti e norme che disciplinano il settore 118
5. Piano nazionale malattie rare 2023-2026 119
6. Criticità del settore e soluzioni individuate 124

1. Box di sintesi

1.1 Frammentazione del percorso di cura

Realtà attuale: la "presa in carico" della persona con malattia rara consiste in una serie articolata di azioni che vanno dall'uso adeguato dei trattamenti, non solo eziologici, ma anche sintomatici e di supporto o finalizzati al ripristino, al mantenimento, alla sostituzione o all'integrazione delle funzioni e delle attività del paziente, all'inserimento delle persone con malattia rara nei diversi contesti di vita e nelle diverse dimensioni della società, nonché alle azioni necessarie ad accompagnarli nella fase terminale della loro vita.

Criticità: le criticità da affrontare per assicurare tale risposta sono relative alla frammentazione del percorso che, alle volte, non garantisce parte degli elementi costitutivi di ciascuna singola presa in carico.

Proposta di soluzioni:

- allineare il numero dei Centri di riferimento individuati nelle singole Regioni verso la media nazionale, privilegiando l'identificazione di Centri che garantiscano la presa in carico di un numero significativo di condizioni, piuttosto che determinare una eccessiva frammentazione dei riferimenti;
- assicurare che tutti i Centri di riferimento definiscano il piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato, implementato ed aggiornato sia in relazione all'evoluzione della patologia sia considerando gli specialisti che concorrono alla gestione della persona con malattia rara, utilizzando modalità condivise per la stesura e registrazione;
- implementare i collegamenti con i servizi territoriali attivi vicino al luogo di vita delle persone con malattia rara, al fine di permettere la continuità assistenziale e l'effettiva attivazione del piano complessivo di presa in carico, compresi i collegamenti con le altre reti assistenziali e sociali;
- sviluppare i sistemi di monitoraggio da attuare mediante l'attivazione e l'analisi dei flussi informativi esistenti, disegnati in modo da valutare la presa in carico dei pazienti.

1.2 Benefici per i pazienti

L'armonizzazione della presa in carico della persona con malattia rara comporterà una serie di benefici quali:

- l'unicità, la coerenza e la chiarezza su ruoli, competenze e responsabilità;
- la continuità delle azioni nelle diverse fasi della vita, in particolare nel passaggio dall'età pediatrica all'età adulta e da quella adulta a geriatrica, nelle transizioni fra luoghi (domicilio/ospedale/territorio/ambulatorio) e nei livelli di cura (cure primarie/specialistiche);
- la multidisciplinarietà, in quanto nessuno specialista da solo è in grado di fornire tutte le risposte ai diversi bisogni assistenziali della persona con malattia rara;
- la multiprofessionalità, in quanto operatori di diverse professionalità e aree culturali devono contribuire a definire e a realizzare un unico piano di presa in carico;
- la multidimensionalità, in quanto diverse dimensioni della società, oltre a quella sanitaria, quella sociale, culturale, educativa lavorativa ed altre ancora devono collaborare intorno alla persona stessa;
- la valutazione del danno strutturale ed evolutivo, elementi necessari alle commissioni INPS per analizzare le domande di invalidità;
- la molteplicità degli assetti di cura (ospedaliero, ambulatoriale, territoriale, domiciliare);
- la semplicità dei processi amministrativi;
- la partecipazione della persona e della sua famiglia alle decisioni e all'organizzazione dei processi di cura, fino alle fasi terminali della vita.

2. Premessa

La “Presa in carico” dei bambini e delle persone con malattia rara consiste nell’impegno, da parte delle strutture del Servizio sanitario pubblico e privato convenzionato che li intercettano insieme alle famiglie di appartenenza nei diversi *setting* assistenziali (ospedaliero e territoriale), a censire i bisogni, e pianificare e attuare gli interventi necessari, incluso il monitoraggio, previsti dai documenti attuativi derivanti dalla legge del 10 novembre 202, n. 175.

Il 1° Summit nazionale sulle politiche per le malattie rare, riguardo al tema relativo alla presa in carico delle persone con malattia rara, richiede una introduzione normativa, illustrativa del lungo percorso che la Direzione generale della programmazione sanitaria del Ministero della salute, unitamente alle Regioni e alle associazioni di pazienti, ha intrapreso con spirito innovativo e quasi pioneristico e proseguito, successivamente, nell’ambito della specifica Sezione del Comitato nazionale per le malattie rare. Questo percorso va immaginato come un ponte, non solo temporale ma anche logistico fra le amministrazioni centrali e periferiche dello Stato, un collegamento fra competenze trasversali, attori istituzionali e rappresentanze dei pazienti, per delineare azioni e obiettivi comuni.

L’Italia, in anticipo e anche grazie a un Servizio sanitario nazionale basato sui principi di eguaglianza e di universalità, è protagonista attiva nel contesto europeo delle malattie rare, contribuendo all’innovazione nel campo della *governance* dello *screening* neonatale esteso e alla condivisione di *expertise* e strategie per migliorare l’assistenza ai pazienti, anche attraverso il coordinamento e la partecipazione alle reti di riferimento europee ERN e fino al domicilio della persona con malattia rara.

L’Accordo stipulato in Conferenza Stato-Regioni (Rep. Atti n. 121/CSR) e la successiva Intesa del 9 novembre (Rep. atti n. 266/CSR 2023) concernenti l’approvazione del Piano nazionale malattie rare 2023 – 2026 e del documento di riordino della rete nazionale malattie rare, hanno avviato un iter di rinnovata collaborazione, volto a realizzare gli obiettivi delineati e condivisi nel periodo di elaborazione dei citati documenti.

Queste fasi operative hanno contribuito al nuovo disegno della Rete nazionale, introdotta dal Decreto Ministeriale del 18 maggio 2001, n. 279, ma non integralmente realizzato. Il Tavolo “*Presa in carico*”, sulla base dei risultati raggiunti che verranno sinteticamente illustrati al fine di allineare le informazioni di tutti i membri, contribuisce a proporre le azioni necessarie e gli eventuali correttivi utili a migliorare l’assistenza delle persone con malattia rara in tutti i *setting* di cura.

3. Contesto europeo e internazionale: atti e norme che disciplinano il settore

L’Unione Europea, sin dal 1999 con la Decisione n. 1295/1999/CE, ha individuato le malattie rare come una delle aree prioritarie di azione nel settore della sanità pubblica. Tale obiettivo è stato successivamente ribadito anche nella Comunicazione «*Le malattie rare: una sfida per l’Europa*» della Commissione europea del 2008 e nella Raccomandazione del Consiglio dell’8 giugno 2009 su un’azione nel settore delle malattie rare (2009/C). La Direttiva 2011/24/UE, all’articolo 13, intitolato alle malattie rare, prevede che la Commissione sostenga gli Stati membri nella cooperazione allo sviluppo di capacità di diagnosi e di cura.

La Commissione ha continuato, dunque, a delineare nel corso degli anni una politica specifica contenuta in una serie di azioni e raccomandazioni, sulla base dell’assunto che le malattie rare richiedano un approccio globale fondato su interventi peculiari e combinati volti a prevenire un’elevata morbilità o, laddove sia evitabile, una mortalità precoce e a migliorare la qualità della vita.

Le “Raccomandazioni del Consiglio sulle azioni europee nel campo delle malattie rare” del giugno 2009 rappresentano, ancora oggi, il quadro programmatico di riferimento per le malattie rare, con la richiesta di porre particolare attenzione alle seguenti tematiche:

- piani e strategie nel settore delle malattie rare;
- definizione, codificazione e inventariazione adeguati delle malattie rare;
- ricerca sulle malattie rare;
- centri di competenze e reti europee di riferimento per le malattie rare;
- responsabilizzazione delle organizzazioni dei pazienti;
- sostenibilità.

La Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, concernente l’applicazione dei diritti dei pazienti relativi all’assistenza sanitaria transfrontaliera, la Decisione di esecuzione 2014/286/UE relativa ai criteri e alle condizioni che devono soddisfare le ERN e i prestatori di assistenza sanitaria che desiderano aderire a una rete di riferimento europea, nonché la Decisione delegata 2014/287/UE che stabilisce criteri per l’istituzione e la valutazione delle ERN e dei loro membri e per agevolare lo scambio di informazioni e competenze in relazione alla loro istituzione e valutazione, mirano a sostenere il continuo sviluppo delle reti stesse tra i prestatori di assistenza sanitaria e i centri di eccellenza negli Stati membri.

In particolare, nel caso delle malattie rare, si specifica che le ERN possono migliorare l’accesso alla diagnosi e alla prestazione di assistenza sanitaria di qualità per tutti i pazienti le cui patologie richiedono una concentrazione particolare di risorse o di competenze e potrebbero fungere anche da punti nevralgici per la formazione e la ricerca in campo medico, la diffusione delle informazioni e la valutazione.

La Commissione dispone che le ERN si basino sulla partecipazione volontaria dei loro membri, i quali partecipano e contribuiscono alle attività delle reti conformemente alla legislazione di ogni Stato membro e siano aperte in ogni momento a nuovi prestatori di assistenza sanitaria che desiderino aderirvi, a condizione che tali prestatori di assistenza sanitaria soddisfino tutte le condizioni richieste e i criteri stabiliti con la direttiva medesima.
In coerenza con la citata normativa, l'Italia ha attuato tutte le raccomandazioni definite a livello europeo ed è uno dei Paesi precursori nell'adozione di una legislazione specifica nel settore delle malattie rare.

