

Rapporti ISTISAN 16/17

con l'EDQM di Valutazione di *Biological Study Program* per Emoderivati, Vaccini e Allergeni, alcuni studi volti a migliorare la sorveglianza di malattie infettive prevenibili con vaccinazioni, quali la difterite, la polio, le infezioni da Rotavirus, ecc. in cooperazione con il Ministero della Salute e l'WHO. Sono stati altresì organizzati programmi di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) per valutare la performance dei Laboratori di Medicina Trasfusionale. Ricercatori del Centro hanno continuato lo sviluppo di metodi per la valutazione della risposta immunitaria al Vaccino anti-Influenza e metodi per la quantizzazione di antigeni presenti nei Vaccini anti-Epatite A e B, Hib, nonché di Allergeni presenti nelle preparazioni utilizzate in medicina per diagnosi e terapia o contenuti nell'ambiente. In tal senso e come in passato, presso il Centro viene gestita con altri Dipartimenti dell'ISS una banca dati di sostanze sensibilizzanti. Importante è stata la partecipazione dei nostri Esperti a Commissioni Internazionali e Nazionali. Il CRIVIB, insieme ad altre strutture ISS, è stato oggetto di un Audit a fine novembre coordinato dall'EMA e dall'AIFA che si è concluso con esito largamente positivo dopo verifica della conformità alle norme e alle procedure comunitarie di Attività Ispettiva e Controlli Analitici. Per quanto riguarda l'attività di formazione, si sono svolti all'interno del CRIVIB seminari di aggiornamento, al fine di mantenere il personale informato e formato come previsto dalle normative. Gli Esperti del Reparto Vaccini Batterici, su richiesta della WHO, hanno effettuato, come docenti, corsi (in linea con il sistema di qualità dell'URE) per il training su metodiche per il controllo dei Vaccini anti *Hemophilus influenzae*.

## Descrizione dei Reparti

### Reparto Prodotti biologici

La missione del Reparto è garantire la qualità e la sicurezza dei prodotti immunobiologici, con particolare riferimento a Immunoglobuline normali o iperimmuni, derivate dal sangue umano, e proteine o peptidi ricombinanti, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Nel 2008 il reparto è stato sottoposto ad Audit da parte dell'EDQM/OMCL network con esito favorevole.

L'attività di controllo svolta consiste nell'accertare che i parametri di rilascio delle immunoglobuline umane normali e iperimmuni ad uso intramuscolare o endovenoso corrispondano ai requisiti di Farmacopea e/o alle specifiche approvate nel dossier di registrazione. Tale attività prevede l'esecuzione di test biochimici, immunochimici e biomolecolari per il batch release di questi prodotti, svolta nell'ambito e in conformità con le linee guida del network europeo del *Official Control Authority for Batch Release* (OCABR, EDQM). Nello stesso ambito, il RPB svolge attività di testing e certificazione di *pool* di plasma, destinati alla produzione di medicinali emoderivati.

Il personale svolge attività di valutazione tecnica dei dossier di registrazione (Autorizzazioni alla Immissione in Commercio-AIC o Variazioni) relativamente agli aspetti della qualità dei Farmaci Immunobiologici per uso umano (emoderivati, anticorpi monoclonali e proteine/peptidi ricombinanti), nell'ambito di procedure nazionali ed europee (mutuo riconoscimento, decentralizzate e centralizzate). Inoltre, svolge attività di valutazione di Plasma Master File con procedura centralizzata europea. Qualora richiesto dall'autorità competente, il RPB svolge attività di parere tecnico relativo a problemi di qualità e sicurezza virale di medicinali emoderivati, in particolare immunoglobuline.

Inoltre, il Reparto partecipa ai programmi di sorveglianza post-marketing nazionale ed europeo (programmi CAP e MRP), mediante l'esecuzione di test specifici su campioni di lotti prelevati dal mercato.

Rapporti ISTISAN 16/17

Infine, il personale, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL *Network*, Gruppo 6B della Farmacopea Europea, *Biologics Working Party* dell'EMA.

Per quanto riguarda invece l'attività di ricerca, il Reparto partecipa a studi collaborativi internazionali volti alla definizione di nuovi standard o preparazioni di riferimento, da utilizzare per saggi NAT e saggi immunobiologici e alla messa a punto e standardizzazione di metodiche analitiche, con particolare riferimento a metodiche di amplificazione di acidi nucleici virali (NAT). Il Reparto, inoltre, sviluppa in modo autonomo e distribuisce (es. ai centri trasfusionali nazionali) preparazioni di riferimento calibrate in Unità Internazionali, da utilizzare per l'esecuzione di test NAT per HCV, HIV ed HBV.

Il Reparto, infine, organizza studi di valutazione esterna di qualità, in ambito nazionale e internazionale, per la verifica della proficienza dei laboratori che utilizzano tecniche di amplificazione genica applicate alla ricerca qualitativa e quantitativa di genomi virali (HCV, HIV ed HBV). I risultati di questi studi trovano applicazione nel settore dello screening e del controllo dei medicinali emoderivati.

### **Reparto Vaccini batterici**

La missione del Reparto è garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini batterici per uso umano, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Il Reparto svolge nel settore di competenza un'attività di controllo, di sperimentazione, di consulenza (valutazione) e di ricerca. L'attività svolta è sottoposta ad Audit regolari sia interni che da parte di organismi esterni.

L'attività di controllo di stato consiste nell'accertare la composizione dei vaccini e confermare che le specifiche dei parametri più critici siano conformi a quella autorizzate in fase di registrazione della stessa specialità medicinale. Si controllano vaccini usati sia per l'immunizzazione primaria (vaccini per la prima infanzia) che per i richiami in età pediatrica e adulta.

L'attività di controllo del tipo batch release dei vaccini batterici per uso umano, destinati sia al mercato nazionale/UE che per il mercato estero-non UE, viene svolta in quanto l'Istituto è un *Official Control Authority for Batch Release* nell'ambito del *Network* degli OMCL coordinato dall'EDQM.

L'attività di controllo di stato della composizione dei vaccini batterici viene anche effettuata nell'ambito di un programma annuale di controllo post marketing coordinato dall'AIFA, così come in caso di reazioni avverse o di difettosità riscontrate solo quando già immesse in commercio.

L'attività di consulenza è fornita valutando la documentazione inerente alla parte della qualità (processo produttivo e composizione dei vaccini) dei dossier dei vaccini o di altre specialità medicinali contenenti sostanze di origine batterica presentati alle Autorità predisposte per ottenere la registrazione e l'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure, se in commercio, valutando le variazioni apportate al processo produttivo. L'attività di valutazione viene espletata nell'ambito di procedure a carattere nazionale, decentralizzate o di mutuo riconoscimento, centralizzate (EMA).

Il personale del Reparto, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL *Network*, Gruppo 15 - *Sera and Vaccine* della Farmacopea Europea, *Working Party su Monocyte Activation Test* (Farmacopea Europea).

