



“PROGETTO OSSERVATORIO MALATTIE RARE”

Catanzaro, 9 Giugno 2015

**La Rete Nazionale delle Malattie Rare:
Stato dell'arte
PSN Malattie rare e Registro nazionale**

*Agata POLIZZI
Centro Nazionale Malattie Rare
Istituto Superiore di Sanità
Roma*

agataritamaria.polizzi@iss.it

Cosa sono le malattie rare

Malattie a bassa prevalenza

- ✓ Europa 5:10.000
- ✓ Stati Uniti 7.5:10.000

EUROPA → 25-30 milioni di soggetti affetti

ITALIA → 600.000 soggetti affetti

OMS: 6000 - 7000 malattie rare

EU legislation in Regulation (EC) N°141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999

(N1295/1999) on orphan medicinal products



RARITA' e VARIABILITA'



Neurofibromatosi 1:3.000



Sclerosi tuberosa
1:10.000



Atrofia muscolare
spinale 1:20.000



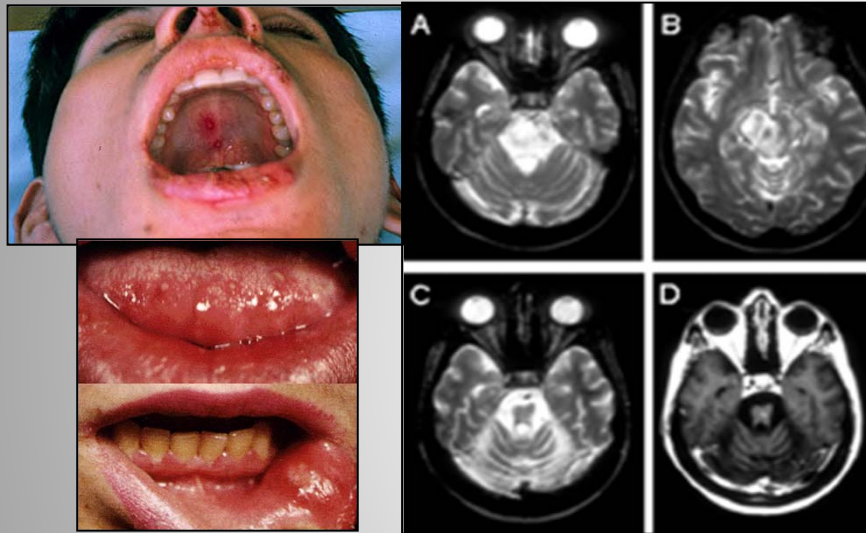
Sindrome miastenica congenita
sporadica



Cutis tricolor 15 casi nella
letteratura scientifica



Variabilità nella rarità



Malattia di Behçet



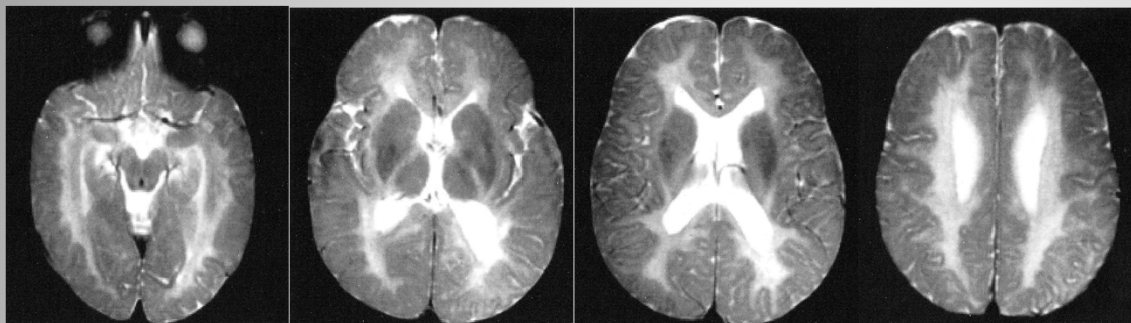
400:100.000



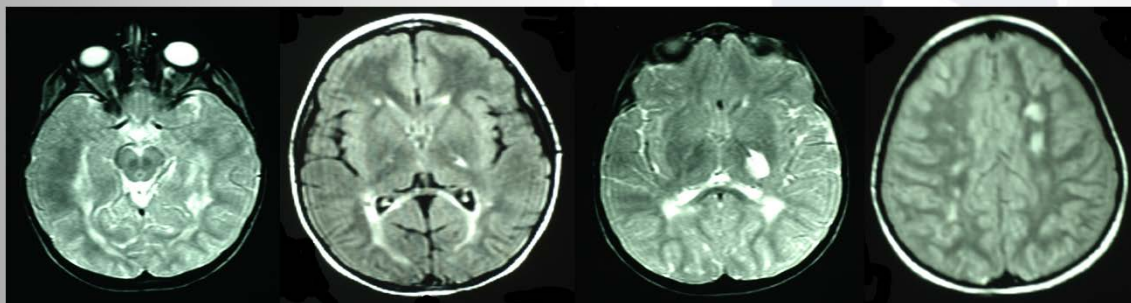
0.3 – 6.4/100.000



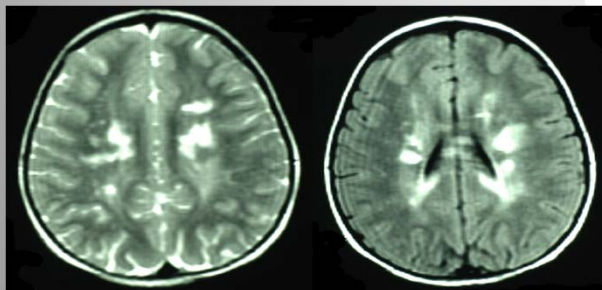
RARITA' in RELAZIONE all'ETA' d'ESORDIO



Esordio a 18 mesi



Esordio a 6 anni



Esordio a 14 anni

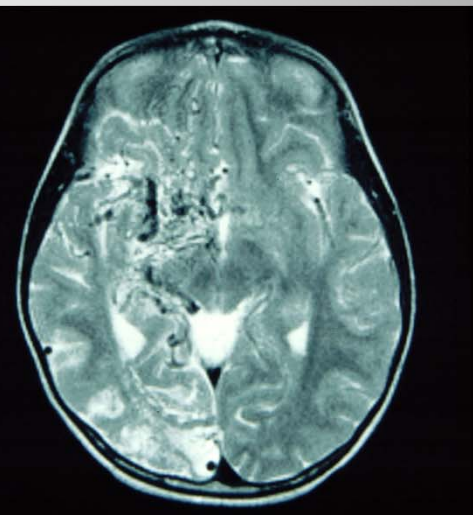
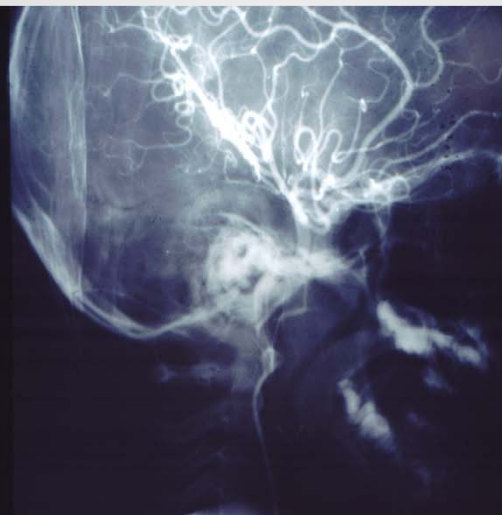
SCLEROSI MULTIPLA in ETA' PEDIATRICA

Prevalenza [1/800 (0.12%)]