4. Contesto italiano: atti e norme che disciplinano il settore

Il quadro nazionale in tema di malattie rare è caratterizzato dai seguenti punti di forza:

- in Italia le malattie rare sono state riconosciute come una priorità di sanità pubblica già nel Piano sanitario nazionale dal 1998, in anticipo quindi sulle direttive europee, e successivamente richiamate in un paragrafo specifico del Piano sanitario nazionale 2003 – 2005;
- la regolamentazione nazionale in materia è stata, poi, introdotta con il Decreto Ministeriale del 18 maggio 2001, n. 279. Le disposizioni ivi contenute hanno previsto sia le modalità di esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni per le persone con malattia rara, sia le modalità organizzative, istituendo la Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare;
- il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) del 12 gennaio 2017 "*Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza (LEA), di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502*", aggiorna ed estende l'esenzione ad ulteriori gruppi di malattie rare (articolo 52 e allegato 7). L'elencazione delle malattie rare nell'allegato 7, non ha scopo ricognitivo di tutte le possibili patologie rare, ma costitutivo del diritto ad ottenere i servizi e le prestazioni erogati dal servizio sanitario come livelli essenziali di assistenza, in esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni correlate;
- si è giunti, dunque, all'adozione di un primo Piano nazionale malattie rare 2013-2016. In materia di percorsi, il piano stabiliva che tutti gli accertamenti diagnostici dovessero essere eseguiti secondo i criteri, supportati dalle evidenze scientifiche, di appropriatezza ed efficacia, essenzialità e sicurezza. Qualora alla fine dell'iter diagnostico si confermi la presenza di una malattia rara compresa nell'elenco del Decreto Ministeriale del 2001, n. 279, è compito dello specialista del presidio redigere il certificato di malattia rara e rilasciarlo al paziente nel più breve tempo possibile. Le ASL di residenza del paziente in possesso della certificazione, redatta da un presidio della rete specificamente individuato per la patologia in questione, rilasciano l'attestato di esenzione corrispondente alla malattia certificata. Il tema dell'inquadramento diagnostico viene definito essenziale per consentire, successivamente, la redazione del piano di trattamento, che deve tenere conto degli specifici bisogni assistenziali. I percorsi definiti da ogni Regione individuano gli attori, i collegamenti e l'offerta assistenziale disponibile per ogni paziente, oltre che definire i piani di responsabilità generale.

5. Il Piano Nazionale Malattie rare 2023-2026

Il Piano è il frutto di un lungo percorso di lavoro, svolto in collaborazione con gli enti e le Istituzioni nazionali competenti, nonché gli stakeholder di riferimento, e dedica ulteriori approfondimenti al tema della presa in carico, trattato nello specifico capitolo dei "Percorsi assistenziali", focalizzando l'attenzione su elementi costitutivi della presa in carico non ancora implementati.

In particolare, disciplina alcuni aspetti rilevanti per l'organizzazione della Rete, intesa quale rete organizzativa, clinico-assistenziale, costituita dall'insieme delle strutture appositamente individuate dalle singole regioni e province autonome e deputata ad assicurare specifiche forme di tutela alle persone con malattie rare. La Rete è composta da nodi che si articolano essenzialmente in due macro-ambiti: *setting* ospedaliero dei Centri di riferimento e ospedali ad essi collegati, e *setting* territoriale, comprendente il distretto, l'ospedale di comunità, le altre residenze non ospedaliere, le case di comunità e il luogo di vita della persona con malattia rara. I collegamenti tra i vari nodi della rete sono garantiti da un sistema di *networking*, implementato e a guida dei Coordinamenti regionali malattie rare attraverso strumenti che devono consentire la condivisione dell'informazione sulla persona con malattia rara, la sua gestione clinica, le prescrizioni ed erogazioni delle prestazioni. I nodi della rete e le loro connessioni, che si organizzano localmente nelle reti regionali, sovra-regionali ed europee, configurano globalmente la rete nazionale malattie rare.

La legge del 10 novembre 2021, n. 175, ha stabilito fra le altre previsioni che il Paese si dovesse dotare di un "Comitato nazionale per le malattie rare". La particolare attenzione del legislatore alla interdisciplinarità e multidimensionalità che connota la materia delle malattie rare e al fatto che la conseguente frammentazione delle competenze e suddivisione dei ruoli a livello nazionale e locale non costituissero più un limite, è evidente nelle funzioni e attribuzioni che la legge assegna al Comitato, nonché nella previsione della composizione stessa dello stesso. Infatti, tale legge stabilisce che il Comitato svolge "*funzioni di indirizzo e di coordinamento in materia di malattie rare definendo le linee strategiche delle politiche nazionali e regionali*".

Il Comitato, che prevede la partecipazione di diversi portatori di interesse del settore, è stato rinnovato per il triennio 2026 – 2029 con decreto ministeriale del 21 gennaio 2026 a firma del Sottosegretario di Stato alla salute con delega alle malattie rare, On. Marcello Gemmato.

Le Sezioni del Comitato sono state ricostituite ampliandone il numero rispetto al triennio precedente, che rispecchiava l'organizzazione in capitoli del Piano nazionale 2023 – 2026, alla luce dei lavori portati avanti per il 1° Summit nazionale sulle politiche per le malattie rare; ad oggi, il Comitato è passato da 5 a 8 sezioni.
Il coordinamento del Comitato è affidato al Capo della Segreteria del Sottosegretario di Stato, mentre le attività di segreteria e di supporto al funzionamento del Comitato sono affidate alle strutture ministeriali competenti per materia, così come richiamato dal decreto. Il Comitato sta lavorando alla

elaborazione del nuovo Piano nazionale per le malattie rare 2027 – 2030, includendo le proposte emerse dal 1° Summit nazionale sulle politiche per le malattie rare. Nel mentre persegue gli sfidanti obiettivi approvati con accordo in Conferenza Stato-Regioni.

Per quanto riguarda la presa in carico, l'articolo 4 della legge del 10 novembre 2021, n. 175, disciplina il piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato ponendolo in correlazione ai livelli essenziali di assistenza. La norma anzitutto chiarisce che il Piano è definito dai Centri di riferimento. L'articolo 4 comma 1, in correlazione con l'articolo 9 comma 3, il quale dispone che unitamente all'approvazione del nuovo Piano nazionale malattie rare, deve essere approvato il riordino della rete nazionale per le malattie rare, ha fornito specifiche indicazioni circa gli adempimenti da porre prioritariamente in essere in attuazione della Legge nel suo complesso. Infatti, il Comitato nazionale per le malattie rare ha dato avvio ai suoi lavori, immediatamente dopo l'insediamento, con l'approvazione del Piano nazionale e del documento di Riordino della rete.
Quest'ultima è articolata nelle reti regionali e interregionali con l'individuazione dei compiti e delle funzioni dei centri di coordinamento, dei centri di riferimento e dei centri di eccellenza che partecipano allo sviluppo delle ERN.

L'articolo 4, inoltre, prevede che il piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato comprenda un complesso articolato di prestazioni utili al percorso diagnostico, di monitoraggi e di trattamenti farmacologici e non farmacologici, fra cui una serie di prodotti molto diversi tra loro già previsti dai Livelli essenziali di assistenza (LEA) o qualificati salvavita, garantendo anche un percorso strutturato nella transizione dall'età pediatrica all'età adulta. Prevede, altresì, il collegamento con altre reti assistenziali e sociali. Il primo impegno del Comitato, dunque, è stato quello di attuare l'Accordo in Conferenza Stato Regioni (CSR) del 24 maggio 2023 (Rep. Atti n. 121/CSR) e l'Intesa del 9 novembre 2023 (Rep. atti n. 266/CSR), al fine di mappare i Centri di riferimento per malattie rare sull'intero territorio nazionale.
Tutte le Regioni e Province autonome, col supporto dei rispettivi Centri di coordinamento regionali, hanno adottato atti formali per il recepimento del Piano e del documento di Riordino, procedendo a individuare, sempre mediante le delibere di Giunta (DGR), i Centri di riferimento operanti nell'ambito del proprio territorio ed hanno rilevato i dati provenienti dai propri registri inerenti numero di diagnosi e piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato prodotti dai Centri di riferimento.

Il Piano 2023-2026, emanato nel rispetto degli indicatori chiave previsti dalla Raccomandazione del Comitato di esperti dell'Unione Europea sulle malattie rare EUCERD in tema di piani/ strategie nazionali per le malattie rare (6 giugno 2013), ha tenuto conto dell'indicatore di contesto, che prevede la rappresentanza ufficiale e permanente dei pazienti nelle fasi di sviluppo, nonché nelle fasi di monitoraggio e valutazione del Piano medesimo. Il Piano nazionale segue un approccio olistico e multisettoriale volto a semplificare il percorso assistenziale, basato sulla presa in carico multidisciplinare e multidimensionale della persona con malattia rara, in modo da renderlo omogeneo su tutto il territorio nazionale.

Rappresenta, infatti, uno strumento di programmazione e pianificazione centrale nell'ambito delle malattie rare e fornisce indicazioni ai vari attori istituzionali competenti. Il Piano, delineando le principali linee di azione delle aree rilevanti nel campo delle malattie rare, funge, inoltre, da cornice comune degli ambiziosi obiettivi da raggiungere per un sistema equo di accesso ai trattamenti, volto ad abbattere le disparità tra differenti aree geografiche (Regioni/PPAA e ASL) o sottogruppi di popolazione. Particolare attenzione è dedicata al capitolo denominato "Percorsi assistenziali", il quale descrive le azioni che si riferiscono ai due macro-ambiti del *setting* ospedaliero e territoriale e alle modalità di integrazione tra loro. Gli strumenti da implementare riguardano quelli inerenti alla gestione dell'informazione e agli aspetti organizzativi/regolatori che influenzano il raggiungimento degli obiettivi verso percorsi assistenziali di qualità, presa in carico globale del malato raro, equità delle cure e implementazione di interventi assistenziali appropriati e tempestivi.

In riferimento alla presa in carico il Piano nazionale delinea una serie di obiettivi e/o strumenti, fra i quali si citano:

- garantire che il malato sia sempre indirizzato, almeno per le malattie più rare e complesse, al Centro di riferimento della rete nazionale malattie rare, che dimostri adeguata competenza ed esperienza per quella singola malattia o gruppo di patologie e che sia il più vicino possibile al luogo di vita del malato, al fine di assicurare la sua migliore e complessiva presa in carico;
- assicurare le risorse strutturali e di personale nei Centri di riferimento per malattie rare, necessarie per garantire la presa in carico globale, attualmente prestata ai malati rari anche a lungo termine;
- presenza di un adeguato sistema informativo condiviso da tutti i nodi della Rete nazionale delle malattie rare, siano essi Centri ospedalieri di riferimento, altri reparti ospedalieri, servizi delle cure territoriali, ecc. che, a partire dal Registro regionale malattie rare, consenta ai clinici di caricare le informazioni sanitarie raccolte via via per favorire le azioni di presa in carico del malato.