Rapporti ISTISAN 16/17

L'attività di ricerca è dedicata allo sviluppo e validazione di nuovi metodi da impiegarsi nel controllo di stato dei vaccini batterici. In particolare, il Reparto è attivo nello studio di metodi alternativi volti alla riduzione dell'uso di animali nei saggi previsti dalla Farmacopea per il controllo dei vaccini. In questo ambito, il Reparto è coinvolto in diversi studi collaborativi promossi da EDQM ed è Responsabile del progetto *Whole cell Pertussis vaccine serology* (2010-2012) finanziato da EU/EDQM.

Inoltre, il Reparto partecipa anche a studi sierologico-epidemiologici di malattie batteriche prevenibili da vaccinazione, determinando i livelli serici di anticorpi.

Il Reparto partecipa a studi collaborativi organizzati dalla WHO o da EDQM per la valutazione di preparazioni di campioni di riferimento da utilizzarsi nei saggi per il controllo dei vaccini.

### Reparto Vaccini virali

La missione del Reparto è garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini antipolio e anti rotavirus per uso umano, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Il Reparto svolge nel settore di competenza un'attività di controllo, di sperimentazione, di consulenza (valutazione) e di ricerca. L'attività svolta è sottoposta ad Audit regolari sia interni che da parte di organismi esterni.

L'attività di controllo di stato consiste nell'accertare per il vaccino antipolio vivo attenuato di Sabin, sospensioni madri, la safety, attraverso i saggi di neurovirulenza su scimmia (MNVT), esaminando preparati istologici del SNC, o su topi transgenici per il recettore del poliovirus, attraverso l'osservazione clinica delle paralisi. Per il prodotto finito, sia trivalenti che monovalenti, viene esaminata l'attività, l'identità e la stabilità e la loro conformità alle specifiche autorizzate in fase di registrazione della stessa specialità medicinale. L'attività di controllo per il batch release comprende inoltre la verifica dei protocolli di produzione e controllo forniti dalla Ditta.

Il vaccino antipolio inattivato di Salk, adottato in Italia per la vaccinazione obbligatoria con decreto 18/06/2002 Ministero della Salute, somministrato in forma singola o combinata con altri vaccini, è importato da altri Paesi europei e commercializzato in Italia secondo le procedure di mutuo riconoscimento. Su alcuni lotti viene eseguito il controllo post marketing, attraverso il saggio di attività e identità. Tale attività è coordinata dall'AIFA. Si controllano vaccini usati sia per l'immunizzazione primaria (vaccini per la prima infanzia) che per i richiami in età pediatrica e adulta.

Per i vaccini antirotavirus, sono stati rilasciati pareri sui dossier forniti dalle Ditte produttrici per i vaccini Rotarix® della GSK e RotaTeq™ della Sanofi per la registrazione e la commercializzazione in Italia. Anche su questi vaccini, importati, sarà eseguito il controllo post marketing su alcuni lotti, attraverso il saggio di potenza e identità.

L'attività di controllo del tipo batch release dei vaccini antipolio e antirotavirus per uso umano, destinati sia al mercato nazionale/UE che per il mercato estero-non UE, viene svolta in quanto l'Istituto è un *Official Control Authority for Batch Release* nell'ambito del *Network* degli OMCL coordinato dall'EDQM.

Il Reparto esegue anche attività di sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino e di valutazione e riesame analitico dei vaccini ad esse correlati.

Il personale del Reparto emette, su richiesta dell'AIFA, pareri tecnici sui vaccini antipolio e antirotavirus, dopo valutazione della documentazione relativa alla qualità (processo produttivo e composizione) di questi vaccini, dei dossier di produzione e controllo presentati alle Autorità competenti per ottenere la registrazione e l'autorizzazione all'immissione in commercio o valutando le variazioni apportate al processo produttivo per i vaccini già in commercio.

*Rapporti ISTISAN 16/17*

L'attività di valutazione viene espletata nell'ambito di procedure a carattere nazionale, decentralizzate o di mutuo riconoscimento, centralizzate (EMEA).

Il personale del Reparto, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL *Network*, Farmacopea Europea, EDQM e WHO.

L'attività di ricerca è dedicata allo sviluppo e validazione di nuovi metodi da impiegarsi nel controllo di stato dei vaccini antipolio. In particolare, il Reparto ha collaborato a studi internazionali promossi da EDQM e dalla WHO, per l'adozione, in alternativa al saggio di neurovirulenza su scimmia, di quello su topo transgenico per il recettore di poliovirus e sul saggio MAPREC, una PCR quantitativa che permette di valutare la frazione di virus retromutanti, potenzialmente neurovirulenti, presenti nelle sospensioni madri di vaccino. Il Reparto è coinvolto in diversi studi collaborativi per la valutazione di preparazioni di campioni di riferimento da utilizzarsi nei saggi per il controllo dei vaccini.

Il Reparto esegue in collaborazione con il Ministero della Salute, il coordinamento della sorveglianza attiva delle Paralisi Flaccide Acute (PFA) in Italia, per il mantenimento dello status di Paese "polio-free", secondo le direttive della WHO. Quale Laboratorio di referenza nazionale, esegue le indagini virologiche e sierologiche (per poliovirus e altri enterovirus) sui casi di PFA in Italia e di 8 Paesi del sud-est europeo (Albania, Kosovo, Bosnia-Erzegovina, Malta, Grecia, Macedonia, Bulgaria, Serbia, Montenegro) ed è impegnato nello sviluppo di metodiche innovative per l'identificazione rapida di poliovirus e altri enterovirus in campioni clinici e ambientali. Distribuisce materiale informativo e reagenti al network dei laboratori nazionali ed europei per la sorveglianza delle PFA, e organizza riunioni scientifiche e corsi di formazione nel settore della sorveglianza.

Dal 2008, il Reparto coordina, in collaborazione con il Ministero della Salute la rete di sorveglianza delle gastroenteriti da rotavirus in Italia per valutare l'epidemiologia molecolare dei rotavirus in età pediatrica in previsione della vaccinazione.

Il Reparto "vaccini virali" partecipa anche a studi collaborativi internazionali e proficiency test organizzati dall'EDQM o dalla WHO per la verifica delle capacità analitiche del laboratorio e la messa a punto di nuovi metodi per la sorveglianza della poliomielite e delle gastroenteriti da rotavirus.

Rapporti ISTISAN 16/17

## CENTRO NAZIONALE MALATTIE RARE

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) viene istituito mediante *Gazzetta Ufficiale* n. 157 del 7 aprile 2008. La struttura si articola nei seguenti Reparti:

- Reparto Test genetici  
Identificazione di marcatori genetici diagnostici e prognostici in patologie rare; assicurazione di qualità dei test genetici.
- Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici  
Piattaforme innovative ad alto contenuto tecnologico per l'identificazione di marcatori molecolari per lo sviluppo di modelli biologici di patologie rare (*System Biology for Rare Diseases*) anche attraverso strumenti bioinformatici.
- Reparto Prevenzione, sorveglianza formazione e informazione  
Prevenzione delle malattie rare; Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR); codifica internazionale delle malattie rare; analisi delle fonti correnti e indagini socio-sanitarie. Elaborazione di linee guida diagnostico-terapeutiche. Formazione, documentazione, informazione a popolazione target e popolazione generale; Telefono Verde Malattie Rare (TVMR). Medicina narrativa.
- Reparto Farmaci orfani  
Sviluppo di modelli di sperimentazione clinica e medicina traslazionale, sorveglianza dei farmaci orfani; identificazione dei bisogni terapeutici e monitoraggio dell'accessibilità ai farmaci orfani.
- Reparto Reti europee e internazionali per le malattie rare.  
Promozione del processo di collaborazione europea e internazionale sulle malattie rare.