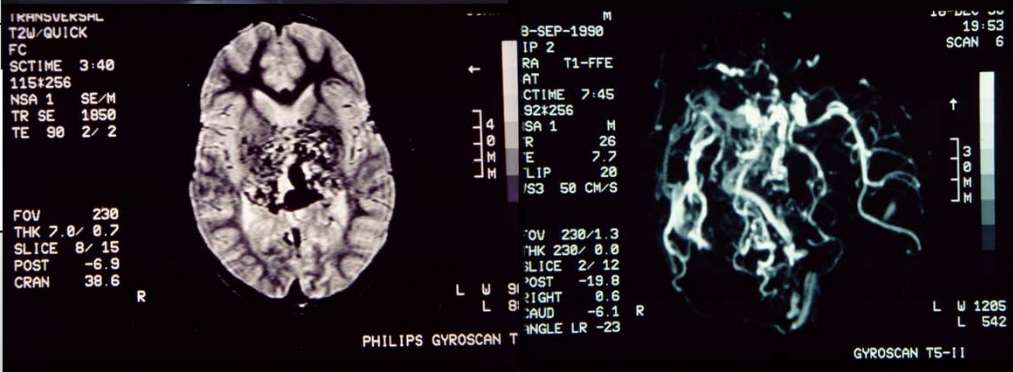
< 16 a. = 3 – 5 % dei casi di SM

< 10 a. = 0.2 – 0.7 % dei casi di SM

SINTOMI e SEGNI COMUNI

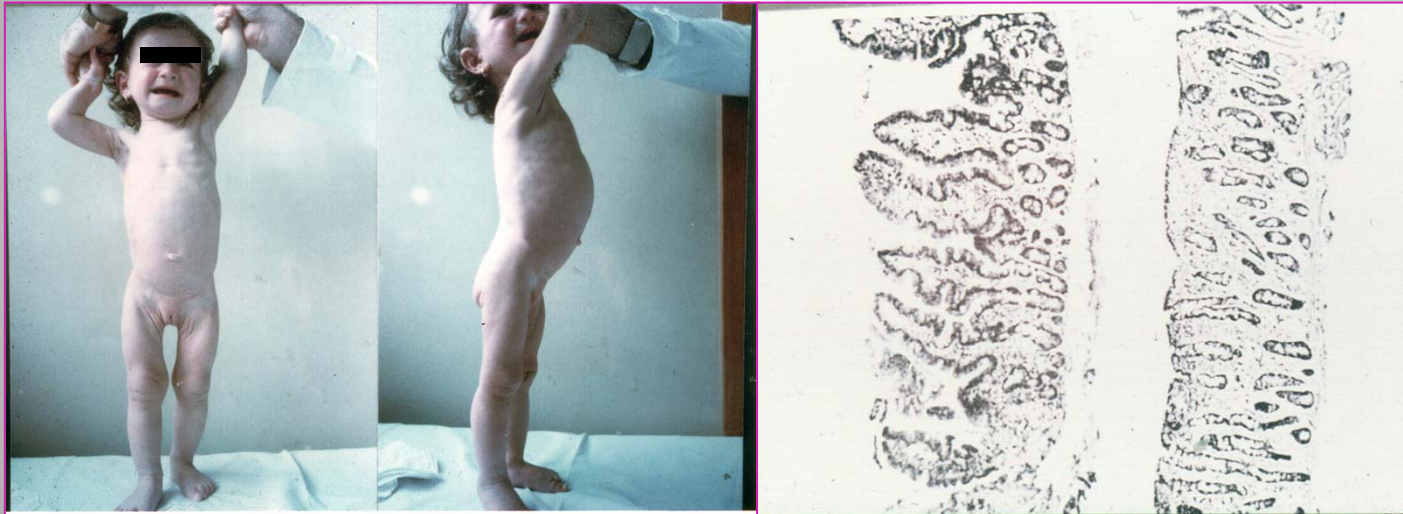


Cefalea
 Reticoli venosi superficiali

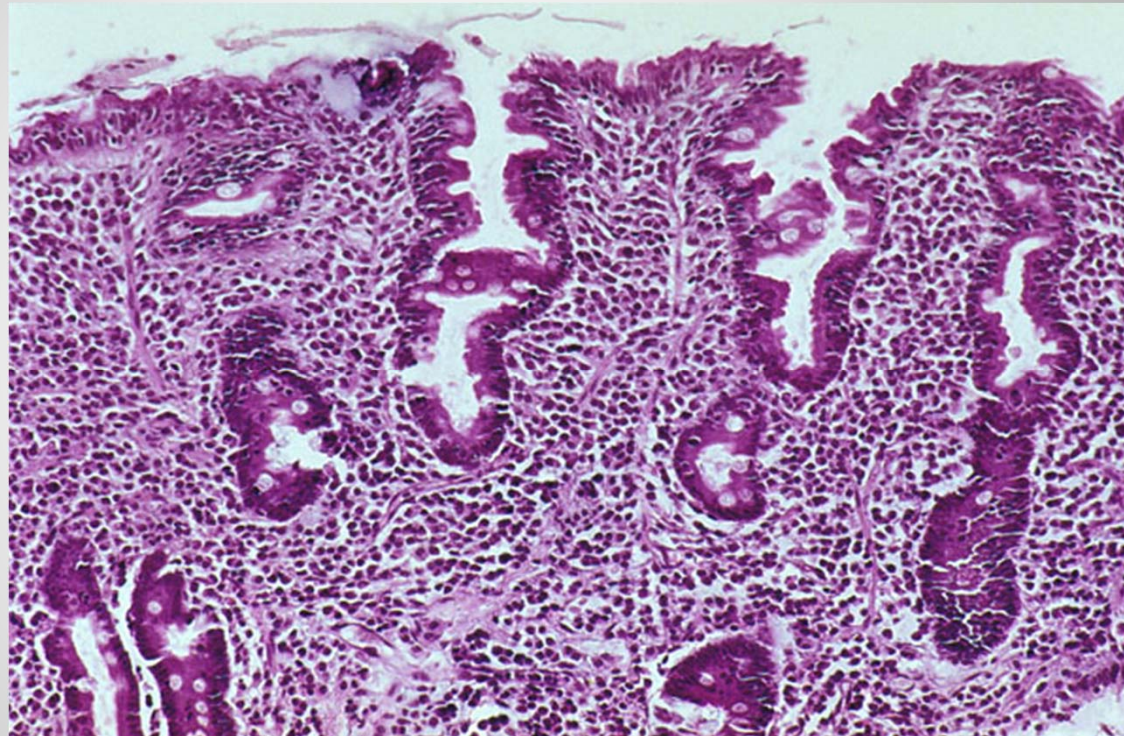


Sindrome di Wyburn Mason

Malattia celiaca

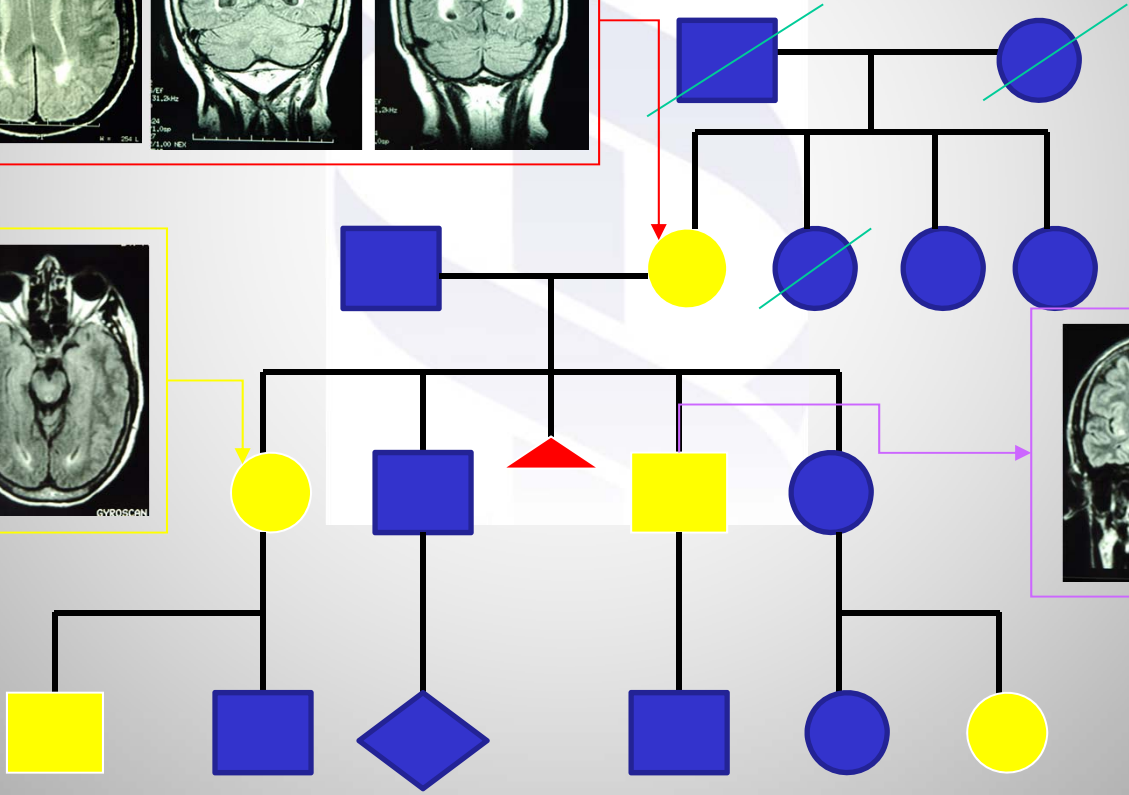
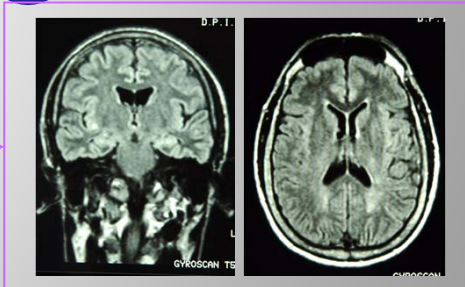
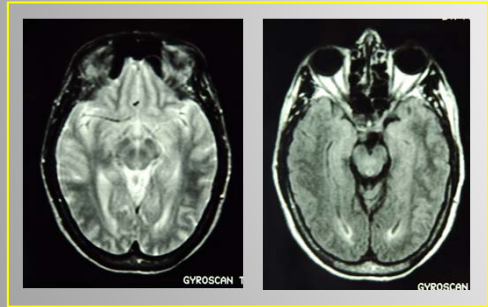
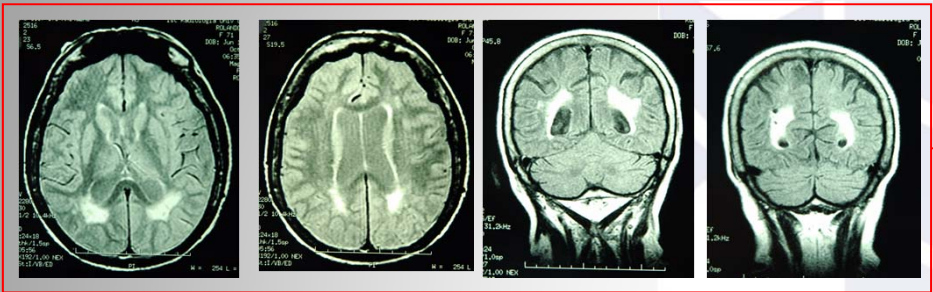