Nel 2023, contestualmente all'approvazione del Piano 2023-2026, in attuazione dell'articolo 9 della legge del 10 novembre 2021, n. 1751, è stato approvato il documento di riordino della rete nazionale malattie rare, avente ad oggetto i compiti e le funzioni dei Centri regionali di coordinamento, dei Centri di riferimento e dei Centri di eccellenza che partecipano allo sviluppo delle ERN (Accordo in Conferenza Stato-Regioni - Rep. Atti n. 121/CSR).

Per quanto riguarda le ERN, è utile richiamare il pensiero strategico sulla loro implementazione espresso nella decisione del Board of *Member States:* "ERN implementation strategies January 2016", di cui si riporta una sintesi:
"Il valore aggiunto per i cittadini dell'UE dovrebbe essere basato sulla competenza di ciascuna ERN, su quali servizi sanitari forniranno, incluso un portafoglio completo e dettagliato delle attività sanitarie, educative e di ricerca che la ERN e i centri all'interno della rete devono assicurare. Queste informazioni forniranno prove per l'identificazione di quelle ERN che rappresentano un valore aggiunto per i cittadini europei, attraverso l'accesso alla consulenza di esperti per i pazienti garantito da una rete completa e inclusiva".

In questa visione si inserisce la *Joint Action JARDIN*, precedentemente menzionata e attualmente in corso, che vede l'Italia in un ruolo di primo piano, con lo scopo di favorire l'integrazione delle ERN nei sistemi sanitari degli Stati membri, come è in Italia, affinché tutti i pazienti possano beneficiare dell'*expertise* sviluppata nei centri ERN.
Il documento di riordino attribuisce ai Centri di eccellenza, oltre a tutti i compiti previsti per i Centri di riferimento, i seguenti obiettivi:
1. mettere a disposizione dell'intera rete regionale per le malattie rare le nuove conoscenze acquisite attraverso il lavoro delle ERN;
2. facilitare l'accesso alle strutture di consulenza definite dalle ERN per casi di particolare complessità e problematicità clinica.

In relazione alla presa in carico il documento specifica che i Centri di riferimento:

- hanno una funzione clinica di diagnosi e definizione del piano di presa in carico del paziente;
- mantengono e garantiscono i collegamenti con i servizi territoriali attivi vicino al luogo di vita del malato, al fine di permettere la continuità assistenziale e l'effettiva attivazione del piano complessivo di presa in carico, compresa l'assistenza in cure palliative e terapia del dolore;
- garantiscono la presa in carico di un numero significativo di condizioni, piuttosto che determinare una eccessiva frammentazione dei riferimenti;
- partecipano alla stesura di definizioni operative e di protocolli condivisi con gli altri Centri di riferimento e con il Centro di coordinamento regionale al fine di contribuire alla continuità assistenziale e di presa in carico globale e multidisciplinare del paziente, in funzione dei bisogni assistenziali correlati alla malattia rara.

Per l'implementazione del documento di riordino, il Ministero ha previsto lo stanziamento di 25 milioni di euro annui per il 2023 e 2024, per un totale di 50 milioni, a valere sulle risorse del Fondo sanitario nazionale (Intesa Rep. atti n. 266/CSR del 9 novembre 2023).
Tutte le regioni e province autonome hanno perseguito gli obiettivi previsti dall'Intesa, attraverso l'emanazione di atti formali ed in particolare recependo con atti formali il Piano nazionale malattie rare e il Documento di riordino della rete.

Le regioni, inoltre, hanno:

- individuato i Centri di eccellenza, di riferimento e di coordinamento che svolgono i compiti e le funzioni stabilite dal Documento di riordino della rete nazionale malattie rare come indicato nella Tabella seguente.

Tabella 1. Stato di attuazione dell'Intesa Rep. atti n. 266/CSR del 9 novembre 2023 (non sono riportati i dati delle PA, in quanto non destinatarie del Fondo ai sensi dell'Intesa Rep. atti n. 266/CSR del 9 novembre 2023).

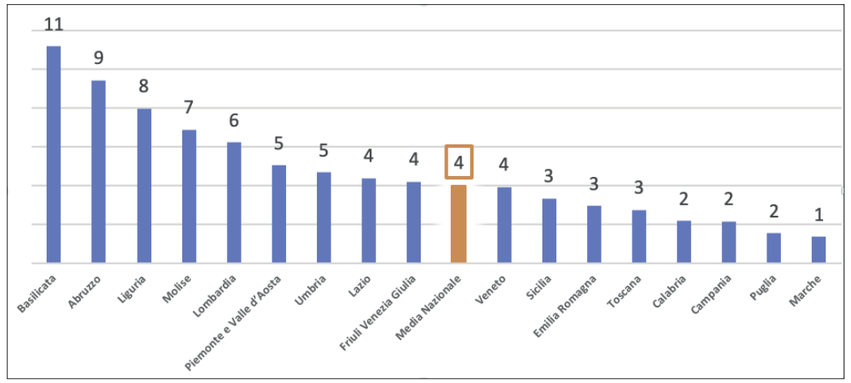
Regione	**Recepimento PNMR e Riordino e individuazione Centri di eccellenza, di riferimento e di coordinamento**	**N° Strutture Ospedaliere malattie rare**	**N° Centri di riferimento malattie rare**	**Volume attività diagnostica** (*numero casi registrati al 31 dicembre 2023*)	**N° PTAP** (*attivi al 31 dicembre 2023*)
Abruzzo	+	12	37	3586	1369
Basilicata	+	6	45	1393	-
Calabria	+	4	4	12772	5353
Campania	+	12	23	34177	11233
Emilia Romagna	+	13	13	55042	14571
Friuli Venezia Giulia	+	5	70	10619	8156[1]
Lazio	+	25	153	67181	8364
Lombardia	+	60	60	73278	11836
Liguria	+	12	12	1539	-
Marche	+	2	2	11216	578
Molise	+	2	4[2]	1370	-
Piemonte e Valle d'Aosta	+	22	22	49332	6543[3]
Puglia	+	6	6	24704	4314
Sardegna	+	-	2	12251	-
Sicilia	+	16	80	20673	20462
Toscana	+	10	10	74746	15195
Umbria	+	4	46	4881	4881
Veneto	+	19	52	61679	19985
Totale	**+**	**230**	**641**	**520439**	**132840**

[1] *definiti piani di cura*
[2] *identificati dal 2024*
[3] *i piani terapeutici assistenziali sono stati convenzionalmente fatti coincidere con i piani terapeutici.*

I dati evidenziano che i Centri di riferimento (n=641), in base alle diverse organizzazioni regionali, sono definiti non solo come macrostrutture ospedaliere, ma anche come unità funzionali comprendenti più unità operative che possono insistere all'interno di uno stesso ospedale pubblico o privato convenzionato ovvero anche in ospedali diversi.
Occorre segnalare che l'attuazione degli obiettivi previsti dall'Intesa 266/CSR/2023, ha avviato un percorso di monitoraggio delle strutture individuate dalle regioni quali nodi della rete nazionale. In questa prima fase la rilevazione è avvenuta mediante la trasmissione al Ministero della salute dei provvedimenti regionali e la successiva elaborazione e normalizzazione dei dati. È auspicabile che si proceda a un monitoraggio strutturato mediante adeguati flussi informativi, che consenta di contenere eventuali bias e/o incongruenze.

In riferimento al numero totale delle strutture ospedaliere di riferimento per le malattie rare a livello nazionale (n=230), il Grafico 1, rileva, per ciascuna Regione, la loro distribuzione in rapporto alla popolazione (x 1 milione di abitanti), con una media nazionale pari a 4 strutture ospedaliere per malattie rare x 1 milione di abitanti.

Grafico 1. Numero Strutture Ospedaliere per malattia rara individuate x 1.000.000 abitanti.



Dall'analisi più approfondita dei dati, si rileva, peraltro, la tendenza ad una concentrazione maggiore dei casi diagnosticati in un numero limitato di Centri di riferimento; tale variabilità si evidenzia anche nella distribuzione dei casi per singola categoria ICD- 9CM.

6. Criticità del settore e soluzioni individuate

La "presa in carico" della persona con malattia rara consiste in un insieme articolato di interventi che comprende l'utilizzo appropriato dei trattamenti, non solo eziologici, ma anche sintomatici, riabilitativi e di supporto, finalizzati al ripristino, al mantenimento, alla sostituzione o all'integrazione delle funzioni e delle attività del paziente. Essa include inoltre le azioni volte a favorire l'inclusione della persona con malattia rara nei diversi contesti di vita e nelle varie dimensioni della società, nonché l'accompagnamento nelle fasi terminali della vita.

La presa in carico si caratterizza per alcuni elementi fondamentali:

- l'unicità, la coerenza e la chiarezza di ruoli, competenze e responsabilità;
- la continuità assistenziale nelle diverse fasi della vita, in particolare nel passaggio dall'età pediatrica a quella adulta e da quella adulta a quella geriatrica, nonché nelle transizioni tra luoghi di cura (domicilio, ospedale, territorio, ambulatorio) e tra differenti livelli assistenziali (cure primarie e specialistiche);
- la multidisciplinarietà, poiché nessuno specialista è in grado, da solo, di rispondere a tutti i bisogni assistenziali del paziente;
- la multiprofessionalità, in quanto operatori appartenenti a differenti professionalità e aree culturali devono concorrere alla definizione e all'attuazione di un unico piano assistenziale;
- la multidimensionalità, che richiede la collaborazione integrata delle diverse componenti della società (sanitaria, sociale, educativa, lavorativa e altre) attorno alla persona;
- la valutazione del danno strutturale ed evolutivo, necessaria anche ai fini dell'esame delle domande di invalidità da parte delle commissioni INPS;
- la pluralità degli assetti assistenziali (ospedaliero, ambulatoriale, territoriale e domiciliare);
- la semplificazione dei processi amministrativi;
- la partecipazione attiva della persona e della sua famiglia alle decisioni e all'organizzazione dei percorsi di cura, incluse le fasi terminali della vita.