## Resoconto attività 2015

### *Reparto Test genetici*

- L'attività del Controllo Esterno di Qualità dei Test Genetici (CEQ) svolta presso il Reparto Test Genetici del CNMR è stata avviata nel 2001 e, fino al 2009, è stata finanziata da progetti di ricerca del Ministero della Salute.  
Dal 2009 tale attività è stata riconosciuta come "servizio reso a terzi" (*Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 199 del 28/8/2009), con modifica del 9 aprile 2015 *Gazzetta Ufficiale Serie generale* n. 82; la partecipazione, a pagamento, è aperta sia a laboratori pubblici che privati.  
Obiettivo di questa attività è quello di migliorare e standardizzare la qualità nei laboratori italiani di genetica medica che eseguono test genetici.  
Nell'arco del 2015, si è svolto l'XI turno di CEQ.  
Nel 2015 hanno partecipato e inviato i dati 107 laboratori di cui 11 nuovi, i quali hanno aderito a uno o più dei sei schemi proposti (X-Fragile, Beta-Talassemia, Fibrosi Cistica, citogenetica prenatale, postnatale e oncologica); in particolare, hanno partecipato 71 laboratori agli schemi di genetica molecolare e 78 agli schemi di citogenetica.  
Qui di seguito in dettaglio le attività svolte durante l'anno:
  - gennaio-marzo: preparazione ed elaborazione dati CEQ 2014 per il Convegno tenutosi presso l'ISS il 23 marzo 2015; revisione dei criteri di valutazione, del manuale d'uso della piattaforma informatica del CEQ.

## Rapporti ISTISAN 16/17

- marzo-maggio: registrazione laboratori partecipanti al XI turno di Controllo Esterno di Qualità dei test genetici.
  - maggio-dicembre: elaborazione di una nuova piattaforma informatica per la gestione sia delle registrazioni online al CEQ che dei dati inseriti dai laboratori per la valutazione. Ciò al fine di limitare sempre più l'uso di carta e velocizzare i tempi di gestione dei dati.
  - giugno: apertura degli schemi e invio dei campioni ai laboratori partecipanti agli schemi di genetica molecolare; in particolare sono state inviate 424 aliquote di DNA genomico validato a 71 laboratori.
  - luglio-settembre: chiusura scaglionata degli schemi.
  - ottobre-dicembre: valutazione da parte di cinque commissioni di esperti (una per ciascuno schema di genetica molecolare e due per la citogenetica-costituzionale e oncologica) dei dati inviati all'ISS dai partecipanti, secondo i criteri di valutazione pubblicati sul sito del CNMR (<http://www.iss.it/cnmr/tege/rili/cont.php?i d=143&lang=1&tipo=15>) con riunioni in call conference e in sede.
  - novembre-dicembre: elaborazione dei risultati del XI turno di Controllo Esterno di Qualità
- Programma controllo esterno di qualità in genetica molecolare oncologica.
- Nel 2015, è stato concluso il programma pilota di CEQ in genetica molecolare oncologica che include tre schemi retrospettivi per la diagnosi di poliposi adenomatosa familiare del colon, tumore ereditario della mammella e dell'ovaio e sindrome di Lynch.
- Nell'aprile 2015, è stato ufficializzato il programma in Genetica Molecolare Oncologica essendo stato inserito nel tariffario conto terzi dell'ISS con la tariffa 42.3. (*Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n.82 del 09/04/2015).
- Qui di seguito in dettaglio le attività svolte durante l'anno:
- gennaio: elaborazione dei criteri di valutazione e call conference per la discussione e redazione finale.
  - gennaio: chiusura degli schemi per l'inserimento dei dati da parte dei laboratori
  - febbraio: valutazione dei risultati del CEQ in poliposi adenomatosa del colon in ISS.
  - marzo: valutazione dei risultati del CEQ in Tumore ereditario dell'ovaio e della mammella e sindrome di Lynch in ISS.
  - marzo: presentazione dei dati preliminari al Convegno test genetici del 23/3/2015.
  - aprile-giugno: discussione ed elaborazione delle 42 schede da inviare ai laboratori partecipanti al CEQ con i risultati del CEQ e 42 schede con i risultati degli esercizi svolti dai laboratori.
  - luglio: invio dei risultati ai laboratori partecipanti.
  - ottobre: riunioni in call conference per l'avvio del primo turno ufficiale di CEQ in genetica molecolare oncologica.
  - novembre-dicembre: avvio delle iscrizioni per il primo turno di CEQ in genetica molecolare oncologica.
- Collaborazione con *Cytogenetics European Quality Assessment Service (CEQAS)*
- Il CNMR collabora da anni con il CEQAS, sia al fine di armonizzare le strategie e i criteri di valutazione degli schemi di Controllo Esterno di Qualità in citogenetica, sia svolgendo attività di valutazione dei risultati dei laboratori partecipanti al CEQAS in citogenetica postnatale su sangue ([www.ceqas.org](http://www.ceqas.org)).
- Abstract sottomessi per il Convegno della *European Society of Human Genetics*, 2015 (Glasgow, 5-9 giugno 2015).

Rapporti ISTISAN 16/17

- *The Italian External Quality Assessment in classical cytogenetics coordinated by the National Centre for Rare Diseases-ISS: results of the Xth round-2014.*
- *The Italian National External Quality Assessment programme in molecular genetic testing: the Xth round (2014) results.*
- Partecipazione attività Network GENISAP per il progetto CCM 2014 – Azione Centrale – Definizione e promozione di programmi per il sostegno all’attuazione del Piano di Intesa del 13/3/2013 recante linee di indirizzo su “La genomica in sanità pubblica”.  
In particolare il contributo è finalizzato all’implementazione dei seguenti obiettivi:
  - Obiettivo Specifico 1 “Definire un sistema di criteri di qualità per la standardizzazione di requisiti di qualificazione per la rete di laboratori di riferimento che erogano test genetici (Azione 2.4 del piano d’Intesa)”.
  - Obiettivo Specifico 3 “Identificare strumenti di valutazione delle tecnologie genomiche per la prescrizione appropriata di test genetici (Azione 3.2 del piano d’Intesa) con l’obiettivo di definire le metodologie di riferimento per la valutazione dei test.
- Attività di formazione
  - aprile: docenza relativa alle maggiori problematiche rilevate nel CEQ in genetica molecolare (beta talassemia), con riferimento anche agli aspetti europei dei CEQ, nel corso di formazione: Malattie Mendeliane: talassemie, anemia falciforme, varianti emoglobiniche. Distribuzione di mutazioni, iter diagnostici, test e consulenza genetica 16-17 aprile 2015.
  - maggio: docenza relativa alle maggiori problematiche rilevate nel CEQ in genetica molecolare (fibrosi cistica), con riferimento anche agli aspetti europei dei CEQ, nel corso di formazione: malattie mendeliane: fibrosi cistica. Distribuzione di Mutazioni, iter diagnostici, Test e Consulenza Genetica 14-15 maggio 2015.
  - settembre: docenza relativa alle maggiori problematiche rilevate nel CEQ in genetica molecolare e citogenetica al corso di formazione: Qualità in ambito sanitario. Il rischio clinico. Il laboratorio di Genetica, accreditamento e certificazione Sigucert. Controlli di Qualità Interni ed Esterni 24-25 settembre 2015.
- Eventi
  - Workshop annuale sui controlli esterni di qualità - Aula Pocchiarri, ISS, 23 marzo 2015

*Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici*

- Attività di ricerca  
L’attività di ricerca svolta nel corso del 2015 nel Reparto Marcatori Molecolari e Modelli Biologici del CNMR si è concentrata sull’individuazione di biomarcatori per alcune malattie rare e sulla comprensione del loro ruolo nella regolazione dei *pathways* molecolari sottesi alle patologie in esame. La caratterizzazione di marcatori nuovi e/o più efficaci, attraverso lo sviluppo di nuovi approcci sperimentali che si avvalgano di tecniche innovative e ad alto profilo tecnologico, è di prioritaria importanza nelle malattie rare per arrivare a una diagnosi rapida che consenta di avviare il miglior trattamento terapeutico oggi disponibile. Tuttavia, infatti, circa il 30% delle malattie rare manca di una diagnosi certa. In questo contesto, gli studi condotti nel Reparto si sono focalizzati sullo studio del coinvolgimento in alcune patologie rare di alcuni microRNA, come potenziali nuovi biomarcatori. In particolare, con la collaborazione di clinici e gruppi universitari, sono state oggetto di studio 2 diverse patologie rare: epatoblastoma e osteocondroma.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Epatoblastoma: lo studio è il risultato della collaborazione con l'Ospedale Le Molinette di Torino, che ha fornito i campioni biologici (biopsie tissutali e sieri), e con SIOPEL. Le analisi condotte dimostrano un ruolo del microRNA 483 nei soggetti affetti; durante l'anno sono stati raccolti e analizzati ulteriori campioni allo scopo di aumentare la casistica dei pazienti.
- Osteocondroma multiplo: lo studio è condotto in collaborazione con l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, nell'ambito di un progetto finanziato dal Ministero della Salute, Bando Malattie Rare (RF-IOR-2008-1257671).

I risultati di questo studio indicano che l'espressione di alcuni microRNA (miR-21, miR-140, miR-145, miR-199a, miR-451, miR-483) è alterata in un campione di pazienti affetti da osteocondromi multipli rispetto al normale tessuto cartilagineo; ulteriori indagini sono in corso per la validazione dei risultati ottenuti.

Molte malattie rare presentano, associate a sintomatologie più specifiche, deficit cognitivi e neurologici. L'attività di ricerca del Reparto si è pertanto focalizzata, nello specifico, sul coinvolgimento del sistema nervoso in malattie rare, quali la distrofia muscolare di Duchenne. Mutazioni della distrofina causano la distrofia muscolare ma colpiscono anche il sistema nervoso centrale. In particolare, sono attualmente in corso studi sul ruolo del complesso di proteine associate alla distrofina e dei loro partner di interazione nel sistema nervoso, volti a comprendere i meccanismi molecolari alla base dei deficit cognitivi che si manifestano in questa patologia. È attualmente in corso una collaborazione con colleghi del Dipartimento di Biologia Cellulare e del Dipartimento di Ematologia e Oncologia Sperimentale sul ruolo di una proteina del complesso, la distrobrevina, nel differenziamento neuronale alla luce di un possibile coinvolgimento di microRNA e ipossia. Nel corso del 2015 è proseguita, inoltre, la collaborazione con colleghi del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze sulla leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali (MLC) e con colleghi del Dipartimento AMPP sulla DNA glicosilasi MUTYH, un enzima coinvolto nel riparo del danno ossidativo al DNA. Mutazioni bialleliche sul gene MUTYH determinano una predisposizione familiare al cancro colon-retto (MUTYH-associated polyposis, MAP).

— Registro Italiano Fibrosi Cistica

Personale del Reparto ha partecipato alle attività di gestione e coordinamento del registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC). In particolare è stato organizzato uno specifico controllo di qualità per verificare la correttezza dei dati inseriti dai 28 centri Regionali fibrosi cistica (modello successivamente esportato in Europa al Registro FC europeo). È stato elaborato il report annuale del Registro Italiano Fibrosi Cistica e sottomesso alla rivista scientifica peer review Epidemiologia e Prevenzione. Il report è attualmente in pubblicazione. Il Reparto ha inoltre partecipato alle attività del Board del Registro Europeo Fibrosi Cistica partecipando all'incontro di Bruxelles (Belgio, giugno 2015). È in corso l'adozione del nuovo software europeo che verrà reso funzionalmente operativo nel 2016 (inserimento dei dati dei pazienti relativi al 2011-15).

— Attività di formazione di studenti universitari

Nel corso del 2015, l'attività del Reparto ha coinvolto studenti universitari che sono stati addestrati all'attività sperimentale e, sotto la supervisione del personale del Reparto, hanno portato avanti il loro lavoro di tesi e hanno collaborato nella realizzazione delle analisi dei livelli di espressione di microRNA in selezionate malattie rare (epatoblastoma e osteocondromi).

— Attività istituzionale

- Elaborazione risposte ad interrogazioni parlamentari.

*Rapporti ISTISAN 16/17*

- Valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'art. 31, comma 3, e art. 33, comma 2 del DL.vo 26/2014 per l'autorizzazione preventiva dal parte del Ministero della Salute a progetti di ricerca che prevedono l'utilizzo di animali da laboratorio.
- Attività di tipo normativo in qualità di rappresentante Italiano al Comitato per i Farmaci Orfani (COMP) presso l'EMA.
- Presentazioni a convegno
  - Malattie orfane: prevenzione, trattamento e sorveglianza. Malattie Orfane: quale futuro? 10 febbraio 2015 – Senato della Repubblica, Sala Capitolare.
  - L'esperienza del Registro Italiano Fibrosi Cistica. 1° Meeting *Ex vivo* Lung Perfusion. Lega Italiana Fibrosi Cistica. Roma 16 giugno 2015.
  - Programma Pilota CEQ Test del Sudore: risultati preliminari. Controllo Esterno di Qualità dei test genetici in Italia - X turno (2014) ISS. 23 marzo 2015
  - Primo Programma Pilota Controllo Esterno di Qualità (CEQ) Test del Sudore: attività e risultati preliminari. Congresso Società Italiana Fibrosi Cistica. Milano, maggio 2015.
  - Docenze su tematiche relative alle attività svolte presso il CNMR.
  - Corso ECM "Biobanks for biological samples: regulations, organization and scientific aspects" 16-17 novembre 2015 Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna.
  - CQI e VEQ nazionale ed europea nella FC. Geni e test genetici: dal laboratorio alla pratica clinica, 15 maggio 2015.
  - Controllo di Qualità per il Test del sudore: studio pilota. Geni e test genetici: dal laboratorio alla pratica clinica, 25 settembre 2015.