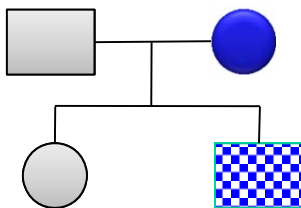
Forma tipica



Enteropatia da glutine

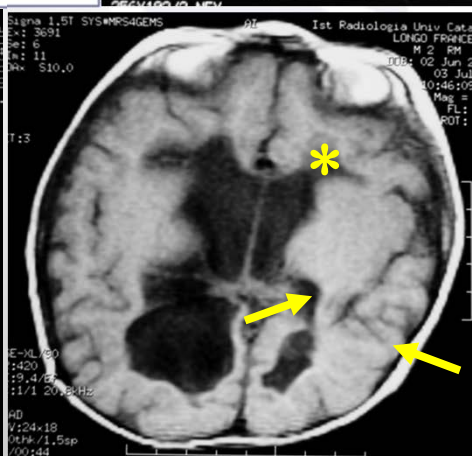
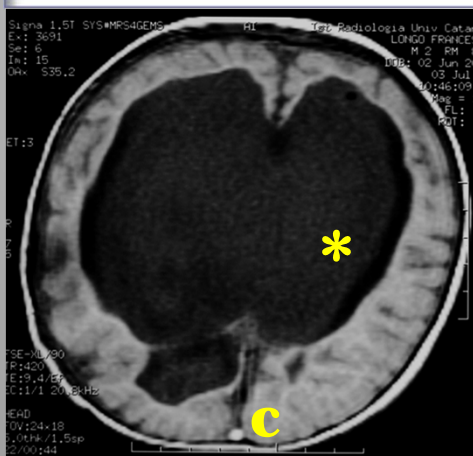
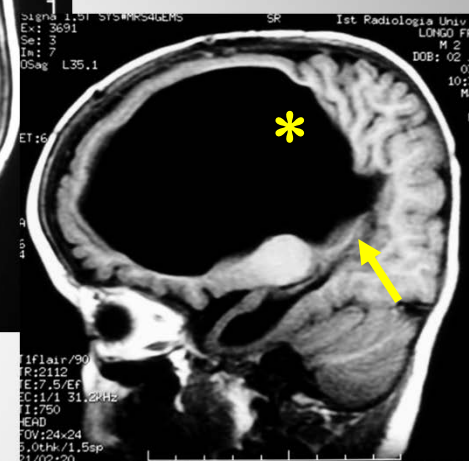
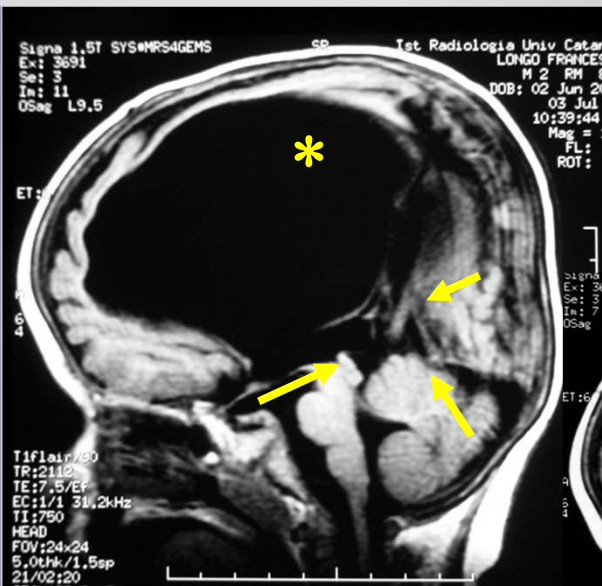
Sensibilità al glutine e manifestazioni neurologiche





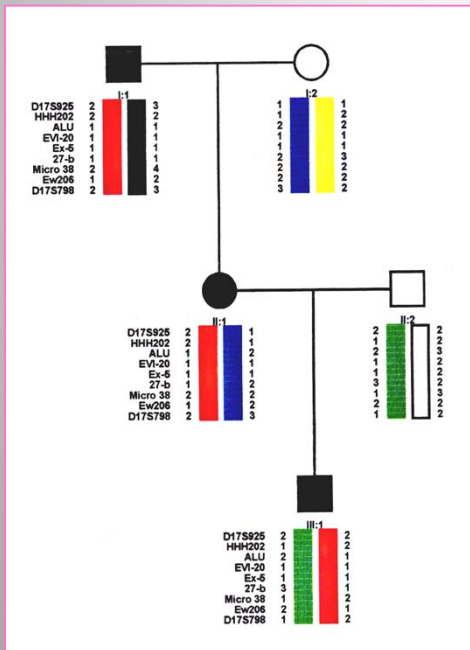
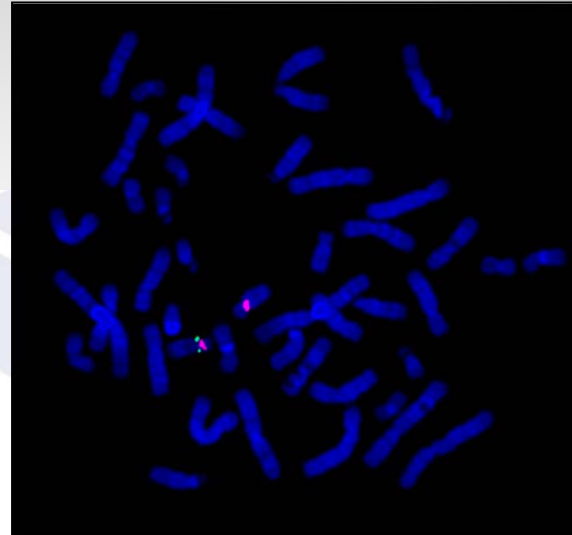
Madre = S. Guillain-Barré (II mese gravidanza, guarigione VII mese gravidanza)