Tutti questi punti giustificano la dizione di "percorso di presa in carico globale", in grado di fornire una risposta articolata e personalizzata alla singola persona con malattia rara.
La concreta realizzazione della "presa in carico" necessita di una programmazione che metta in relazione le azioni svolte nei diversi luoghi di cura, sia all'interno della Rete nazionale delle malattie rare (Centri di riferimento, Centri di coordinamento regionali e Centri di eccellenza) sia nell'ambito dei nodi territoriali di prossimità, tenendo conto delle indicazioni disponibili a livello nazionale.
A riguardo, si cita la sperimentazione, in alcune province italiane, della valutazione multidimensionale e del progetto di vita individuale personalizzato e partecipato, prevista dal decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2 novembre 2024, n. 197, Dipartimento per le politiche in favore delle persone con disabilità. Ai sensi dell'articolo 31 del decreto legislativo del 3 maggio 2024, n. 62, che ha istituito, nello stato di previsione del Ministero dell'economia e delle finanze per il successivo trasferimento al bilancio autonomo della Presidenza del Consiglio dei Ministri, il "Fondo per l'implementazione dei progetti di vita", è stata avviata una procedura di sperimentazione di dodici mesi, volta all'applicazione provvisoria e a campione, secondo il principio di differenziazione geografica tra nord, sud e centro Italia, e di differenziazione di dimensioni territoriali, delle disposizioni relative alla valutazione multidimensionale e al progetto di vita previste dal Capo III del decreto legislativo del 3 maggio 2024, n. 62.

Criticità: frammentazione del percorso di cura

Le criticità da affrontare per assicurare tale risposta sono relative alla frammentazione del percorso che a volte non garantisce parte degli elementi costitutivi di ciascuna singola presa in carico.

Proposta di miglioramento: maggior coinvolgimento della persona con malattia rara nei processi decisionali di cura

Tutte le azioni devono essere realizzate in un unico piano di presa in carico, negli appropriati ambiti di cura previsti dal decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 (domiciliare/ospedaliero, territoriale, ambulatoriale), partendo dal Piano assistenziale delineato dal Centro di riferimento.
Per evitare ulteriori ripercussioni sulla famiglia, già gravata dalla presenza della malattia, l'assistenza della persona deve svolgersi nelle reti dei servizi in modo chiaro e coerente, prevedendo la partecipazione della persona e della sua famiglia ai processi decisionali di cura, in particolare sul possibile evolversi della

patologia in atto, su quanto il paziente può realisticamente attendersi in termini di qualità della vita, sulle possibilità cliniche di intervenire e sulle cure palliative.

Proposta di miglioramento:
completa personalizzazione del piano terapeutico assistenziale
Sarebbe opportuno assicurare che tutti i Centri di riferimento definiscano il piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato, garantendo anche un percorso strutturato nella transizione dall'età pediatrica all'età adulta e da quella adulta a geriatrica.
La stesura del piano terapeutico assistenziale personalizzato è di volta in volta implementata ed aggiornata sia in relazione all'evoluzione della patologia, sia considerando gli specialisti che concorrono alla gestione della persona con malattia rara, utilizzando modalità condivise per la stesura e registrazione.
I Piani terapeutici assistenziali personalizzati rappresentano gli strumenti attraverso i quali si definiscono gli obiettivi e i contenuti della presa in carico della persona con malattia rara da parte della rete dei servizi.

Proposta di miglioramento: implementare la Rete nazionale delle malattie rare
Sarebbe auspicabile armonizzare le definizioni che ciascuna Regione attribuisce ai Centri di riferimento, utilizzando anche una codifica del nuovo sistema informativo sanitario omogenea.
Sarebbe opportuno, inoltre, allineare il numero dei Centri di riferimento individuati nelle singole regioni verso la media nazionale, privilegiando l'identificazione di Centri che garantiscano la presa in carico di un numero significativo di condizioni, piuttosto che determinare una eccessiva frammentazione dei riferimenti.
Bisognerebbe operare una più chiara distinzione fra i Centri di riferimento che assolvono tutti i compiti delineati dal documento di riordino e strutture che implementano la Rete a livello territoriale, con compiti specifici quali ad esempio ospedali collegati ai Centri di riferimento per la somministrazione di terapie farmacologiche e riabilitative, distretti, ospedali di comunità, assistenza residenziale e semiresidenziale, case di comunità.

Proposta di miglioramento:
facilitare la condivisone delle conoscenze acquisite tra le "reti"
Sarebbe opportuno implementare l'obiettivo previsto nel Documento di riordino della rete, indirizzato a mettere a disposizione dell'intera rete regionale per le malattie rare le nuove conoscenze acquisite.

Proposta di miglioramento:
migliorare il raccordo tra i Centri di coordinamento regionali o interregionali
Sarebbe opportuno esercitare le funzioni previste dal Documento di riordino della rete malattie rare, vale a dire svolgere il ruolo regionale di raccordo funzionale tra gli enti preposti alla cura, quali ospedali, ASL, Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS), strutture private accreditate, determinando il *networking* che veicola informazioni (diagnosi, percorso diagnostico terapeuticoassistenziale personalizzato – PDTAp -, ecc.) facilitando, così, l'orientamento e l'accesso alle cure condivise con i Centri di riferimento che contengano specifici riferimenti all'età di transizione e all'emergenza-urgenza e al monitoraggio.

Bisognerebbe istituire campagne di comunicazione istituzionale mirate alla conoscenza del funzionamento della rete regionale da parte della popolazione e dei professionisti sanitari in tutti i territori.
Sarebbe opportuno approntare un lavoro congiunto con le altre reti tematiche (es. rete di cure palliative dell'adulto e pediatriche, rete tumori rari, ecc.) attive nello stesso ambito territoriale regionale o sovra-regionale, nonché con le reti dei servizi sociali.

Sarebbe, inoltre, importante sviluppare e identificare modelli per l'erogazione dell'assistenza domiciliare integrata (ADI- articolo 22 decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri, DPCM del 12 gennaio 2017) che tengano conto della specificità dell'assistenza da erogare alle persone affette da malattia rara, da integrare con i livelli essenziali di assistenza delle prestazioni sociali (LEPS) e con le risorse a vario titolo stanziate, quali a titolo esemplificativo si citano le risorse stanziate dal Fondo per il sostegno del ruolo di cura e di assistenza del *caregiver* familiare.

Proposta di miglioramento: implementare i flussi informativi
Sarebbe necessario implementare i sistemi di monitoraggio, in raccordo con l'Istituto Superiore di Sanità, da attuare mediante l'attivazione e l'analisi dei flussi informativi esistenti, disegnati in modo da valutare la presa in carico dei pazienti.
I flussi ovviamente conservano anche la finalità di monitoraggio epidemiologico, con lo scopo di orientare e di supportare la programmazione nazionale.

Carta di Roma

Tavolo 8

Transizione dall’età pediatrica ad adulta e da adulta a geriatrica

Transizione dall'età pediatrica ad adulta e da adulta a geriatrica

Autori

Coordinatore
Dott. Dott.ssa Cristina Tamburini

Dott.ssa Maria Rosaria Campitiello
Dott. Sergio Iavicoli
Dott.ssa Maria Grazia Privitera
Dott. Gaetano Piccinocchi
Prof. Giuseppe Zampino
Dott. Antonio D'Avino
Dott. Roberto Lala
Dott.ssa Maria Grazia Felisi
Dott.ssa Simona Bellagambi
Prof. Andrea Pession
Prof. Angelo Ravelli
Dott. Massimiliano Raponi

Sommario

1. Box di sintesi 131
2. Premessa 133
3. Contesto europeo e internazionale: atti e norme che disciplinano il settore 133
4. Contesto italiano: atti e norme che disciplinano il settore 134
5. Piano nazionale malattie rare 2023-2026 135
6. Criticità del settore e soluzioni individuate 135

1. Box di sintesi

1.1 Quadro nazionale e strumenti legislativi

Realtà attuale: la legge 10 novembre 2021, n. 175, recante "*Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani*", nonché il Piano Nazionale Malattie Rare 2023 – 2026 e il documento di riordino della rete nazionale malattie rare, approvati con Accordo in Conferenza Stato-Regioni il 24 maggio 2023, richiamano il tema della transizione dall'età pediatrica all'età adulta quale elemento essenziale del percorso assistenziale delle persone con malattia rara.

Criticità: assenza di programmi nazionali per la transizione.

Proposta di soluzioni:

- assumere come modello di buona pratica l'esperienza innovativa avviata dalla Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS che articola il processo di transizione in tre differenti categorie (paziente competente, disabile longevo e "bambino maggiorenne") caratterizzate da bisogni assistenziali e gestionali specifici. Il modello si fonda inoltre su un'alleanza strategica tra pediatra e geriatra finalizzata a garantire la continuità assistenziale delle persone con malattia rara associate a disabilità intellettiva e ad elevata complessità clinico-organizzativa.

1.2 Criticità relative alla fase della transizione

Realtà attuale: il sistema assistenziale italiano per le malattie rare rimane tuttora fortemente orientato alla presa in carico pediatrica. Il passaggio all'età adulta avviene frequentemente in modo frammentato e disomogeneo, in assenza di protocolli condivisi, percorsi formalizzati o figure di raccordo tra i servizi pediatrici e quelli dedicati all'adulto.

Criticità: assenza di programmi nazionali per garantire la continuità assistenziale sia nella transizione dall'età pediatrica a quella adulta, sia nel successivo passaggio dall'età adulta a quella geriatrica, nei diversi setting assistenziali.