*Reperto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione*

- Prevenzione primaria delle Malformazioni Congenite

Il CNMR nel 2015 ha proseguito le attività di promozione della supplementazione periconcezionale dell'acido folico per la prevenzione dei Difetti del Tubo Neurale (il CNMR coordina dal 2004 il "Network italiano promozione acido folico") partecipando con i propri ricercatori agli incontri divulgativi di Expo 2015 nello "Spazio donne (Me and We – Wo-men for Expo)" e nel "Vivaio Scuole" di Padiglione Italia, favorendo il dialogo tra il pubblico di Expo, gli studenti e gli esperti di Associazioni ed Enti del Servizio sanitario nazionale.

Il CNMR ha inoltre organizzato eventi congressuali rivolti alla comunità scientifica e agli operatori sanitari con l'obiettivo di promuovere e sostenere azioni per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite e più in generale degli esiti avversi della riproduzione (aborti spontanei, eclampsia, distacco di placenta, rottura prematura delle membrane, prematurità, restrizione crescita fetale, come anche alcuni esiti di salute tardivi dell'infanzia). In particolare il CNMR ha organizzato su questo tema un convegno al "Sanit-Forum internazionale della Salute 2015" per promuovere nell'opinione pubblica e nelle pratiche degli operatori sanitari il valore socio-sanitario della prevenzione primaria per gli esiti avversi delle gravidanze in linea con le recenti raccomandazioni europee "EUROCAT-EUROPLAN Recommendations on policies to be considered for the primary prevention of congenital anomalies in National Plans and Strategies on Rare Diseases".

Con riferimento alle raccomandazioni europee il CNMR ha pubblicato nel 2015 un nuovo articolo su rivista internazionale.

Queste Raccomandazioni, sempre grazie al contributo del CNMR, sono inoltre state incluse e citate nell'Accordo sancito tra il Governo, le Regioni e le PA di Trento e di

Rapporti ISTISAN 16/17

Bolzano sul documento “Piano nazionale per le malattie rare (PNMR)” (Rep. Atti n. 140/CSR del 16 ottobre 2014);

A livello nazionale, le attività sulla prevenzione primaria di malformazioni congenite sono state implementate dal CNMR attraverso il progetto “Valutazione del rischio riproduttivo in aree a forte pressione ambientale (RISCRIPRO\_SENTIERI) – Programma CCM 2012”. Il progetto, che vedeva il CNMR come responsabile di una delle unità operative, si è concluso nel 2015 consentendo nell’ultimo anno di attività la realizzazione di un poster divulgativo in lingua italiana che richiama i contenuti delle raccomandazioni europee per la prevenzione primaria delle malformazioni.

Inoltre, sempre nell’ambito di questo progetto è stato realizzato, in collaborazione con la Direzione Generale delle Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute, il Workshop nazionale “Prevenire le malformazioni congenite: dalle Raccomandazioni europee alle azioni nazionali” (16 marzo 2015, Auditorium Biagio D’Alba, Ministero della Salute, Roma).

Con riferimento alla sorveglianza epidemiologica delle malformazioni il CNMR ha proseguito le attività connesse al lavoro statistico incluso nel Programma Statistico Nazionale (PSN) del Sistema Statistico Nazionale (SISTAN) 2014-2016: “Statistiche da fonti amministrative organizzate ISS-00041 - Integrazione delle fonti di dati per la stima e le analisi delle Malformazioni Congenite (MC)”.

– Prevenzione secondaria di malattie rare

Il CNMR ha finalizzato nel 2015 le attività relative al Progetto CCM “Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse regioni - Programma CCM 2011”.

Con riferimento a questo progetto, il CNMR nel 2015 ha:

- partecipazione alle attività del Gruppo di lavoro AGENAS per la “Elaborazione di linee guida cliniche per l’individuazione di protocolli applicativi per lo screening neonatale esteso”;
- partecipazione al Gruppo di lavoro Ministeriale (nominato dal Ministero della Salute) per la stesura del Decreto Ministeriale sullo screening neonatale esteso;
- definizione del pannello di patologie metaboliche congenite da includere nello screening neonatale esteso funzionale alla emanazione del decreto ministeriale di cui al punto 2
- redazione due pareri pervenuti dal Ministero della Salute sullo schema di decreto definito all’art.1 comma 229 della Legge di stabilità 2014 sullo Screening Neonatale esteso.
- realizzazione, in collaborazione con il Gruppo FAD dell’URE-ISS, un corso e-learning accreditato ECM sullo screening neonatale esteso della durata di un anno (18/3/2015-17/3/2016) che ha registrato alla fine del 2015 oltre 5000 iscritti.
- realizzazione un Convegno conclusivo di progetto (28.05.15, Aula Pocchiari, ISS, Roma) di presentazione, condivisione e discussione dei principali risultati raggiunti con i responsabile dei centri di screening neonatale, dei centri clinici di riferimento delle malattie metaboliche ereditarie, i rappresentanti del tavolo tecnico interregionale per le malattie rare e delle istituzioni sanitarie Nazionali Regionali e delle autonomie locali.

A margine di questo progetto CCM, il CNMR nel corso del 2015 ha portato (in collaborazione e per tramite ell’Ufficio di statistica dell’ISS) in discussione nell’ambito dei Circoli di qualità del SISTAN la proposta di inserire nel Programma Statistico Nazionale 2017-2019 lo Studio progettuale “Monitoraggio e controllo dei programmi di

Rapporti ISTISAN 16/17

screening neonatale di malattie rare: fenilchetonuria (PKU) e patologie incluse nei programmi di screening neonatale esteso (SNE) e facoltativo”.

– Linee guida

Nel corso del 2015 il CNMR ha svolto una intensa attività internazionale nell’ambito delle linee guida per le malattie rare. In particolare è proseguita l’attività di coordinamento di “RARE-Bestpractices – Platform for sharing best practices for the management of rare diseases”, progetto quadriennale finanziato nell’ambito del Settimo Programma Quadro dell’Unione Europea, che coinvolge 15 istituzioni di 9 Paesi europei. Al network si sono aggiunti nel ruolo di associate partner l’*American Society of Ematology* e il *Murdoch Children Research Institute*, Australia.

Tra le attività svolte dal CNMR nell’ambito del progetto *RARE-Bestpractices* si segnala l’organizzazione di due corsi internazionali, in collaborazione con il partner di progetto *Healthcare Improvement Scotland*, sulla valutazione critica delle linee guida per le malattie rare con l’utilizzo dello strumento AGREE II (23-24.02.15, 3-4.12.15).