Probando = segni dismorfici, malformazione cerebrale, grave sindrome neurologica

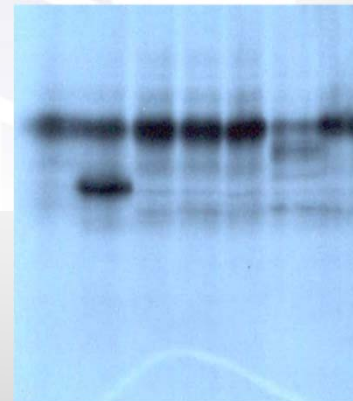


Malattie rare

**Malattie genetiche
(80%)**



WT MUT WT WT WT MUT WT



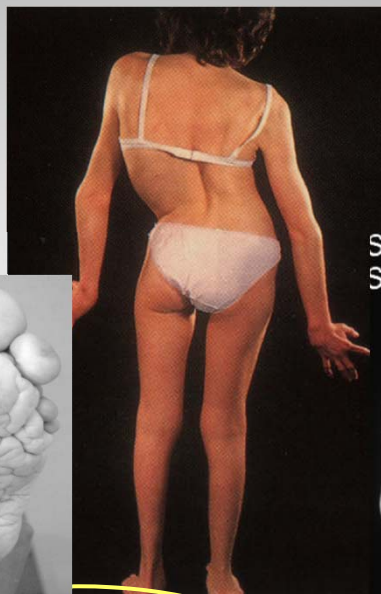
WT
Y2264X
6789delTTAC

Sensibilità ~50%



Malattie rare

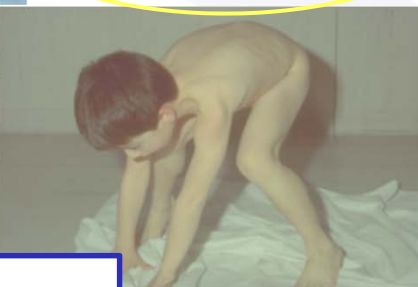
Le patologie genetiche sono la principale causa di ricovero nelle Unità di Pediatria



SE/M
SL 4



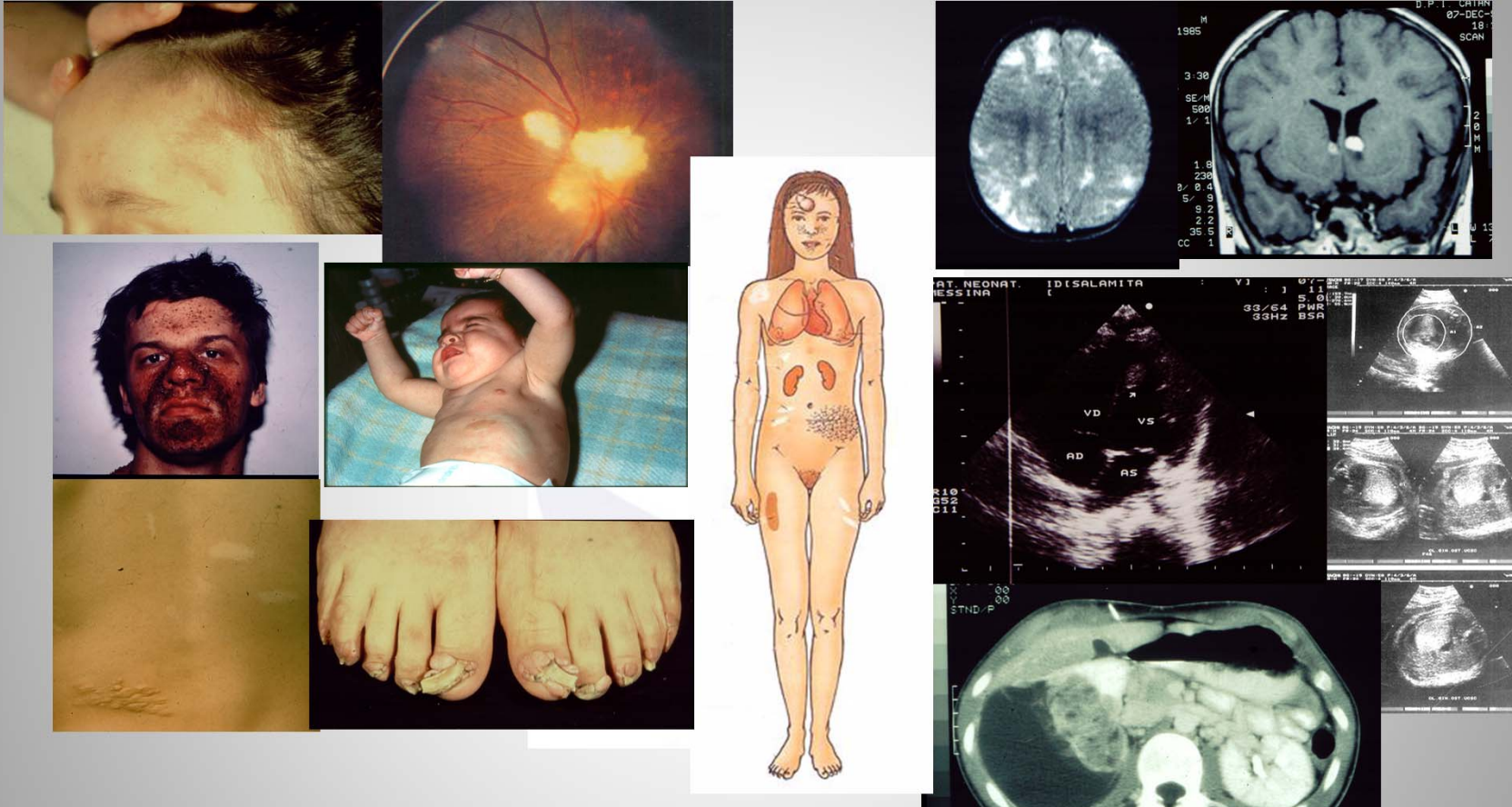
Sono la principale causa di morbilità nella popolazione adulta, che per almeno 1/5 è colpita da malattie croniche a larga componente genetica



Decorso
cronico-invalidante



Malattie multisistemiche



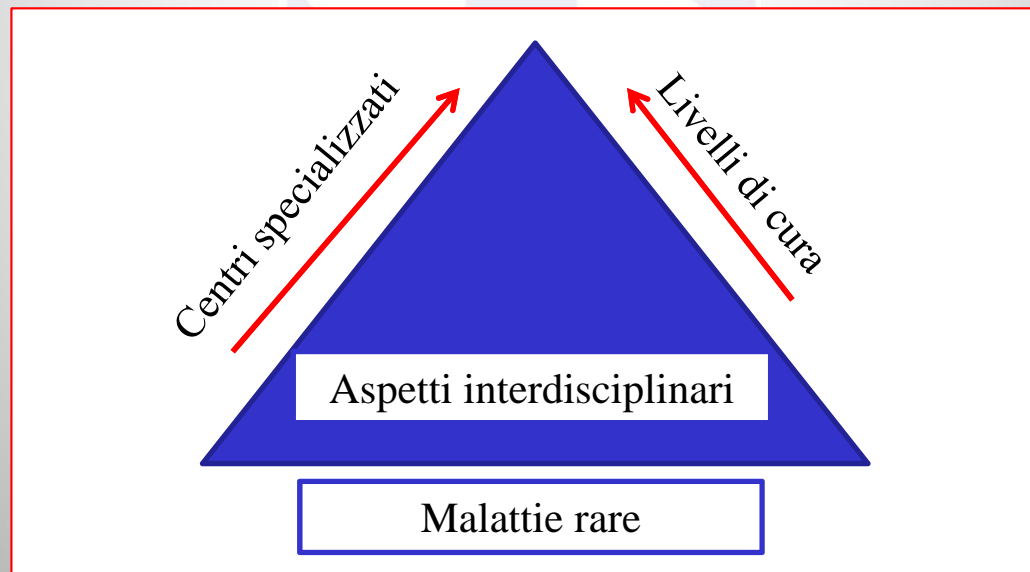
ASSISTENZA
multispecialistica e multidisciplinare

COMPLESSITÀ
della presa in carico



Coordinazione degli interventi di cura e presa in carico

- ✓ Necessità di centri di cura specializzati per la presa in carico
- ✓ Necessità di accesso a più ambulatori, in sedi separate
- ✓ Bisogno di coordinazione dei servizi
- ✓ Problemi inerenti aspetti medici, psicologici, economici e sociali



MALATTIE RARE

- **Bassa prevalenza**
- **Gravità clinica**
- **Cronicità, invalidità**
- **Difficoltà diagnostica**
- **Onerosità della partecipazione al costo delle spese per le prestazioni sanitarie**

Hot spots

- ✓ **Difficoltà nella gestione clinica multidisciplinare**
- ✓ **Presa in carico età di transizione**
- ✓ **Necessità di controlli ripetuti**
- ✓ **Meccanismi patogenetici ancora poco noti**
- ✓ **Carenza di terapie patogenetiche**
- ✓ **Scarsa disponibilità di soggetti per trials clinici**
- ✓ **Inadeguatezza dei finanziamenti nazionali e internazionali**
- ✓ **Assenza di un sistema di codifica universale**

Malattie rare ... come orientarsi ?

Salute fondamentale **Diritto**



Risposta istituzionale
ai problemi correlati alle malattie rare
al fine di assicurare specifiche forme di tutela alle
persone con malattia rara



Normativa nazionale di riferimento per le direttive riguardanti le MR

Decreto Ministeriale 18 Maggio 2001, n.279

“Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo per le prestazioni sanitarie correlate, ai sensi dell’ articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124”

*Supplemento ordinario n. 180/L della
Gazzetta Ufficiale n. 160 del 12 luglio 2001*

RETE NAZIONALE MALATTIE RARE



Normativa nazionale di riferimento per le direttive riguardanti le MR

Decreto Ministeriale 18 Maggio 2001, n.279

Rete nazionale malattie rare

- ✓ **Istituisce una rete nazionale assistenziale dedicata**





RETE ASSISTENZIALE PER LE MALATTIE RARE

QUALI SONO I NODI DELLA RETE?

- ✓ **Ministero della Salute**
 - ✓ **Istituto Superiore di Sanità (*Centro Nazionale Malattie Rare*)**
 - ✓ **Regioni**
 - ✓ **Centri di coordinamento regionali (Accordo Stato-Regioni '07)**
 - ✓ **Centri di coordinamento inter-regionali**
 - ✓ **Presidi – Centri clinici**
 - ✓ **Strutture territoriali**
- ma anche*
- ✓ **Associazioni dedicate alle malattie rare...**



DM 279/2001

- ✓ Individua **284 malattie** afferenti a **47 gruppi** di malattie rare

<i>Codice di esenzione</i>	<i>Definizione malattia e/o gruppo</i>	<i>Malattie afferenti al gruppo</i>	<i>Sinonimo</i>
		Malattie infettive e parassitarie	
		Tumori	
		Malattie delle ghiandole endocrine, del metabolismo e dei disturbi immunitari	
		Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	
		Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	
		Malattie del sistema circolatorio	
		Malattie dell'apparato digerente	
		Malattie dell'apparato genito-urinario	
		Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	
		Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	
		Malformazioni congenite	
		Alcune condizioni morbose di origine perinatale	
		Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti	



Codice esenzione	Definizione malattia e/o gruppo	Malattie afferenti al gruppo (esempi)	Sinonimo
RN0620	Pachidermoperiostosi		Touraine-Salente-Golè sindrome di
RN0630	Pseudoxantoma elastico		
RN0640	Aplasia congenita della cute		Atrofia emifacciale progressiva
RN0650	Parry-Romberg sindrome di		
RN0660	Down sindrome di		
RN0670	Cri Du Chat malattia del		
RN0680	Turner sindrome di		
RN0690	Klinefelter sindrome di		
RN0700	Wolf-Hirschhorn sindrome di		
RN0710	Melas sindrome		
RN0720	Merrf sindrome		Miopatia mitocondriale - encefalopatia - acidosi lattica - ictus Epilessia mioclonica e fibre rosse irrego-

RN0730	Short sindrome
RNG080	Sindromi da aneuploidia cromosomica
RNG090	Sindromi da duplicazione/deficienza cromosomica
RN0740	Ivemark sindrome di
RN0750	Sclerosi tuberosa
RN0760	Peutz-Jeghers sindrome di
RN0770	Sturge-weber sindrome di
RN0780	Von Hippel-Lindau sindrome di
RN0790	Aarskog sindrome di
RN0800	Antley-Bixler sindrome di
RN0810	Baller-gerold sindrome di
RN0820	Beckwith-Wiedemann sindrome di
RN0830	Bloom sindrome di
RN0840	Borjeson sindrome di
RN0850	Charge associazione
RN0860	De Morsier sindrome di
RN0870	Dubowitz sindrome di
RN0880	Eec sindrome
RN0890	Freeman-Sheldon sindrome di
RN0900	Fryns sindrome di
RN0910	Goldenhar sindrome di
RN0920	Hermansky-Pudlak sindrome di
RN0930	Holt-Oram sindrome di
RN0940	Kabuki sindrome della maschera
RN0950	Kartagener sindrome di
RN0960	Maffucci sindrome di
RN0970	Marshall sindrome di
RN0980	Meckel sindrome di
RN0990	Moebius sindrome di
RN1000	Nager sindrome di
RN1010	Noonan sindrome di
RN1020	Opitz sindrome di
RN1030	Pallister- Hall sindrome di
RN1040	Pfeiffer sindrome di
RN1050	Rieger sindrome
RN1060	Roberts sindrome di
RN1070	Robinow sindrome di
RN1080	Russell-Silver sindrome di
RN1090	Schinzel-giedion sindrome di
RN1100	Seckel sindrome di
RN1110	Sequenza da ipocinesia fetale
RN1120	Simpson-Golabi-Behmel sindrome di
RN1130	Sindrome branchio-oculo-facciale
RN1140	Sindrome branchio-oto-renale
RN1150	Sindrome cardio-facio-cutanea
RN1160	Sindrome oculo-cerebro-cutanea
RN1170	Sindrome proteo
RN1180	Sindrome trico-rino-falangea
RN1190	Sindrome unghia-rotula
RN1200	Smith-Lemli-Opitz tipo I sindrome di

Definizione malattia e/o gruppo (comprende i sinonimi)	Codice esenzione	Definizione malattia e/o gruppo (comprende i sinonimi)	Codice esenzione
Aarskog sindrome di	RN0790	Coffin-Lowry sindrome di	RN0350
Aase-smith sindrome di	RN1340	Coffin-Siris sindrome di	RN0360
Acalasia	RI0010	Cogan sindrome di	RF0270
Aceruloplasminemia congenita	RC0120	Colangite primitiva sclerosante	RI0050
Acrocefalosindattilia	RNG030	Coloboma congenito del disco ottico	RN0120
Acrodermatite enteropatica	RC0070	Condrodistrofie congenite	RNG050
Acrodisostosi	RN0280	Congiuntivite lignea	RF0290
Adams-Oliver sindrome di	RN0340	Connettivite mista	RM0030
Adiposi dolorosa	RC0090	Connettiviti indifferenziate	RMG010
Adrenoleucodistrofia	RF0120	Corea di Huntington	RF0080
Agenesia cerebellare	RN0030	Cornelia De Lange sindrome di	RN1410
Alagille sindrome di	RN1350	Craniosinostosi - ipoplasia mediofacciale - anomalie dei piedi	RN0400
Alpers malattia di	RF0010		
Alport sindrome di	RN1360	Cri Du Chat malattia del	RN0670
Alstrom sindrome di	RN1370	Crigler-Najjar sindrome di	RC0180
Alterazioni congenite del metabolismo del ferro	RCG100	Crioglobulinemia mista	RC0110
Alterazioni congenite del metabolismo delle lipoproteine escluso: Ipercolesterolemia familiare eterozigote tipo IIa e IIb; Ipercolesterolemia primitiva poligenica; Ipercolesterolemia familiare combinata; Iperlipoproteinemia di tipo III	RCG070	Criswick-Schepens sindrome di	RF0200
Altre anomalie congenite multiple con ritardo mentale	RNG100	Cronkhite-Canada malattia di	RB0030
		Cute marmorata teleangectasica congenita	RN0540
		Cutis Laxa	RN0500
		Darier malattia di	RN0550
		De Morsier sindrome di	RN0860



Rete dei centri clinici: un modello dinamico

SUPERARE I CONFINI TRA LE REGIONI

I centri clinici per le MR potrebbero non essere presenti per tutte le malattie in tutte le Regioni:

✓ **Nel percorso diagnostico**

L'individuo è indirizzato correttamente alla struttura più competente anche in ambito extra Regione

✓ **Nel percorso assistenziale**

L'individuo è seguito dalla struttura più competente, più vicino possibile al suo domicilio



Centro Nazionale Malattie Rare

Dal sospetto all'esenzione ...



La RETE per la SORVEGLIANZA



REGISTRO NAZIONALE MALATTIE RARE

(Art. 3 del D.M. 279/2001)

Istituto Superiore di Sanità



RACCORDO EPIDEMIOLOGICO CENTRALE DELLA RETE NAZIONALE

Obiettivi generali

- ✓ Svolgere attività di sorveglianza per le malattie rare
- ✓ Consentire la programmazione nazionale e regionale degli interventi sanitari



Registro Nazionale Malattie Rare

Istituto Superiore di Sanità

(...) al fine di consentire la programmazione nazionale degli interventi volti alla **tutela dei soggetti affetti da malattie rare** e di attuare la **sorveglianza epidemiologica** delle stesse (**Art. 3 DM 279/2001**)

(...) affinché produca le evidenze epidemiologiche a supporto della **definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza** (**Accordo Stato Regioni 2007**)

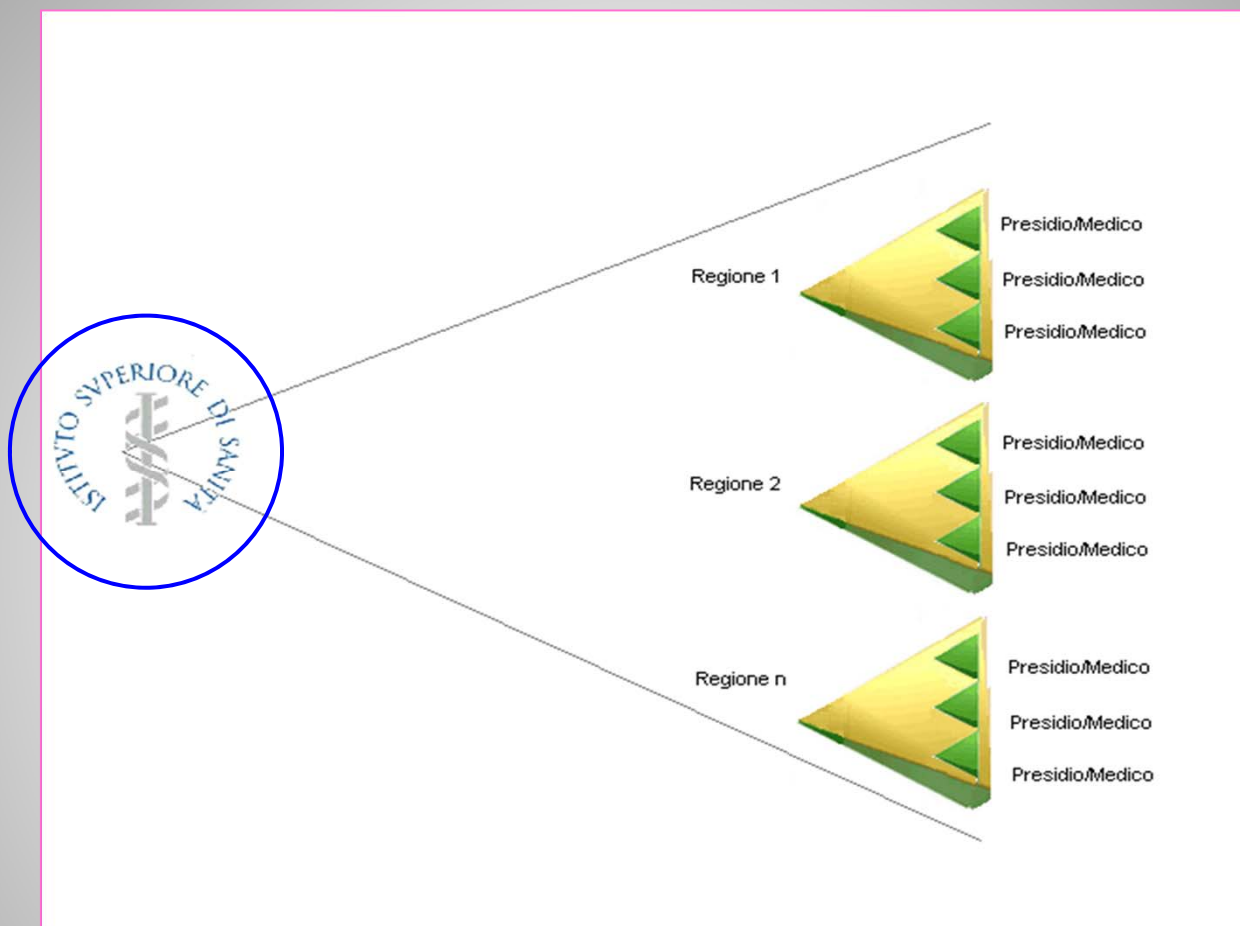
(...) **monitoraggio della rete nazionale**: Centri clinici - Registri regionali /interregionali

(...) **migrazione dei pazienti**: intra/interregionale, estero

(...) **strumento di analisi del flusso dei pazienti**: Direttiva transfrontaliera, ERNs



Registro Nazionale Malattie Rare



Il Centro Nazionale Malattie Rare ha riservato un numero telefonico dedicato **06/49904368 attivo tutti i giorni dalle 9 alle 12 per rispondere alle richieste o ad eventuali problemi nella compilazione del Registro**



FLUSSO EPIDEMIOLOGICO: dal livello regionale a quello nazionale



Report ISTISAN n° 2 (in stampa)

1. Introduzione

Registro nazionale malattie rare
Registri regionali ed interregionali

2. Procedure di validazione e controllo di qualità

Validazione dei record duplicati
Accuratezza e completezza del data set condiviso