Proposta di soluzioni:

- sviluppare modelli strutturati di transizione assistenziale, fondati su pianificazione anticipata, integrazione tra servizi, formazione specifica dei professionisti sanitari e coinvolgimento attivo delle persone con malattia rara e delle loro famiglie, garantendo continuità nella presa in carico specialistica e nel passaggio dal Pediatra di Libera Scelta al Medico di Medicina Generale;
- considerare il ruolo strategico della Medicina del territorio, quale elemento chiave nel processo di Transizione dall'età pediatrica all'età adulta, analizzando eventuali criticità al fine di segnalarle tempestivamente al Centro di Riferimento Malattie Rare;
- garantire il trasferimento strutturato delle informazioni cliniche del paziente, tra i Centri di Riferimento e la medicina del territorio;
- prevedere incontri, in presenza o da remoto, tra i professionisti dell'area pediatrica e quelli della medicina dell'adulto, insieme a Pediatri di Libera Scelta e Medici di Medicina Generale;
- dedicare le attività della sezione neocostituita del Comitato nazionale per le malattie rare 2026 – 2029 alla definizione e all'attuazione di un Programma Nazionale per la Transizione dall'età pediatrica a quella adulta e da quella adulta a quella geriatrica da inserire nel nuovo Piano nazionale per le malattie rare 2027- 2030 e finalizzato alla costruzione di percorsi multidisciplinari condivisi tra ospedale, territorio e paziente, in grado di assicurare continuità assistenziale e sostegno ai progetti di vita indipendente;
- definire modelli organizzativi nei Centri di Riferimento che garantiscano un percorso strutturato nella transizione dall'età pediatrica all'età adulta e dall'età adulta a quella geriatrica;
- ottimizzare il processo di individuazione dei Centri di Riferimento impegnati nel percorso di transizione dall'età pediatrica all'età adulta e dall'età adulta a quella geriatrica;
- mappare le buone pratiche esistenti relative al processo della transizione realizzate all'interno dei nodi della Rete Nazionale Malattie Rare;
- promuovere percorsi personalizzati orientati all'acquisizione progressiva di consapevolezza e autonomia da parte della per-

sona con malattia rara, favorendo l'aderenza terapeutica e la continuità del percorso di cura. Nei giovani, tali percorsi, potrebbero avvenire attraverso:

- la promozione della conoscenza della malattia rara mediante modalità comunicative efficaci, adeguate e rispettose delle caratteristiche intellettive, psicologiche e socioculturali della persona;
- l'informazione sul rischio riproduttivo e sulle implicazioni genetiche della patologia, attraverso percorsi di consulenza genetica;
- la verifica della corretta comprensione delle informazioni fornite, al fine di favorire una partecipazione consapevole al percorso di cura;
- la possibilità di accedere e partecipare a studi di ricerca e studi clinici relativi a farmaci, dispositivi e nuove opzioni terapeutiche;
- la conoscenza dei diritti, delle tutele e delle misure di supporto garantite alle persone con malattia rara;
- il coinvolgimento in attività di sostegno tra pari, associazioni di pazienti e organizzazioni del Terzo Settore;
- il riconoscimento dell'autonomia decisionale del giovane rispetto all'eventuale coinvolgimento delle figure genitoriali nel percorso assistenziale;
- la costruzione progressiva di un rapporto di fiducia e continuità con i servizi dedicati all'età adulta.

1.3 Iniziative e benefici per i pazienti

- individuare un "coordinatore della transizione" quale figura di riferimento del percorso, con funzioni di raccordo tra i professionisti dell'area pediatrica, dell'area adulta e geriatrica che assumeranno la presa in carico del paziente;
- garantire il trasferimento strutturato delle informazioni cliniche dal Centro di Riferimento pediatrico all'équipe sanitaria dell'adulto e da quest'ultima all'equipe sanitaria geriatrica, mediante una relazione dettagliata contenente il quadro clinico, le caratteristiche psico-neuro-comportamentali, il contesto familiare e socioculturale, i punti di forza e di fragilità della persona, nonché le aspettative e gli obiettivi di vita del giovane;
- promuovere l'utilizzo della telemedicina quale strumento di supporto alla continuità assistenziale, favorendo la collaborazione tra professionisti sanitari e la comunicazione con il paziente nel rispetto delle specifiche condizioni cliniche e personali.

2. Premessa

In Italia, secondo i dati del Registro Nazionale Malattie Rare, la sopravvivenza in età adulta delle persone affette da malattie rare a esordio pediatrico o neonatale rappresenta oggi una realtà consolidata, rendendo sempre più necessario il coinvolgimento strutturato della medicina dell'adulto nei percorsi di presa in carico.
Negli ultimi decenni, i progressi diagnostici e terapeutici hanno profondamente modificato la gestione clinica, la qualità e l'aspettativa di vita delle persone con malattia rara, determinando un progressivo aumento della prevalenza di tali patologie nell'età adulta e, conseguentemente, una crescente esigenza di sviluppare percorsi di *Transitional Care* (TC), intesa come "un processo programmato e finalizzato di transizione da un sistema di cure centrato sul bambino a un sistema orientato all'adulto[1]".

La transizione dall'età pediatrica all'età adulta e da quella adulta a geriatrica costituisce un momento particolarmente delicato e complesso, caratterizzato da profondi cambiamenti che riguardano la persona, la famiglia, l'evoluzione clinica della patologia, la trasformazione dei bisogni assistenziali, i contesti di vita e di cura, nonché le competenze e le modalità operative dei professionisti sanitari e sociosanitari coinvolti.

Ciascuna fase del percorso di transizione presenta criticità specifiche. Tra i principali ostacoli si evidenziano la difficoltà, da parte dei servizi dell'adulto, nella gestione multisistemica e interdisciplinare delle patologie croniche rare e la discontinuità tra l'approccio clinico olistico tipico dell'età pediatrica e quello maggiormente specialistico dell'assistenza all'adulto.
Per garantire continuità assistenziale e appropriatezza della presa in carico lungo tutto l'arco della vita della persona con malattia rara, risulta pertanto necessario promuovere un efficace coordinamento tra settori assistenziali tradizionalmente separati, chiamati oggi a confrontarsi con l'elevata eterogeneità delle malattie rare e con la frequente coesistenza, nel medesimo paziente, di malattia rara, disabilità e condizioni di elevata complessità clinico - assistenziale.

3. Contesto europeo e internazionale: atti e norme che disciplinano il settore

Le ERN rappresentano una delle principali espressioni della cooperazione sanitaria europea nel campo delle malattie rare. Attraverso la collaborazione tra i Centri Clinici di Eccellenza accreditati dai Ministeri della salute dei 27 Paesi dell'Unione Europea, oltre all'Ucraina, e il coinvolgimento delle associazioni di pazienti, le ERN promuovono attività finalizzate al miglioramento della diagnosi, della presa in carico, del management clinico e delle opzioni terapeutiche per le persone con malattia rara.

1 (Society for Adolescent Medicine) (https://www.malattierare.eu/download/2019_3/MR_3_2019.pdf)

Tra le principali sfide delle ERN, all'interno di un contesto europeo caratterizzato da sistemi sanitari nazionali differenti, rientrano la definizione di linee guida condivise, la promozione di programmi strutturati di transizione assistenziale e il rafforzamento dell'integrazione con i sistemi sanitari dei singoli Stati membri.

Le 24 ERN hanno istituito sei Gruppi di lavoro ufficiali dedicati alle attività trasversali di interesse comune per tutte le reti, quali:

- *Ethical Legal Social Issues* (ELSI), dedicato agli aspetti etici, legali e sociali;
- *Knowledge Generation,* relativo alle attività di formazione, training ed education;
- *Management,* focalizzato sulla gestione condivisa delle reti*;*
- *Monitoring,* dedicato al monitoraggio delle ERN e degli Healthcare Providers (HCPs) che ne fanno parte;
- *Evaluation,* finalizzato alla valutazione delle ERN e degli HCPs;
- *Transition*, specificamente dedicato agli aspetti legati alla transizione dall'età pediatrica a quella adulta e da quella adulta a quella geriatrica.

A ciascun Gruppo di lavoro partecipano rappresentanti designati dalle singole ERN. I gruppi si riuniscono periodicamente per predisporre documenti di indirizzo e strumenti operativi destinati a orientare le attività delle reti, anche in considerazione della presenza di rappresentanti della *Directorate-General for Health and Food Safety* (DG SANTE).

4. Contesto italiano: atti e norme che disciplinano il settore

Il tema della transizione dall'età pediatrica a quella adulta trova un primo riconoscimento normativo nella Legge 10 novembre 2021, n. 175, recante "Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani".

In particolare, l'articolo 4, comma 1, dedicato al "Piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato e livelli essenziali di assistenza per le malattie rare", attribuisce ai Centri di Riferimento (individuati ai sensi del regolamento di cui al decreto del Ministro della sanità 18 maggio 2001, n. 279) il compito di definire il Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale Personalizzato, comprensivo dei trattamenti e dei monitoraggi necessari alla persona con malattia rara, garantendo altresì un percorso strutturato di transizione dall'età pediatrica all'età adulta.

Tale funzione viene ulteriormente ribadita nel documento di Riordino della rete nazionale malattie rare, approvato il 24 maggio 2023 nell'ambito dell'Accordo in Conferenza Stato-Regioni (Rep. Atti n. 121/CSR) relativo al Piano nazionale malattie rare 2023–2026 che individua nei Centri di Riferimento gli attori principali deputati alla programmazione e alla gestione dei percorsi di transizione assistenziale.

5. Piano nazionale malattie rare 2023 - 2026

Il Piano affronta il tema della transizione principalmente nei capitoli dedicati ai "Percorsi assistenziali" e alla "Ricerca".
Il documento prevede che i Centri di riferimento dispongano, preferibilmente, sia di una componente pediatrica sia di una componente dedicata all'assistenza dell'adulto. Nel caso degli ospedali pediatrici, viene raccomandata la stipula di accordi o convenzioni con strutture dell'adulto al fine di garantire un adeguato percorso di transizione degli adolescenti con malattia rara verso servizi specialistici dedicati all'età adulta.
Nell'ambito della ricerca, il Piano promuove inoltre lo sviluppo di progetti organizzativi dedicati alla transizione dall'età pediatrica a quella adulta. Tra gli indicatori previsti figura il numero di progetti a supporto della transizione e/o di Centri dotati di Unità Operative dedicate alle diverse fasce d'età.

Per quanto concerne i percorsi assistenziali, il Piano individua due obiettivi prioritari:

- nella sezione "Dal punto di vista della persona con malattia rara", al punto 4, viene evidenziata la necessità di "accompagnare la transizione delle cure dall'età pediatrica all'età adulta";
- nella sezione "Dal punto di vista della Rete Nazionale e dei suoi nodi", al punto 13, viene sottolineata l'importanza di "definire con chiarezza i rispettivi compiti e la tempistica delle azioni di tutti gli attori della Rete Nazionale Malattie Rare, abbattendo ostacoli amministrativi, interpretativi e organizzativi che ostacolano o rendono frammentato il passaggio tra differenti setting assistenziali".

Nell'ambito della ricerca, il Piano pone inoltre particolare attenzione a:

- incentivare la partecipazione attiva dei pazienti nella programmazione dei progetti di ricerca con finalità terapeutiche;
- promuovere progetti di ricerca che coinvolgano direttamente i pazienti, attraverso l'utilizzo di strumenti di valutazione quali i Patient Reported Outcome Measures (PROMs) e i Patient Reported Experience Measures (PREMs).