Inoltre, il personale CNMR ha partecipato in qualità di relatore sul tema delle linee guida a diverse conferenze e workshop tra le quali: *Guidelines International Network Conference* (7-10 ottobre 2015, Amsterdam), Workshop “How to develop, use and appraise clinical decision making tools?” (in Second EC European Reference Network Conference, 8-9.10.15, Lisbon), *European Academy of paediatrics Congress* (17-20.09.15, Oslo).

– Registro Nazionale Malattie Rare

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), istituito con l’art. 3 del DM n. 279/2001, è lo strumento principale di sorveglianza delle Malattie Rare (MR) su scala nazionale in grado di fornire informazioni utili alla programmazione sanitaria e al miglioramento della governance della Rete nazionale sia a livello nazionale, sia a livello regionale.

Durante questo periodo, sono state realizzate le seguenti attività:

- aggiornamento tecnologico della struttura informatica del RNMR come supporto alle attività di ricerca in particolare supporto allo sviluppo dei registri di patologia specifica;
- sviluppo di un nuovo sistema di validazione e controllo dati;
- integrazione dei dati del RNMR con i flussi amministrativi correnti;
- partecipazione alle attività del Programma Statistico Nazionale (PSN) 2014-2016 come studio progettuale (STU) e queste attività prevedono l’integrazione dei dati del RNMR con due flussi informativi: Indagine su Decessi e Cause di morte (Titolare: ISTAT) e Dimessi dagli istituti di cura pubblici e privati (Titolare: Ministero della Salute)
- attività di disseminazione;
- presentazione orali:
  - o Registri di Malattie Rare: Strumenti di Ricerca e di Sorveglianza. Focus Italia. Dati preliminari Registro Nazionale Malattie Rare, 22 novembre 2015, SANIT – Forum internazionale della Salute, Roma.
  - o Il Registro delle malattie rare: validità giuridica e strumento informativo. La Sindrome di Angelman - Fondazione Santa Lucia, Roma 28 marzo 2015.
- aggiornamento della classificazione delle patologie rare esentate dell’allegato 1 del DM 279/2001 con il sistema di classificazione ORPHANET.
- nell’ambito del processo di identificazione dei centri di eccellenza a livello europeo secondo la direttiva *Delegated Decision* (2014/286/EU) per l’identificazione degli

Rapporti ISTISAN 16/17

*European Reference Networks (ERN)*, il RNMR è stato strumento richiesto dal Ministero della Salute per fornire l'endorsement ai centri.

– RD-Connect e Registri

Nel 2015, vi è stata una intensa attività nazionale e internazionale, soprattutto europea, grazie all'attività dei registri e di progetti, come:

- RD-Connect ([www.rd-connect.eu](http://www.rd-connect.eu)).

Al suo terzo anno di attività, il progetto RD-Connect, il cui meeting annuale si è tenuto in Spagna (6-8/03/15, Palma di Maiorca) ha raggiunto i seguenti obiettivi nel 2015:

- aggiornamento e popolamento del catalogo online di registri e biobanche rilevanti per le malattie rare,
- definizione di *Common data Elements* per garantire l'interoperabilità dei registri partecipanti
- redazione di un report sulle misure di interoperabilità per i registri di malattie rare, inclusi: standard e nomenclatura internazionali; elementi di dati comuni; ontologie per la standardizzazione della descrizione fenotipica nei registri; linked data; identificativi unici per i pazienti; application program interface (API) comuni, glossario di termini rilevanti; *Procedure Operative Standard (SOP)* per la raccolta, l'archiviazione e il recupero dei dati del Registro di pazienti e per rendere i dati interoperabili alla fonte
- definizione di procedure operative standard per la registrazione di pazienti senza una diagnosi genetica chiara e il passaggio dalla raccolta di termini standardizzati alla creazione di schede di raccolta dati *ad hoc*.

Per il raggiungimento di questi obiettivi, nel 2015, sono stati organizzati i seguenti eventi:

- *RD-Connect meeting* per l'integrazione di registri e biobanche (30/6-2/7/2015), co-organizzato dal CNMR dell'ISS, l'Università di Leiden e il progetto Elixir.
- 3rd International Summer School on Rare Diseases and Orphan Drug Registries (21-23/9/2015, Centro Scout, Roma).
- RD-Connect workshop: data linkage and ontologies (24-25/9/2015, Centro Scout, Roma).
- 2nd International Conference on Undiagnosed Diseases (25-26/6/2015, Budapest).
- Alla *European Human Genetics Conference (ESHG 2015, 6-9/6/2015, Glasgow)* è stato presentato il poster "Linked data approach: some results and considerations from the first RD-Connect Bring Your Own Data meeting in Rome".

- EPIRARE- piattaforma registri

Prendendo le mosse dal progetto EPIRARE, il CNMR ha istituito una piattaforma per la creazione e l'hosting di dati di registri a livello nazionale e la loro interoperabilità con il Registro Nazionale RNMR che ad oggi include:

- Registro Italiano Fibrosi Cistica
- Registro Emoglobinuria Parossistica Notturna (EPN)
- Registro Malattia di Gaucher
- Registro Malattia di Lesh Nyan
- Registro Immunodeficienze primarie

La definizione della piattaforma ha richiesto diverse riunioni di coordinamento, interne al CNMR, e riunioni con i clinici responsabili dei registri (in particolare:

Rapporti ISTISAN 16/17

riunione con i clinici e l'Associazione di pazienti Malattia di Lech Nyan, Roma 22 giugno 2015, ISS).