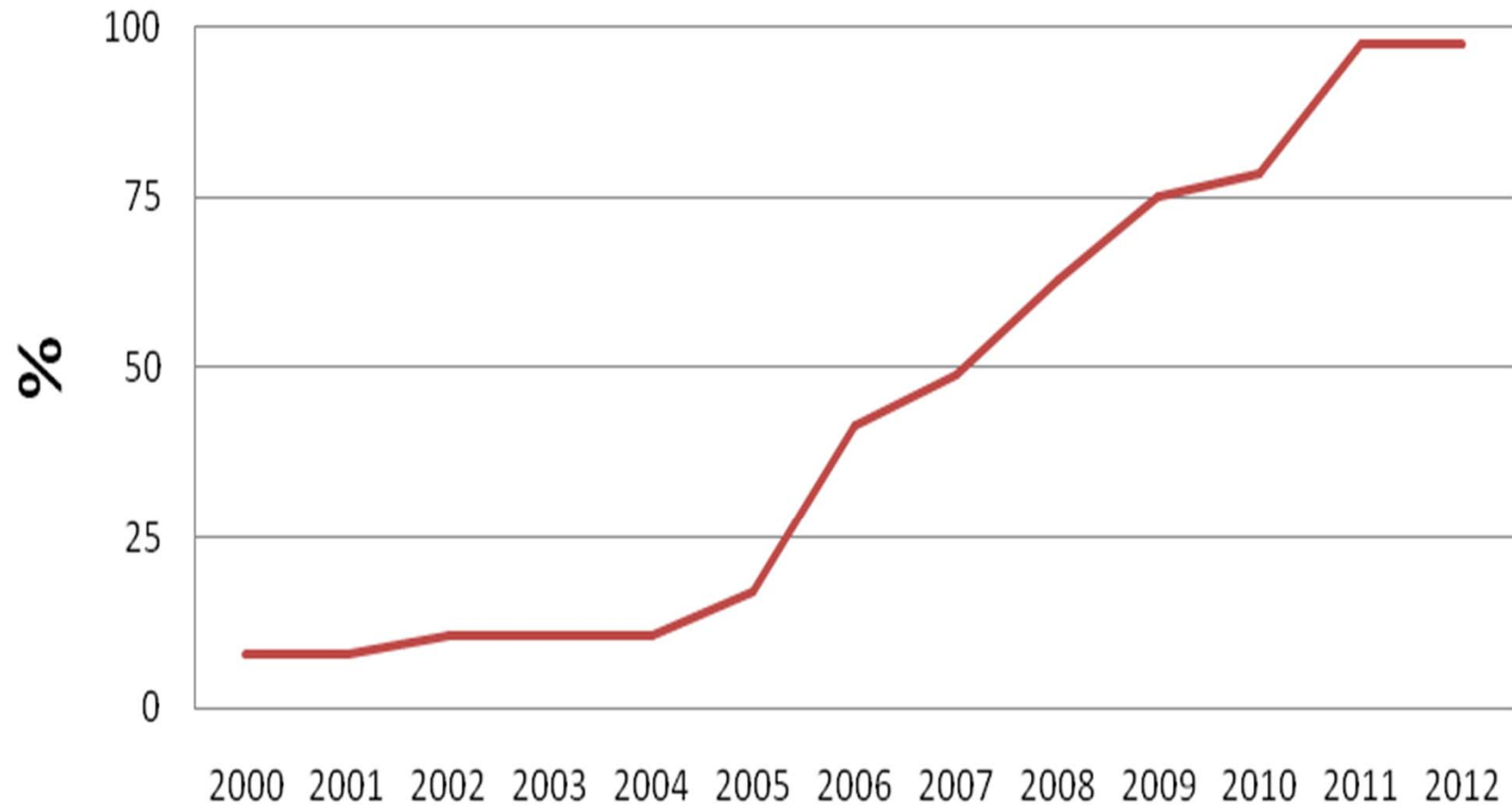
3. L'attività svolta dai presidi di segnalazione della Rete nazionale delle MR

4. Descrizione dei casi e MR segnalate al RNMR

5. RNMR e Programma Statistico Nazionale



Copertura geografica



Distribuzione delle diagnosi segnalate per categoria di appartenenza secondo l'ICD-9-CM, intervallo temporale compreso 2001 al 30 Giugno 2012

Nome del capitolo ICD-9CM	n	Età pediatrica (<14 anni)			Età adulta (≥14 anni)			Totale		
		% colonna	% riga	n	% colonna	% riga	n	% colonna	% riga	
RA* Malattie Infettive e Parassitarie	14	0,08	9,72	130	0,14	90,28	144	0,1	100	
RB Tumori	1524	8,23	27,92	3934	4,34	72,08	5458	5	100	
RC Malattie delle Ghiandole Endocrine, della Nutrizione, del Metabolismo e Disturbi Immunitari	3791	20,47	20,00	15167	16,74	80	18958	17,4	100	
RD Malattie del Sangue e degli organi Ematopoietici	2249	12,15	12,31	16025	17,69	87,69	18274	16,7	100	
RF Malattie del Sistema Nervoso e degli organi di Senso	1688	9,12	5,97	26575	29,34	94,03	28263	25,9	100	
RG Malattie del Sistema Circolatorio	598	3,23	12,76	4089	4,51	87,24	4687	4,3	100	
RI Malattie dell'Apparato digerente	46	0,25	3,15	1414	1,56	96,85	1460	1,3	100	
RJ Malattie dell'apparato genito-urinario	12	0,06	1,94	606	0,67	98,06	618	0,6	100	
RL Malattie della Pelle e del Tessuto Sottocutaneo	50	0,27	1,38	3570	3,94	98,62	3620	3,3	100	
RM Malattie del Sistema Osteomuscolare e del Tessuto connettivo	105	0,57	1,72	5991	6,61	98,28	6096	5,6	100	
RN Malformazioni congenite	8365	45,18	39,07	13046	14,4	60,93	21411	19,6	100	
RP Alcune condizioni morbose di origine perinatale	74	0,4	68,52	34	0,04	31,48	108	0,1	100	
RQ Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti	0	0	0,00	3	0	100	3	0	100	
Totale	18516	100	16,972	90584	100	83,03	109100	100	100	

PIANO NAZIONALE MALATTIE RARE 2013-2016



Un provvedimento organico di cornice, coeso con le strategie già in atto nel Paese sul tema MR, in grado di dare unitarietà alle azioni e delineare meglio le strategie

*Coerente con lo spirito e i principi fondativi del SSN, di cui il sistema MR è parte integrante: **universalità, equità e solidarietà***



PIANO NAZIONALE MALATTIE RARE 2013-2016





PUBLIC HEALTH

European Commission > DG Health and Food Safety > Public health > Rare diseases > Policy

RARE DISEASES

- All topics
- Policy
- National plans
- Reference networks
- Orphan medicinal products
- Expert group
- Projects
- Portal >

Go back to [Rare diseases](#) > [Policy](#)

Policy



❖ Rare diseases – what are they?

Life-threatening or chronically debilitating diseases – mostly inherited – that affect so few people that combined efforts are needed to:

- reduce the number of people contracting the diseases
- prevent newborns and young children dying from them
- preserve sufferers' quality of life and socio-economic potential.

In EU countries, any disease affecting fewer than 5 people in 10 000 is considered rare. That number may seem small, but it translates into approximately 246 000 people throughout the EU's 28 member countries. Most patients suffer from even rarer diseases affecting 1 person in 100 000 or more.

It is estimated that today in the EU, 5-8000 distinct rare diseases affect 6-8% of the population – between 27 and 36 million people.

❖ What is the EU doing?

Helping to pool scarce resources that are currently fragmented across individual EU countries. Joint action helps patients and professionals share expertise and information across borders. Specific measures include:

- improving recognition and visibility of rare diseases

e-newsletter 29 May 2015

The new Tobacco Products Directive – one year or

Latest updates

Flash report - Commission Expert Group on Rare Diseases (12-13 March 2015)
Released 20 March 2015

[More](#)

Highlights

European Reference Network Conference (23 June 2014)

http://ec.europa.eu/health/rare_diseases



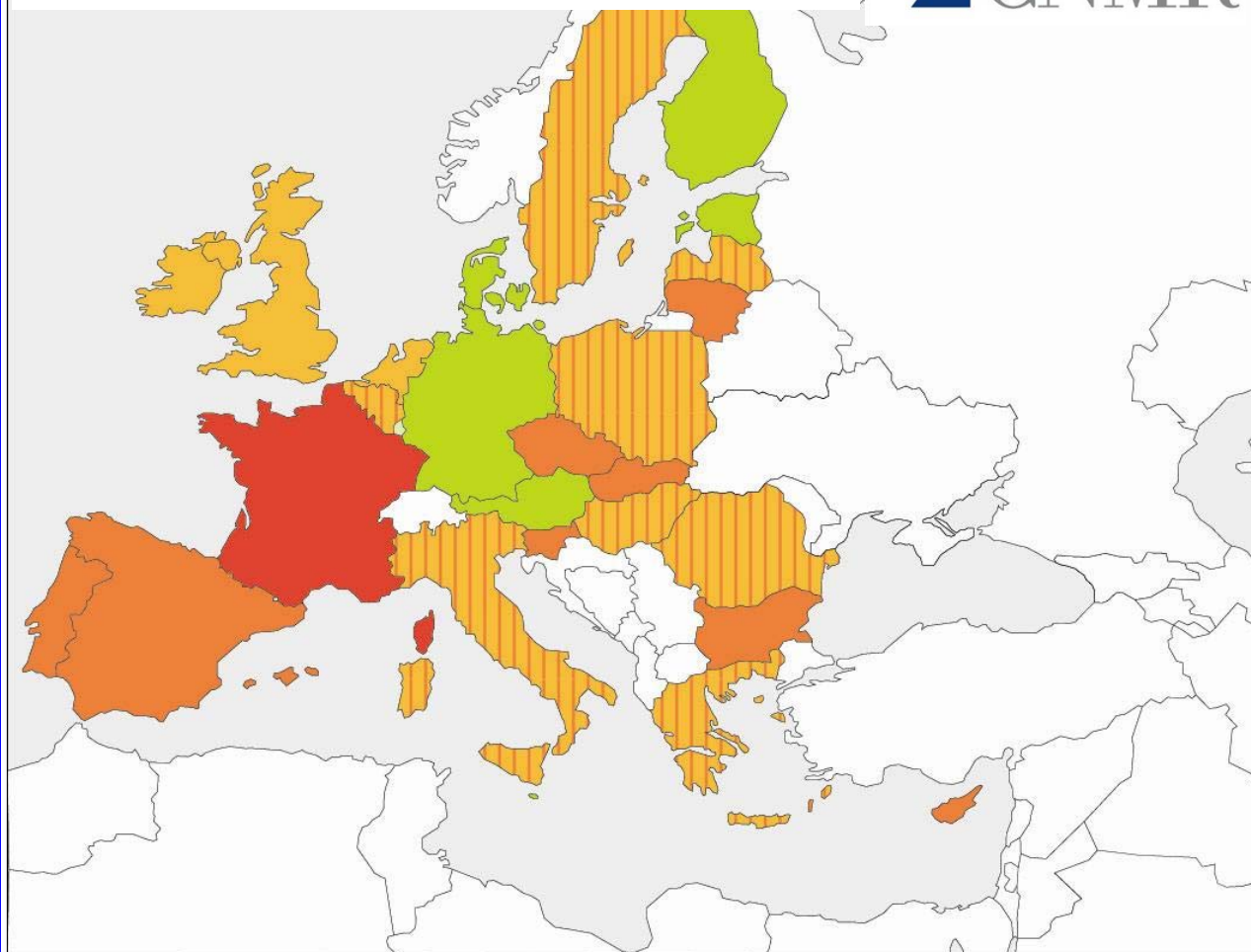
COUNCIL RECOMMENDATION
of 8 June 2009
on an action in the field of rare diseases
(2009/C 151/02)

(...) RECOMMENDS THAT MEMBER STATES:

- ✓ Elaborate and adopt a plan or strategy as soon as possible, *preferably by the end 2013 at the latest*
- ✓ Ensure integration of multi-level initiatives
- ✓ Define priority actions

...Take note of the development of guidelines and recommendations of the ongoing european project **EUROPLAN (www.europlanproject.eu)**

2013 REPORT ON THE STATE OF THE ART OF RARE DISEASE ACTIVITIES IN EUROPE



PIANO NAZIONALE MALATTIE RARE 2013-2016

INDICE

PREMESSA	4
1. Contesto Europeo	5
1.1 Normativa di riferimento	5
1.2 I Centri di “expertise” (Raccomandazioni EUCERD, www.eucerd.eu)	6
1.2.1. Definizione e missione dei Centri di expertise	7
1.2.2. Criteri di designazione e valutazione dei centri di “expertise”	7
1. 3. Indicazioni sull’istituzione <i>European Reference Network</i> (ERN)	7
1. 4. Assistenza transfrontaliera	8
2. Contesto nazionale	9



Normativa europea di riferimento

Decision N1295/1999/CE of the European Parliament and of the Council of 16 December **1999**: Program on RD 1999-2003

The Orphan Medicinal Product Regulation (Regulation (EC) No 141/**2000** on orphan medicinal products

Decision N 192/**2004**/EC → **Rare Disease Task Force**

Second RD program 2008-2013 → Transnational cooperation

The Commission Communication on Rare Diseases: Europe's challenge (**2008**)

The Council Recommendation on an action in the field of rare diseases (**2009**) → National plans/strategies within 2013, European Networks

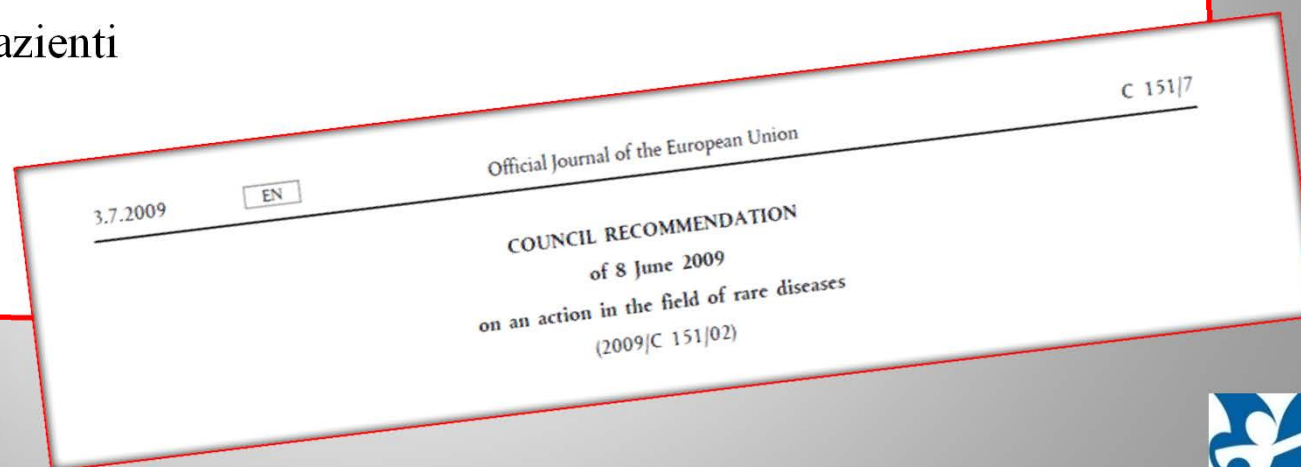
Directive 2011/24/EU on the application of patients' rights in cross-border healthcare (**2011**)



The Council Recommendation on an action in the field of rare diseases (2009)

1. Piani nazionali e strategie

1. Adeguata definizione, codifica e classificazione delle MR
1. Ricerca
1. Centri specialistici e Network Europeo
2. Miglioramento delle conoscenze MR a livello europeo
3. Empowerment dei pazienti
4. Sostenibilità



EUCERD

European Union Committee of Experts on Rare Diseases
European Commission Decision of 30 November 2009
(2009/872/EC)



- ✓ Plans and strategies for rare diseases at national level;
- ✓ Standardisation of rare disease nomenclature at international level;
- ✓ Specialised social services and integration of rare diseases into mainstream social policies and services;
- ✓ Quality of care for rare diseases;
- ✓ Integration of RD initiatives across thematic areas and across Member States.

- *Recommendations on Quality Criteria for Centres of Expertise for Rare Diseases in Member States (2011)*
- *Recommendations on Rare Diseases European Reference Networks (2013)*



Decision EC N 2014/286/CE and N 2014/287/CE → Centres of Expertise and European Reference Network