6. Criticità del settore e soluzioni individuate

Criticità: assenza di programmi per la transizione
Nonostante il crescente riconoscimento del tema, il sistema assistenziale italiano continua a presentare significative criticità nella gestione della transizione dall'età pediatrica a quella adulta. I percorsi risultano spesso frammentati, privi di protocolli condivisi e di figure di raccordo tra i servizi pediatrici e quelli dell'adulto.

Attualmente, nella fase della transizione non esiste ancora una efficace "staffetta assistenziale" tra i Pediatri di Libera Scelta e i Medici di Medicina Generale. Frequentemente sono i genitori a fungere da raccordo e fornire

ai Medici di Medicina Generale tutte le informazioni cliniche, terapeutiche e assistenziali del proprio figlio.
A livello europeo, un questionario promosso nel 2017 da EURORDIS su oltre 3.000 pazienti[2] ha evidenziato che il 60% dei giovani con malattia rara non ha beneficiato di un programma strutturato di transizione e che, nel 40% dei casi, si sono verificate interruzioni significative nella continuità dell'assistenza specialistica.

Proposte di miglioramento:
elaborazione di modelli strutturati di transizione assistenziale
Si evidenzia la necessità di garantire la continuità assistenziale specialistica e il passaggio della presa in carico dal Pediatra di Libera Scelta al Medico di Medicina Generale.
Il progetto europeo Rare 2030[3] raccomanda infatti l'adozione di modelli di presa in carico *life-course*, estesi anche alla fase geriatrica, oggi ancora poco considerata nei percorsi delle malattie rare, a dispetto del progressivo invecchiamento della popolazione interessata.
Alla luce di queste evidenze, è auspicabile in Italia lo sviluppo di modelli strutturati di transizione assistenziale fondati su pianificazione anticipata, condivisione tra servizi, formazione dei professionisti e coinvolgimento attivo delle persone con malattia rara e delle loro famiglie, nonché la costruzione di un processo adeguato e sostenibile per il malato raro e la sua famiglia in relazione a: età, stato di sviluppo del giovane raro, capacità cognitive, eventuale disabilità intellettiva, caratteristiche psicologiche, condizioni sociali personali e familiari, responsabilità di assistenza relativa all'evoluzione della malattia e al contesto familiare, esigenze di comunicazione.

Proposte di miglioramento: programma per la transizione
L'istituzione di un Programma Nazionale per la Transizione dall'età pediatrica a quella adulta e da quella adulta a quella geriatrica potrebbe rappresentare uno strumento strategico per garantire continuità assistenziale, integrazione dei servizi e sostegno ai progetti di vita indipendente delle persone con malattia rara.

A tal fine, si richiama la nuova sezione istituita all'interno del Comitato nazionale per le malattie rare 2026 – 2029 dedicata specificatamente al tema che, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e con il Centro Nazionale Malattie Rare, avrà il compito di:
- identificare i principali bisogni assistenziali nelle diverse fasi della vita;
- raccogliere e sistematizzare le buone pratiche esistenti;
- elaborare linee strategiche e azioni operative a livello regionale, nazionale ed europeo.

Tra le esperienze maggiormente significative si segnala il modello di transizione sviluppato dalla Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, nato dalla collaborazione tra il Centro Malattie Rare della UOC di Pediatria e l'Unità di Continuità Assistenziale Geriatrica, successivamente evolutosi in una collaborazione strutturata con l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù.
L'analisi di tale esperienza potrebbe costituire un utile riferimento per la definizione di un modello nazionale di continuità assistenziale nel setting ospedaliero.

In quest'ottica, risulta inoltre strategico promuovere l'implementazione e l'interoperabilità degli strumenti digitali, quali la cartella clinica informatizzata e il Fascicolo sanitario elettronico.

Sarebbe quindi opportuno parlare di "continuità di cura", invece che di "transizione", valorizzando la compartecipazione dei diversi professionisti coinvolti, compresi gli specialisti della salute mentale e della neurologia.
L'adolescenza rappresenta infatti una fase particolarmente delicata, durante la quale il rischio di abbandono terapeutico e di interruzione dei percorsi di cura può aumentare significativamente. Per questo motivo è fondamentale favorire una collaborazione stabile tra specialisti, professionisti territoriali, psicologi, neuropsichiatri e psichiatri.

A tal fine, sarebbe necessario disporre di risorse umane adeguatamente formate per garantire una transizione tra centri pediatrici e quelli adulti. Il processo dovrebbe essere avviato nella fase adolescenziale, prima del raggiungimento della maggiore età, e dovrebbe essere strutturato come un percorso collaborativo anche per garantire la continuità dell'aderenza da parte del giovane al percorso di cura ed evitare l'abbandono.

È auspicabile che in questo percorso sia incluso uno psicologo che agisca anche da supporto per la famiglia, chiamata ad adeguarsi all'evoluzione personale del ragazzo e della sua condizione, in modo da sostenere anche il processo di costruzione dell'autonomia decisionale.

I giovani rari con disabilità intellettiva rappresentano un'ulteriore sfida per la transizione non avendo una piena autonomia e necessitando, a seconda della gravità, di un percorso di presa in carico adeguato. Stesse necessità di garanzia di percorsi di presa in carico adeguati sono relative all'organizzazione dei servizi assistenziali per i giovani, la cui malattia rara impedisce un'adeguata crescita e maturazione fisica.

Proposte di miglioramento:
costruire il percorso personale verso una adeguata autonomia
È opportuno prevedere metodologie e strumenti che consentano ai giovani rari di partecipare attivamente ai processi decisionali che li riguardano, al pari delle loro famiglie.
Prevedere altresì percorsi metodologici finalizzati alla condivisione delle informazioni di salute dei giovani rari con disabilità intellettiva, neuromotoria e sensoriale, prima del raggiungimento della maggiore età anagrafica

2 Courbier S. with the collaboration of Berjonneau E., Juggling care and daily life: the balancing act of the rare disease community. EURORDIS - Rare Diseases Europe. May 2017. https://doi.org/10.70790/gjrs4859
3 https://www.rare2030.eu/; https://download2.eurordis.org/rare2030/Rare2030_recommendations.pdf

e successivamente, affinché il genitore o il tutore sia aggiornato sulla loro salute, senza lederne alcun diritto.
La partecipazione attiva dei giovani rari ai processi decisionali rappresenta uno strumento importante volto ad accrescere la consapevolezza del loro stato di salute. Ne sono un esempio rilevante gli *Young Persons Advisory Groups (YPAGs*), gruppi di giovani (con e senza malattie rare) coinvolti in attività consultive e decisionali sui temi della salute, della ricerca e dell'organizzazione dei servizi sanitari.
In Italia, un'esperienza significativa è rappresentata dal TEDDY KIDS Network[4], attivo dal 2017 e oggi considerato un modello operativo di coinvolgimento giovanile nei processi decisionali in ambito sanitario e della ricerca. Inoltre, TEDDY KIDS Network è responsabile della formazione dei giovani rari in progetti europei di rilievo quali: *European Rare Disease Research Alliance*[5]*, European Forum for Good Clinical Practice*[6] e *OrphaDev4kids*[7].

Proposte di miglioramento:
educazione ai diritti legati alla salute dei giovani rari

Sarebbe importante prevedere percorsi di formazione e di educazione, rivolti ai giovani rari e non, sul loro diritto alla salute, sugli studi clinici e genetici ai quali potrebbero partecipare e allo sviluppo di dispositivi medici di cui potrebbero usufruire.
Tali percorsi, necessariamente adattati e rivisti, potrebbero essere anche organizzati come percorsi formativi e/o di aggiornamento per i professionisti legati all'ambito socio - sanitario.
In questo ambito, il TEDDY KIDS Network potrebbe rappresentare una risorsa strategica, grazie alle competenze e agli strumenti educativi già sperimentati in diversi contesti europei, coinvolgendo i propri tutor e formatori. Attraverso il confronto e lo scambio tra pari è possibile sviluppare modalità comunicative efficaci e maggiormente adeguate ai bisogni dei giovani, con e senza malattia rara, favorendone il coinvolgimento attivo nei percorsi di salute e partecipazione. Inoltre, l'interazione tra i giovani e i professionisti qualificati che supporterebbero tali gruppi di lavoro potrebbe portare allo sviluppo di competenze, consapevolezza e senso critico, fondamentali per riconoscere e utilizzare fonti informative affidabili e scientificamente validate.

Proposte di miglioramento: ottimizzare i percorsi assistenziali integrati della persona adulta con malattia rara

Occorre infine considerare che molte persone adulte con malattia rara e disabilità intellettiva vivono all'interno di nuclei familiari caratterizzati dalla presenza di genitori anziani e fragili.
In tali situazioni, risulta fondamentale ottimizzare i percorsi assistenziali integrati in cui il geriatra possa contribuire alla presa in carico non soltanto della persona con malattia rara, ma dell'intero contesto familiare, garantendo supporto clinico, assistenziale e sociale lungo tutto il ciclo di vita.

4 https://www.teddynetwork.net
5 ERDERA; https://erdera.org/
6 EFGCP; https://efgcp.eu/
7 https://eptri.eu/orpha-dev-4kids/

Proposte per l'Europa

Carta di Roma delle Malattie Rare

Proposta per l'Europa

I membri del primo Summit nazionale riunitosi a Roma propongono agli Stati dell'Unione Europea (UE) di convergere verso una visione del settore delle malattie rare unitaria e strategica e di promuovere l'organizzazione degli Stati generali europei al fine di porre le basi per l'elaborazione di un piano europeo di azioni per le malattie rare.

L'obiettivo finale da perseguire nel piano sarà quello di garantire alle persone con malattia rara in Europa un accesso uniforme alle prestazioni sanitarie, indipendentemente dallo Stato di residenza.

In questa direzione, il Summit italiano chiede a tutti gli Stati membri dell'Unione Europea di valutare le seguenti proposte, emerse nel corso dei lavori svolti nell'ambito degli otto tavoli tecnici.

Tavolo 1	Coordinamento e governance	143
Tavolo 2	Diagnosi: innovazione e priorità per la salute pubblica	144
Tavolo 3	Ricerca, terapie e investimenti	145
Tavolo 4	Trattamenti: accesso equo alle terapie	146
Tavolo 5	Privacy e dati: leve strategiche per cura e ricerca	147
Tavolo 6	Formazione	148
Tavolo 7	Presa in carico	149
Tavolo 8	Transizione: continuità di cura lungo tutto l'arco della vita	150

Tavolo 1
Coordinamento e governance

- Istituire organismi di indirizzo e di coordinamento delle attività relative al settore delle malattie rare in ogni Paese membro dell'UE, che perseguano i medesimi obiettivi di salute pubblica e che siano dotati di strutture tali da potersi interfacciare agevolmente tra di loro così da rendere più efficaci ed efficienti tutte le azioni realizzate a beneficio delle persone con malattia rara in Europa.

- Contribuire allo sviluppo delle *European Reference Networks* (ERN) quali infrastrutture strategiche per la ricerca e l'assistenza in favore delle persone con malattia rara rafforzando le misure volte a garantirne la sostenibilità.

Tavolo 2
Diagnosi

- Considerare lo screening neonatale esteso e la diagnosi precoce come azioni di salute pubblica prioritarie ed efficaci in Europa, per la tutela di tutti i cittadini dell'Unione e delle generazioni future.

- Promuovere la cultura del sospetto diagnostico, sul modello del progetto italiano "Argo" che, identificando 22 indicatori clinici e operativi quali campanelli di allarme o *red flags*, permette ai medici di medicina generale, ai pediatri di libera scelta e ai medici di emergenza di individuare tempestivamente i segnali di una possibile malattia rara.

- Promuovere in tutti gli Stati membri la realizzazione di un programma europeo per le "malattie rare senza diagnosi", sulla base delle esperienze e competenze italiane e internazionali e sulla base di quanto evidenziato nel Piano nazionale delle malattie rare italiano, che garantisca la condivisione di informazioni e di dati tra i centri clinici dedicati alla diagnosi precisa e alla presa in carico delle persone senza diagnosi.

Tavolo 3
Ricerca, terapie e investimenti

- Istituire un sistema europeo coordinato per la mappatura e il monitoraggio dei progetti di ricerca sulle malattie rare e ultra-rare, basato su infrastrutture condivise e modulabile in relazione alle esigenze dei singoli Stati membri.

- Concertare un rafforzamento dell'efficacia delle infrastrutture e delle iniziative europee, favorendo una maggiore integrazione delle attività di monitoraggio della ricerca e delle sperimentazioni cliniche sulle malattie rare, nonché il coordinamento della ricerca traslazionale e preclinica, delle biobanche e della raccolta interoperabile di dati clinici, genomici, epidemiologici e *real-world* e delle attività di *proof of concept*. Tali azioni dovranno svilupparsi secondo una logica *hub & spoke*, garantendo la partecipazione attiva dei pazienti e valorizzando, al contempo, il modello italiano di collaborazione tra gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCSS), le reti ERN, il Registro nazionale delle malattie rare e i Registri Regionali.

- Favorire una stabile collaborazione pubblico-privato attraverso fondi strutturali dedicati alla ricerca traslazionale e preclinica, superando la frammentazione progettuale e rafforzando la capacità di trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica clinica.

Tavolo 4
Trattamenti per le malattie rare

- Prevedere nella normativa europea una definizione chiara di malattie ultra-rare che consenta di creare percorsi regolatori e incentivi specifici. Tale definizione normativa è essenziale per definire modelli di ricerca, sviluppo, commercializzazione e accesso dedicati, trattamenti per le malattie rare.

- Istituire un meccanismo di appalto congiunto (*joint procurement*) a livello europeo per migliorare l'approvvigionamento e l'accesso a terapie complesse ad alto costo per le malattie ultra-rare che implementi e ottimizzi la recente proposta di regolamento sul rafforzamento della disponibilità e della sicurezza dei medicinali critici e dei prodotti medici di interesse comune (*Critical Medicines Act*). Il meccanismo di appalto proposto potrebbe contribuire a ridurre gli oneri sia per gli sviluppatori sia per i Paesi membri dell'Unione, rendendo sostenibile l'accesso al mercato europeo, semplificando l'accesso dei pazienti ai centri autorizzati nei diversi paesi e ottimizzando così la gestione post-marketing di queste complesse terapie.

- Definire criteri chiari per riconoscere i medicinali critici per malattie rare e dare priorità al contrasto delle carenze e alla vulnerabilità della loro catena produttiva, rafforzandone la produzione in Europa per prevenire carenze o indisponibilità in setting assistenziali che normalmente non

Tavolo 5
Privacy e condivisione dei dati

- Facilitare la condivisione dei dati genomici e sanitari tra le reti di riferimento per le malattie rare di tutti i Paesi membri dell'UE al fine di implementare e supportare la ricerca, gli studi clinici e l'innovazione sulle malattie rare e ultra-rare, attraverso la realizzazione e il consolidamento del sistema d'interconnessione e d'interoperabilità dei sistemi informativi nazionali con standard e criteri uniformi a livello europeo promuovendo così l'applicazione dei principi FAIR (*Findable, Accessible, Interoperable, Reusable*).

Tavolo 6
Formazione

- Promuovere in Europa la cultura del "*rare disease mindset*" tra professionisti sanitari e sociosanitari, studenti e operatori dei sistemi sanitari per ridurre i tempi di diagnosi, per migliorare la qualità di vita delle persone con malattia rara e per valorizzare una gestione trasversale e multidisciplinare delle malattie rare.

- Rafforzare il coordinamento tra Paesi membri dell'Unione europea in materia di formazione e informazione rendendolo stabile e strutturato tra le singole reti nazionali dedicate alle malattie rare, al fine di condividerne la programmazione e la pianificazione, anche in collaborazione con le reti ERN e garantendone la diffusione capillare.

- Armonizzare gli standard formativi in materia di malattie rare e ultra-rare tra gli Stati membri e ampliare l'accesso alle opportunità di apprendimento per i professionisti, le persone con malattia rara, i familiari e i caregiver.

Tavolo 7
Presa in carico

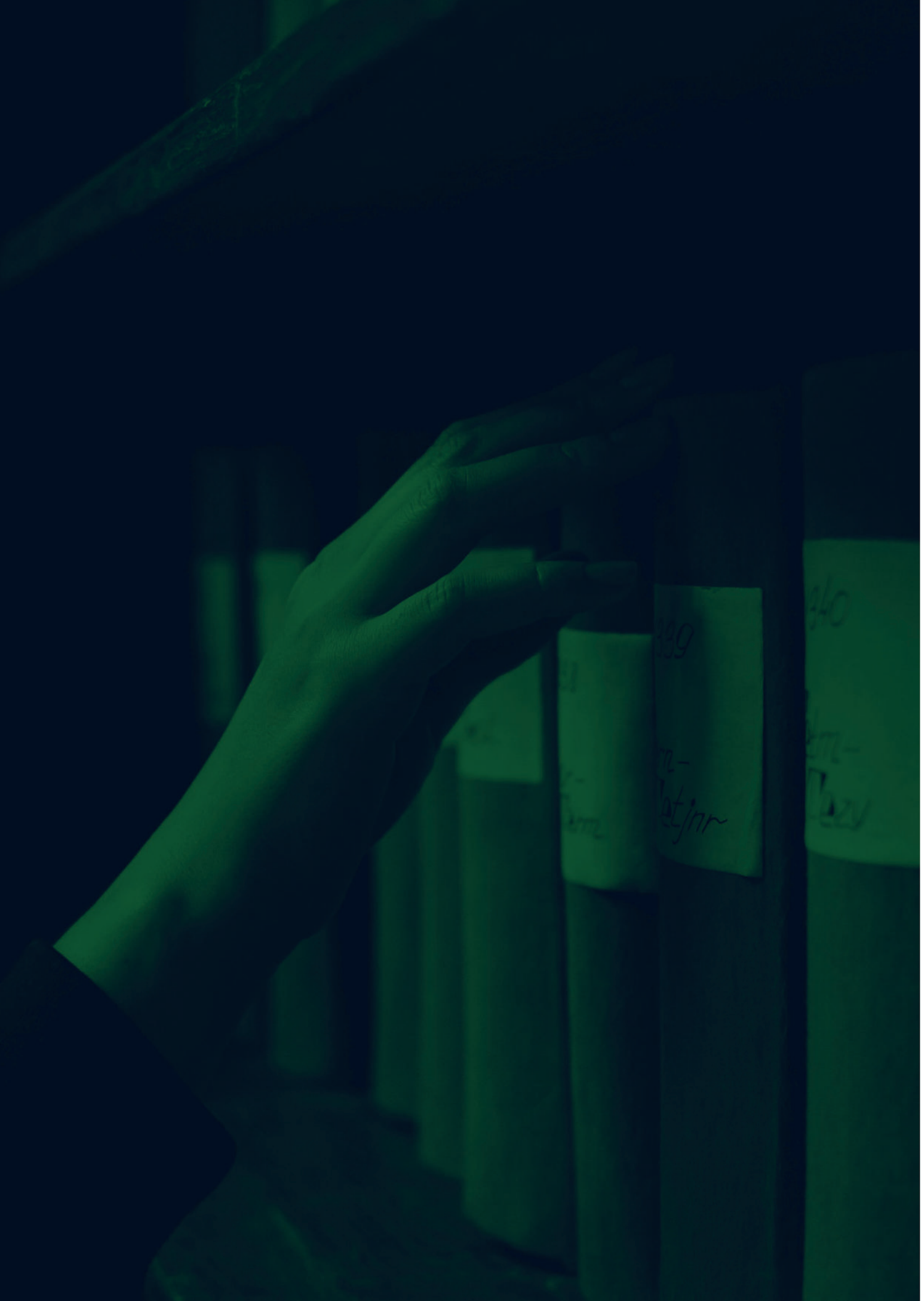
- Promuovere la condivisione, l'archiviazione e la sicurezza dei dati clinici delle persone con malattia rara all'interno delle reti ERN e tra di esse, garantendo il rispetto della privacy. Allo scopo, valutino i Paesi membri dell'Unione europea di sviluppare ulteriormente il sistema *Clinical Patient Management System 2.0* (CPMS 2.0) utile alla diagnosi e al trattamento di patologie rare o complesse a bassa prevalenza. Il CPMS 2.0, infatti, incrementa e migliora le possibilità di collaborazione tra professionisti sanitari europei e la condivisione dei dati in sicurezza, facilita consulti tra specialisti e aiuta a ottenere diagnosi più rapide e accurate aumentando anche la percentuale di diagnosi effettuate rispetto alle persone con malattia rara non ancora diagnosticata. In tale direzione, eventualmente, occorrerebbe supportare iniziative europee di sensibilizzazione all'utilizzo del CPMS 2.0 per tutti i professionisti sanitari del settore delle malattie rare al fine di incrementarne costantemente l'impiego.

Tavolo 8
Transizione dall'età pediatrica ad adulta e da adulta a geriatrica

- Sviluppare percorsi strutturati di transizione delle persone con malattia rara sia dall'età pediatrica all'età adulta che verso l'età geriatrica, tenendo conto delle particolari implicazioni che il fenomeno dell'invecchiamento può assumere nelle persone con malattia rara.

- Valutare modelli innovativi di transizione assistenziale già sviluppati con successo e potenzialmente scalabili nel contesto europeo come ad esempio, in Italia, il modello assistenziale innovativo avviato dalla Fondazione Policlinico universitario "A. Gemelli", IRCCS di Roma che, avvalendosi della telemedicina, pone al centro l'alleanza strategica pediatra-geriatra, necessaria a garantire la continuità assistenziale nella fase della transizione dei giovani con malattie rare, con disabilità intellettive e complessità. Tale modello assistenziale si rivolge a:

  a. persone con malattia rara senza coinvolgimento intellettivo: volto a favorire la consapevolezza della loro condizione e la conquista di un'adeguata autonomia (Adulto Competente) tramite l'utilizzo di questionari di valutazione per comprendere il livello di consapevolezza raggiunto dal paziente nella fase della transizione. Il processo di costruzione dell'indipendenza dovrebbe essere uno degli obiettivi del pediatra/specialista e dovrebbe essere avviato all'inizio dell'adolescenza.
  b. persone con malattia rara con coinvolgimento intellettivo e crescita fisica: volto a coinvolgere i geriatri a prendersi cura di pazienti cronici, disabili, in terapia polifarmacologica e in condizione di fragilità (*Adulto Disabile*) e a dare supporto ai genitori anziani (co-care del paziente e dei caregiver).
  c. persone con malattia rara con coinvolgimento intellettivo e blocco della crescita palesatosi durante la maturazione puberale: persone che rimangono, di fatto, sul piano fisico e assistenziale assimilabili a bambini (*Bambino Maggiorenne*) per i quali è necessario continuare l'assistenza in un setting pediatrico, ma con la supervisione e la consulenza della medicina dell'adulto.



Indice degli Autori

Carta di Roma delle Malattie Rare

Dott. **Filippo Anelli** (9)
Dott.ssa **Giuseppina Annichiarico** (49)
Dott. **Giuseppe Baschirotto** (26)
Dott.ssa **Serena Battilomo** (1)
Dott.ssa **Simona Bellagambi** (5-14-42)
Dott. **Stefano Benvenuti** (23)
Coordinatore Dott. **Walter Bergamaschi** (1)
1 Lgt. **Camillo Borzacchiello** (31)
Dott.ssa **Maria Adelaide Bottaro** (15)
Dott.ssa **Maria Rosaria Campitiello** (1)
Dott. **Marcello Cattani** (15)
Dott.ssa **Patrizia Ceccarani** (50)
Coordinatore Dott. **Giuseppe Celotto** (1)
Dott.ssa **Marina Cesari** (51)
Dott.ssa **Ilaria Ciancaleoni Bartoli** (12)
Dott.ssa **Giusi Condorelli** (1)
Dott. **Serafino Corti** (45)
Dott. **Enrico Costa** (30-20)
Dott. **Domenico Coviello** (18)
Dott.ssa **Erica Daina** (48)
Dott.ssa **Barbara D'Alessio** (5)
Dott. **Alfredo d'Ari** (1)
Dott. **Antonio D'Avino** (10)
Dott.ssa **Marta De Santis** (8-2)
Dott. **Carlo Dionisi Vici** (17)
Prof.ssa **Paola Facchin** (3-33)
Dott. **Fabio Faltoni** (39)
Dott. **Roberto Fancellu** (19)
Dott.ssa **Maria Grazia Felisi** (57)
Prof.ssa **Milena Fini** (28)
Dott. **Fabrizio Forini** (37)
Prof. **Paolo Gasparini** (11)
Avv. **Odile Grieco** (41)
Dott.ssa **Gabriella Guasticchi** (1)
Dott.ssa **Lucia Guidotti** (1)
Dott. **Stefano Gustincich** (16)
Coordinatore Dott. **Achille Iachino** (1)
Dott. **Sergio Iavicoli** (1)
Dott.ssa **Tommasina Iorno** (14)
Dott.ssa **Maria Grazia Laganà** (1)
Dott. **Roberto Lala** (56)
Coordinatore Dott. **Graziano Lardo** (1)
Prof. **Giuseppe Lauria Pinter** (6)
Coordinatore Dott. **Giovanni Leonardi** (1)
Prof. **Giuseppe Limongelli** (34-44)
Prof. **Francesco Macrì** (32)
Dott. **Armando Magrelli** (20)

Dott.ssa **Mariella Mainolfi** (1)
Dott. **Andrea Mandelli** (29)
Dott. **Marco Marchetti** (38)
Dott.ssa **Rosanna Mariniello** (1)
Dott. **Federico Maspes** (13)
Prof. **Pietro Luigi Mauri** (21)
Prof.ssa **Monica Mazzucato** (33)
Dott. **Francesco Saverio Mennini** (1)
Dott.ssa **Luisa Minghetti** (2)
Dott.ssa **Anna Mondino** (24)
Dott. **Luigi Montuori** (40)
Col. Dott. **Arcangelo Moro** (31)
Prof.ssa **Marta Mosca** (47)
Coordinatore Dott. **Alessio Nardini** (1)
Dott. **Riccardo Orioli** (1)
Dott. **Luca Padua** (1)
Ing. **Enea Parimbelli** (42)
Dott.ssa **Eleonora Passeri** (4)
Prof. **Andrea Pession** (58-59)
Dott. **Enrico Piccinini** (15)
Dott. **Gaetano Piccinocchi** (54)
Dott.ssa **Tania Piccione** (53)
Prof. **Giulio Pompilio** (7)
Dott.ssa **Maria Grazia Privitera** (1)
Dott. **Massimiliano Raponi** (17)
Prof. **Angelo Ravelli** (60)
Dott.ssa **Elena Rendina** (46-4)
Coordinatore Dott. **Pierluigi Russo** (20)
Dott.ssa **Elisa Sangiorgi** (35)
Dott. **Luca Sangiorgi** (27-43)
Dott.ssa **Giselda Scalera** (1)
Prof. **Maurizio Scarpa** (27)
Prof.ssa **Maria Luisa Scattoni** (2)
Dott.ssa **Annalisa Scopinaro** (5)
Dott.ssa **Giovanna Scroccaro** (35)
Prof. **Alessandro Sgambato** (22)
Prof. **Marco Silano** (2-8)
Dott. **Roberto Speziale** (52)
Dott.ssa **Sabrina Spina** (24)
Coordinatore Dott.ssa **Cristina Tamburini** (1)
Dott.ssa **Manuela Tamburo De Bella** (38)
Dott. **Federico Tiberio** (25)
Dott.ssa **Paola Torreri** (8-2)
Dott.ssa **Marina Urpis** (1)
Dott.ssa **Cristina Vallotto** (36)
Dott.ssa **Kodra Yllka** (1)
Prof. **Giuseppe Zampino** (55)

Affiliazioni

(1) Ministero della salute
(2) Centro nazionale malattie rare Istituto Superiore di Sanità (ISS)
(3) Commissione salute della Conferenza delle Regioni e delle Province autonome
(4) Comitato Nazionale Malattie Rare (CoNaMaR)
(5) Federazione Italiana Malattie Rare (UNIAMO)
(6) IRCCS Istituto neurologico Carlo Besta
(7) Centro cardiologico Monzino
(8) Istituto Superiore di Sanità
(9) Federazione nazionale Ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri (FNOMCEO)
(10) Federazione italiana medici pediatri (FIMP)
(11) Società italiana di genetica (SIGU)
(12) Alleanza malattie rare
(13) HOPEN Fondazione
(14) Eurordis
(15) Farmindustria
(16) Istituto Italiano di Tecnologia (ITT)
(17) Ospedale pediatrico Bambin Gesù
(18) IRCCS Istituto Giannina Gaslini
(19) Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
(20) Aifa
(21) Consiglio nazionale delle ricerche (CNR)
(22) Università Cattolica del Sacro Cuore
(23) Fondazione Telethon
(24) AIRC
(25) Associazione Charcot-Marie-Tooth ACMT rete
(26) Fondazione Baschirotto
(27) ERN
(28) IRCCS
(29) Federazione degli Ordini dei farmacisti (FOFI)
(30) Comitato per i farmaci orfani (COMP) EMA
(31) Istituto chimico militare farmaceutico di Firenze
(32) Federazione italiana delle associazioni e società scientifiche (FISM)
(33) Tavolo tecnico interregionale malattie rare
(34) Centro coordinamento malattie rare Regione Campania
(35) Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici
(36) AISMME
(37) Associazione Italiana Contract Research Organization (AICRO)
(38) AGENAS
(39) Confindustria dispositivi medici
(40) Garante per la protezione dei dati personali
(41) Garante nazionale per la disabilità
(42) IRCCS “Casimiro Mondino”
(43) Istituto ortopedico Rizzoli
(44) Conferenza dei Rettori delle università italiane (CRUI)
(45) Osservatorio nazionale sulla condizione delle persone con disabilità, Presidenza del Consiglio dei Ministri
(46) Ministero del lavoro
(47) European Reference Networks (ERNs)
(48) Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS
(49) Coordinamento regionale malattie rare della Regione Puglia
(50) Lega del Filo d’Oro
(51) Fondazione Dopo di Noi
(52) ANFFAS Nazionale
(53) Rete cure palliative
(54) Società italiana di medicina generale e delle cure primarie (SIMG)
(55) Federazione italiana delle associazioni e società scientifiche dell’area pediatrica (FIARPED)
(56) Federazione malattie rare infantili (FMRI)
(57) TEDDY Network
(58) Società italiana per lo studio delle malattie metaboliche ereditarie e screening neonatale (SIMMESN)
(59) Università di Bologna
(60) Rete pediatrica IDEA

Ideazione grafica e pubblicazione a cura
della Direzione generale della Comunicazione - Ufficio 2