- EUROPLAN (*European Project for Rare Diseases National Plans Development*). Progetto europeo per lo sviluppo di piani nazionali e strategie per le malattie rare, co-finanziato dalla Commissione Europea (DG-SANCO) e coordinato dal CNMR ([www.europlanproject.eu](http://www.europlanproject.eu)). Nel 2015 si è conclusa la seconda fase del progetto EUROPLAN, co-finanziato dalla Commissione Europea all'interno dell'EUCERD Joint Action (EJA). Nel corso dell'anno sono state portate avanti le attività di *capacity building*, attraverso le seguenti attività: a) organizzazione e realizzazione dell'ultima debrief session in Danimarca (23/1/2015, Copenhagen) per identificare i bisogni specifici degli Stati membri e relative proposte di azioni; b) supporto agli SM per l'approfondimento di temi specifici relativi all'implementazione di PN/S. In tema di Linee guida, è stato promosso il sostegno alla partecipazione di rappresentanti degli Stati membri al *II International Course "Health Care Guidelines"* (23 febbraio 2015, Roma); in tema di centri di expertise e Reti europee di riferimento delle malattie rare lo staff del Coordinating team ha supportato l'organizzazione dell'*Open Day on European Reference Networks* (3 luglio 2015, Roma) e partecipato al *Romanian EUROPLAN workshops on CEs* (Bucarest, 24 luglio 2015); c) analisi finale delle 15 *debrief session* (n. 14 in Stati membri e n. 1 in Serbia), che ha fornito una chiara indicazione degli interessi specifici e le esigenze dei Paesi coinvolti in relazione allo sviluppo e all'attuazione di loro piani nazionali/strategie (NP/S) per la RD (il documento è allegato al Report finale dell'intero progetto); d) pubblicazione e diffusione dei risultati dello studio pilota sull'uso dei "Core Indicators", elaborati nell'ambito di EUROPLAN nel 2013 e adottati come Raccomandazione da EUCERD (l'articolo "Exploring the Usability of EUCERD Core Indicators for Rare Diseases" è stato pubblicato sugli *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*); e) analisi di NP/S dedicati alle malattie rare, pubblicati fino ad agosto 2015. L'obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare l'adesione di NP/S adottati in Europa con le aree Raccomandazioni CE (il documento è allegato al Report finale dell'intero progetto); f) organizzazione, in collaborazione con il team di coordinamento dell'EJA, della Conferenza Finale dell'EJA/EUROPLAN (15 settembre 2015, Lussemburgo), lo scopo è stato illustrare i risultati dell'EJA, esplorando i progressi e le sfide rimanenti nel campo malattie rare e presentare le attività della nuova *Joint Action "Rare Disease Action"* (RD-ACTION); g) sul piano della dissemination, è stato portato avanti l'aggiornamento del sito e dell'account Twitter dedicato ed è iniziata l'elaborazione di articoli dedicati; h) elaborazione del report finale di progetto, che descrive l'intero processo di *capacity building* e le attività svolte in EJA WP4, alias EUROPLAN 2012-2015.
- RD-ACTION (*Data and Policies for Rare Diseases*)  
Il *Kick-off Meeting della Joint Action "Rare Disease Action"* (RD-ACTION KoM, 16-17 settembre 2015, Lussemburgo) ha avuto luogo back-to-back con la conferenza finale della precedente EUCERD *Joint Action* (15 settembre 2015, Lussemburgo).  
La nuova JA, co-finanziata dalla Commissione Europea (*EU Health Programme, 1/6/2015-31/5/2018*), rappresenta il nuovo organo di supporto della Commissione Europea e coinvolge non solo tutti gli Stati membri, ma anche Norvegia, Islanda, Georgia, Armenia e Australia.  
I principali obiettivi di questa azione europea, che seguono idealmente i lavori già iniziati dall'EJA, sono: contribuire all'implementazione delle raccomandazioni della Commissione Europea in ambito di malattie rare; supportare lo sviluppo di *Orphanet* e la

Rapporti ISTISAN 16/17

sua sostenibilità e aiutare gli Stati membri a introdurre l'*Orphacode* nei propri sistemi sanitari, per garantire riconoscibilità alle malattie rare; consolidare le buone pratiche.

Il CNMR, nello specifico, è co-coordinatore del *Workpackage 2* dedicato alla dissemination e leader del Task 2.5 "Sustainable health systems for rare diseases", che ha l'obiettivo di supportare le autorità nazionali nel condividere risorse e strategie per la sostenibilità dei sistemi sanitari, con particolare riferimento alle malattie rare.

– IRDiRC (*International Rare Diseases Research Consortium*)

L'IRDiRC è nato ad aprile 2011 da un'iniziativa della Commissione Europea e dell'*US National Institute of Health* per sostenere la collaborazione internazionale per la ricerca sulle malattie rare. IRDiRC riunisce ricercatori e organizzazioni che investono nella ricerca sulle malattie rare con lo scopo di conseguire due obiettivi principali: rendere disponibili 200 nuove terapie per le malattie rare e sviluppare strumenti diagnostici per la maggior parte delle malattie rare entro la fine del 2020. Per il raggiungimento degli obiettivi sono state create 5 *Task Force*: *Patient Relevant/Reported Outcome Measures*; *Small Population Clinical Trial*; *Matchmaker Exchange*; *Machine Readable Consent*; *Data Mining/Repurposing*.

Il CNMR è coinvolto attivamente nella Task Force "Patient Relevant/Reported Outcome Measures" (PCOM), nella realizzazione di documenti e raccomandazioni.

Nel 2015 è stato realizzato il primo workshop della *Task Force Patient PCOM* (30 novembre 2015, Parigi), cui hanno partecipato gli esperti in materia per stabilire quali azioni sia necessario intraprendere nell'ambito specifico PCOM delle malattie rare (<http://www.irdirc.org/activities/current-activities/tf-prom/>).

– Formazione

Da diversi anni, il CNMR progetta e sperimenta modelli di intervento formativo nell'ambito delle malattie rare, per professionisti dell'ambito sanitario, sociale ed educativo, pazienti e loro familiari, oltre a partecipare su invito a numerosi corsi e convegni organizzati da terzi, in ambito nazionale e internazionale.

Nel 2015, in collaborazione con le facoltà di Pediatria-Neuropsichiatria e di Pedagogia dell'Università di Catania e l'Istituto Comprensivo "Via Trionfale" di Roma, è stato elaborato un progetto per lo sviluppo di una piattaforma multimediale per l'apprendimento delle scienze e la conoscenza delle malattie rare nel primo ciclo d'istruzione, con l'obiettivo di promuovere in un ambiente scolastico l'informazione e la diffusione della cultura scientifica attraverso la conoscenza delle malattie rare.

Tra le attività realizzate nel 2015, sono stati realizzati eventi formativi, trasversalmente a progetti e attività dei reparti del CNMR:

- Percorso formativo "Intervento Psicologico di Aiuto e Supporto ai genitori e familiari di soggetti affetti dalla Sindrome di Prader Willi" organizzato in collaborazione con l'Associazione per l'aiuto ai soggetti con sindrome di Prader Willi e loro familiari sez. Lazio, con n.4 incontri realizzati nel 2015 (12.09.15; 10.10.15; 14.11.15; 12.12.15, ISS, Roma) e due nel 2016;
- *International Course* "Health care guidelines on rare diseases: Quality assessment" (23-24 febbraio 2015 e 3-4 dicembre 2015, ISS, Roma);
- Corso FAD - Screening neonatale esteso per la prevenzione di malattie metaboliche congenite (dal 18 marzo 2015 al 17 marzo 2016, piattaforma EDUISS);
- *3rd International Summer School on Rare Disease and Orphan Drug Registries* (21-23 settembre 2015, ISS, Roma);
- *RD-CONNECT Workshop Data Linkage and Ontologies*, 24-25 settembre 2015, ISS, Roma).

Rapporti ISTISAN 16/17

## — Informazione

Informazione e sensibilizzazione sono molto importanti nell'ambito delle malattie rare ed è per questo che al fine di raggiungere il maggior numero di cittadini, sempre nuovi strumenti (es. i social network) sono utilizzati per affiancare quelli istituzionali, come il telefono Verde Malattie Rare e il sito web [www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr).

- Telefono Verde Malattie Rare (TVMR 800.89.69.49). Ha iniziato la sua attività nel febbraio 2008, per orientare e informare i cittadini, e in primis le persone con malattia rara e le loro famiglie, sulla Rete nazionale malattie rare, sui codici di esenzione, sulle associazioni e in generale su quanto concerne quest'ambito. Il servizio, gestito da un'équipe multidisciplinare, è gratuito da telefoni fissi e cellulari e attivo dal lunedì al venerdì (dalle ore 9:00 alle ore 13:00). Nel 2015, sono pervenute n. 1955 richieste di informazioni (su un totale di 21.007 dal 10/3/2008 al 31/12/15).

Nel corso del 2015, l'équipe del TVMR è stata impegnata nelle seguenti attività:

- elaborazione schede per singole malattie rare, comprendenti presidi, articoli scientifici, sperimentazioni cliniche, associazioni di pazienti;
- elaborazione schede di malattie rare per pareri, interrogazioni parlamentari;
- monitoraggio normativa e implementazione database dei presidi della rete nazionale malattie rare;
- monitoraggio e implementazione database associazioni di pazienti;
- aggiornamento informazioni siti dedicati a presidi, associazioni di pazienti, medicina narrativa del portale web [www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr);
- attività di informazione (incluse richieste per i media) e formazione in corsi e convegni sul territorio nazionale, in collaborazione con enti, istituzioni e associazioni di pazienti;
- attività di ricerca sui bisogni informativi nell'ambito delle malattie rare. Dal 2012, il TVMR è membro dello *European network of e-mail and telephone help lines for rare diseases*, coordinato da EURORDIS; contribuendo alla survey pubblicata nel 2014.

Nei primi mesi del 2015 il Ministero della Salute ha promosso e realizzato insieme al CNMR una nuova locandina e due video spot del TVMR (disponibili al seguente link: [https://www.youtube.com/watch?v=uaUO\\_8FwFZA](https://www.youtube.com/watch?v=uaUO_8FwFZA)) che sono stati diffusi in riviste destinate ai medici (es. *Avvenire medico*), tramite canali social e durante eventi e convegni. Sono stati aperti, inoltre, un account Twitter (@TVMR\_CNMR) e uno Facebook (Telefono Verde Malattie Rare) per potenziare la divulgazione delle informazioni e delle attività del TVMR.

## — Eventi

Sono stati organizzati eventi di informazione/sensibilizzazione, in particolare: a) il convegno "Vivere con una malattia rara. Giorno per giorno mano nella mano" (27 febbraio 2015, Aula Pocchiari, ISS) organizzato, in occasione dell'VIII Giornata Mondiale delle Malattie RARE con l'Intergruppo parlamentare per le malattie rare, Orphanet Italia, Telethon, Pastorale della Salute per la Salute del Vicariato di Roma e UNIAMO - Federazione italiana malattie rare; b) l'open day "Il Piano Nazionale Malattie Rare. Le istanze delle Associazioni" (10 dicembre 2016, Auditorium del Ministero della Salute, Roma) organizzato in collaborazione con il Ministero della Salute e presieduto dal Sottosegretario alla Salute, per dialogare con le Organizzazioni dei pazienti con malattie rare e raccogliere i loro suggerimenti e istanze, e ascoltarne i bisogni.

## — Relazioni e poster

Sono state presentate relazioni orali (o inviati poster) sulle MR e sulle attività del CNMR in numerosi convegni e meeting nazionali e internazionali.

Rapporti ISTISAN 16/17

— Medicina narrativa

Dal 2005, il CNMR promuove lo studio e la diffusione della medicina narrativa nell'ambito delle malattie rare, conducendo una serie di attività, nazionali e internazionali, all'interno del "Laboratorio nazionale di medicina narrativa". La medicina narrativa può essere uno strumento utile, che offre l'opportunità di pensare e affrontare le malattie, rare e croniche, in termini di disease, illness, e sickness e, in tal senso, ben si colloca nell'ambito di un "approccio globale" di sanità pubblica in grado di rispondere ai bisogni delle persone con malattie rare.

Nel 2015, sono state realizzate le seguenti attività, concernenti ricerca, formazione e informazione:

- "Linee di indirizzo per l'utilizzo della medicina narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative". Il documento definitivo della Conferenza di Consenso è stato pubblicato nella Collana Quaderni Sanità de Il Sole24Ore in occasione della giornata mondiale delle malattie rare (febbraio 2015). Le Linee di indirizzo, destinate ad operatori sanitari, sociali e socio-sanitari, unitamente alle relazioni degli esperti e la documentazione dell'evento (inclusa la rassegna stampa della Conferenza che ha avuto luogo 11-13 giugno 2014) sono disponibili nella sezione "medicina narrativa" del sito del CNMR ([www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr));
- *Story Telling on Record* (S.T.o.Re., [www.storeproject.eu](http://www.storeproject.eu)). Progetto di partenariato biennale finanziato nell'ambito del Programma per l'Apprendimento Permanente (*Lifelong Learning Programme*, LLP), Programma settoriale Leonardo Da Vinci, Partenariati Multilaterali (agosto 2013 – luglio 2015). Il progetto, centrato sull'integrazione della cartella clinica con la medicina narrativa, è stato coordinato dall'ISS-CNMR e ha coinvolto 7 Partner da 6 Paesi.

Nel corso del 2015: a) è stata conclusa la ricerca sul campo per l'individuazione di esperienze concrete di integrazione della medicina narrativa nella cartella clinica, b) sono stati progettati, realizzati e analizzati i dati di focus group, organizzati nei Paesi Partner, per lo studio delle esperienze di pazienti, familiari e operatori sanitari in merito all'integrazione della medicina narrativa nella cartella clinica; c) sono stati elaborati due booklet relativi ai risultati del progetto, uno per i professionisti sanitari e uno per pazienti, familiari e associazioni di pazienti, in inglese e nelle lingue dei Paesi Partner – nel booklet destinato ai professionisti, sono state fornite anche informazioni utili sulla ricerca-azione, potrebbe essere un metodo utile per promuovere l'integrazione della cartella clinica con la medicina narrativa (NBM), favorendo l'empowerment dei professionisti, dei pazienti e delle loro famiglie – disponibili nel sito del progetto; d) è stata organizzata e realizzata la conferenza finale del progetto (27 maggio 2015, ISS – trasmessa anche via Twitter-Periscope), con l'obiettivo di divulgare i risultati del progetto ed esplorare i differenti modelli nel campo dell'informazione in medicina; e) sono state condotte attività di disseminazione dei risultati del progetto attraverso diversi canali (es. social media, siti web nazionali e internazionali, pubblicazioni scientifiche – in fase di elaborazione).

Attività di studio e ricerca: a) finalizzazione dell'analisi delle narrazioni raccolte nel laboratorio di expressive writing e malattie rare nell'ambito del Convegno "Pensieri circolari. Narrazione, formazione e cura" (11-12 aprile 2014); b) progettazione di una ricerca-azione finalizzata all'elaborazione di una metodologia di valutazione di interventi di medicina narrativa, coerentemente con le "Linee di indirizzo per l'utilizzo della medicina narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative".