

## Centro nazionale controllo e valutazione farmaci

### *Il CNCF: l'OMCL Italiano*

I laboratori di controllo dei farmaci sono presenti in quasi tutti i paesi membri dell'Unione Europea e operano nell'ambito di una rete internazionale, definita *OMCL Network* coordinata dallo *European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care* (EDQM), organo tecnico scientifico del Consiglio d'Europa con sede a Strasburgo.

Il CNCF svolge su richiesta delle Aziende farmaceutiche e in base ad una legge nazionale, la cosiddetta procedura di *Batch Release*, che prevede controlli analitici su ogni lotto di prodotti immunobiologici, vaccino o emoderivato destinato alla commercializzazione, al fine di accertare che i parametri più critici indicativi della qualità e sicurezza del prodotto, corrispondano ai requisiti di Farmacopea e/o alle specifiche approvate nel dossier di registrazione. Tale attività, che prevede l'esecuzione di saggi biochimici, immunochimici e biomolecolari, viene svolta in conformità con le linee-guida EDQM nell'ambito del Network Europeo dell'Official Control Authority for Batch Release (OCABR) e si conclude con l'emissione di un Certificato di Rilascio (o di Non Compliance) valido in tutti gli Stati membri dell'UE. In tale ambito il CNCF è autonomo e solo al termine della procedura, il lotto di medicinale in questione può essere commercializzato e utilizzato. Da sottolineare che in Italia tutti i lotti di vaccini o emoderivati che sono utilizzati dalla popolazione sono rilasciati o dal CNCF dell'Istituto Superiore di Sanità o da altro OMCL Europeo, secondo linee guida i cui contenuti sono concordati a livello europeo. L'attività di *Batch Release* prevede anche che il CNCF agisca come terzista per conto di altre *National Control Authorities* (NCA) mediante Accordi di Collaborazione specifici con durata definita.

Inoltre, sempre in qualità di Laboratorio Ufficiale per il Controllo dei Medicinali Italiano, il Centro svolge attività di *Post Marketing Surveillance* su mandato dell'AIFA o di altre istituzioni internazionali. A livello nazionale i campioni dei farmaci vengono prelevati sul territorio dai Carabinieri NAS su richiesta dell'AIFA nell'ambito del Programma di Controllo Annuale (PCA). La scelta dei medicinali da sottoporre ogni anno a prelievo dal mercato, è sancita dall'AIFA dopo parere consultivo del CNCF. A livello europeo, *Centrally Authorized Procedure* (CAP), l'attività è coordinata dall'EDQM, dall'*European Medicines Agency* (EMA) o dagli OMCL di altri Stati Membri. Tale attività riguarda farmaci chimici e biologici ed è di fondamentale importanza, al fine di garantire la qualità e la sicurezza del medicinale assunto dal paziente/soggetto. La *Post Marketing Surveillance* riguarda anche i medicinali che abbiano mostrato difetti di qualità o presenza di corpi estranei ovvero che, dopo somministrazione ai pazienti, abbiano causato reazioni avverse o mostrato mancanza di efficacia.

### *Attività anti-contraffazione*

Sempre su mandato di Enti Esterni al CNCF e all'Istituto (AIFA, Magistratura, Ministero della Salute, NAS, ecc.), grande parte dell'attività del CNCF si focalizza sulla individuazione di medicinali falsificati, nell'ambito di programmi di sorveglianza Europei e Nazionali. L'attività in questo ambito, al momento concentrata soprattutto sul farmaco chimico, è di fondamentale importanza perché consente una ulteriore e approfondita sorveglianza di quanto viene utilizzato in particolare da quella fascia di pazienti/soggetti che si affidano incautamente ad internet e a siti web dedicati per acquistare farmaci a prezzi migliori o sfruttando l'anonimato che spesso internet garantisce, in particolare per farmaci dimagranti, anabolizzanti e per il potenziamento della attività sessuale. L'attività antifalsificazione è stata recentemente estesa agli integratori

alimentari che contengono fraudolentemente sostanze con attività farmacologica e ai dispositivi medici che presentano formulazioni e indicazioni d'uso simili ai medicinali (*borderline*).

#### *Attività di valutazione*

Gli esperti del CNCF valutano, dietro richiesta di AIFA, la documentazione relativa ai processi di produzione e alla qualità dei farmaci chimici e biologici, per quanto concerne le richieste di immissione in commercio dei medicinali. Inoltre, su richiesta di altri enti pubblici nazionali ed internazionali, gli esperti del CNCF svolgono attività di parere riguardo ad aspetti specifici di qualità e sicurezza di farmaci biologici e chimici. Infine, in collaborazione con AIFA, gli esperti del CNCF svolgono ispezioni GMP ad officine farmaceutiche in ambito Nazionale ed Europeo.

Insieme all'attività di controllo, l'attività di valutazione rappresenta un contributo fondamentale a garantire la qualità e la sicurezza di un farmaco, nel rispetto delle norme e delle linee guida nazionali ed internazionali.

#### *Sistema di Gestione della Qualità*

Vista la delicatezza dell'attività descritta e dell'evidente impatto dei risultati analitici generati, indispensabile è che essa venga svolta nel rispetto pieno delle norme ISO 17025 per i laboratori di prova e di taratura. Il CNCF viene regolarmente sottoposto ad Audit da parte dell'EDQM.

#### *Segretariato della farmacopea ufficiale*

Presso il CNCF opera il Segretariato della Farmacopea Italiana. È la struttura tecnico-scientifica che permette lo svolgimento e l'attuazione dell'insieme delle attività connesse con l'elaborazione e la pubblicazione della Farmacopea Italiana, l'attività tecnica di supporto per la Commissione Permanente per la Revisione e la Pubblicazione della Farmacopea Ufficiale Italiana e tutte le attività derivanti dalla partecipazione dell'Italia ai lavori per l'elaborazione della Farmacopea Europea nell'ambito della Convenzione (legge n. 757 del 22.10.1973).

A seguito dell'adesione alla Convenzione per l'elaborazione di una Farmacopea Europea (Strasburgo, 22 luglio 1964 /Serie dei Trattati Europei n. 50) l'Italia è impegnata, insieme agli altri Stati firmatari, a partecipare ai lavori per la elaborazione della *Farmacopea Europea* ed a metterla in vigore nel proprio territorio.

Il Segretariato costituisce il punto nazionale di riferimento per i rapporti con il Segretariato della Farmacopea Europea, *European Pharmacopoeia Department* (EPD) presso l'*European Directorate for Quality of Medicines & Healthcare* (EDQM). In questo ambito il Segretariato è anche di supporto e coordinamento all'attività della Delegazione Italiana in seno alla Commissione della Farmacopea Europea e agli Esperti Nazionali che partecipano ai Gruppi di esperti incaricati dell'elaborazione di monografie e capitoli della Farmacopea Europea.

Nello svolgimento delle sue attività, il Segretariato ha contatti con le Autorità regolatorie quali l'AIFA, il Ministero della Salute, la Direzione Generale dei dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico, in particolare per quanto attiene gli aspetti legislativi della Farmacopea, e con i rappresentanti delle categorie quali FOFI, FEDERFARMA, SIFO, SIFAP, ASCHINFARMA. AFI, Assogenerici AIMN, CPA.

#### *Qualità dei farmaci per la sicurezza dei pazienti*

Le due parole chiave che riassumono la quasi totalità delle attività del Centro Nazionale per il Controllo e la Valutazione dei Farmaci sono "*Controllo*" e "*Farmaci*". Contali parole chiave si intende riassumere il concetto che i medicinali, dopo essere stati autorizzati alla commercializzazione, vengono controllati, in varie fasi del loro periodo di validità, in accordo con procedure a valenza nazionale ed internazionale. Lo scopo di tale controllo è garantire che il

cittadino/paziente riceva sempre medicinali di prima qualità, conformi a quanto autorizzato e in linea con gli obblighi di legge.

### **Resoconto attività 2017**

Nell'ambito dei Farmaci Chimici sono state svolte attività analitiche e valutazione focalizzate alla analisi di farmaci, integratori alimentari e dispositivi medici potenzialmente falsificati e applicazione dei metodi analitici alla valutazione di campioni sospetti.

Le attività espletate nel 2017 sono di seguito elencate:

- Sorveglianza Post Marketing nazionale ed internazionale (CAP) e analisi pertinenti segnalazioni di farmacovigilanza;
- Sviluppo di metodi analitici per la verifica della qualità dei Farmaci chimici;
- Studi sulla falsificazione di farmaci, integratori alimentari e dispositivi medici;
- Valutazioni di Dossier (Procedure Nazionali, Centralizzate, Decentrate e di Mutuo Riconoscimento);
- Autorizzazione alla sperimentazione clinica di Fase 1 (Comma C), Fase 2 e Fase 3 per la parte di qualità;
- Autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci chimici per uso veterinario (Procedure Nazionali e Decentrate).

Nell'ambito dei Farmaci Biologici e Biotecnologici sono state svolte attività di controllo dei farmaci emoderivati e vaccini batterici e virali prima della loro commercializzazione (Batch Release), già in commercio (Post Marketing Surveillance). Sono stati effettuati anche analisi dei materiali di partenza e intermedi di processo (plasma pools, bulk di vaccini, eparine crude, ecc.).

In particolare le attività espletate nel 2017 sono di seguito elencate:

- Controllo di lotti di Emoderivati e Vaccini Virali/Batterici e dei pool di plasma destinati al frazionamento industriale con il rilascio di Certificati Europei;
- Sorveglianza Post Marketing nazionale ed internazionale (CAP) e analisi pertinenti segnalazioni di farmacovigilanza;
- Sviluppo di metodi analitici per la verifica della qualità dei Farmaci Biologici, Biotecnologici e per le Terapia Avanzate;
- Valutazioni di Dossier (Procedure Nazionali, Centralizzate, Decentrate e di Mutuo Riconoscimento);
- Autorizzazione alla sperimentazione clinica di Fase 1 (Comma C), Fase 2 e Fase 3 per la parte di qualità e sicurezza virale.

Nel 2017 sono state portate avanti anche le attività di:

- Produzione di Preparazioni di Riferimento e organizzazione studi VEQ per i Servizi Trasfusionali;
- Diagnostica patologie globulo rosso;
- Attività di ricerca nell'ambito del progetto IMI2 "Vaccine batch to vaccine batch comparison by consistency testing" (Vac2Vac) - IMI2 Grant Agreement 2014-02136;
- Attività di ricerca nell'ambito del progetto di Ricerca Finalizzata 2013 (RF-2013-02354874) dal titolo "Studio della prevalenza del virus dell'epatite E nei donatori italiani".

## Centro nazionale dipendenze e doping

Il Centro Nazionale Dipendenze e Doping si propone come punto di riferimento nazionale per le tematiche relative alle dipendenze e al doping da sempre di grande rilevanza e impatto per la salute pubblica. Il doping, le dipendenze da sostanze quali il tabacco, l'alcol o il consumo di droghe, comprese le NPS (Nuove Sostanze Psicoattive) e le dipendenze comportamentali quali il disturbo da gioco d'azzardo, la food addiction o le Technology addiction, sono tra i maggiori fattori di rischio per la salute pubblica.

In una visione strategica e integrata, il Centro opera con un approccio multidisciplinare e traslazionale negli specifici settori di ricerca, controllo, intervento e consulenza.

Il CNDD opera come nodo strategico nel complesso mondo delle dipendenze promuovendo anche la creazione di network che risponda all'articolazione, non sempre uniforme e fluida, della domanda e dell'offerta socio-sanitaria nel panorama nazionale.

La nostra missione è promuovere attività di ricerca nell'ambito delle dipendenze per migliorare la salute individuale e pubblica, attraverso azioni mirate a:

- Sostenere e condurre strategicamente attività di ricerca e istituzionali sulle dipendenze da sostanze e comportamentali.
- Garantire la traslazione, l'attuazione e la diffusione dei risultati della ricerca scientifica per migliorare la prevenzione e il trattamento delle problematiche sanitarie connesse a comportamenti di dipendenza e aumentare la consapevolezza dei cittadini sui rischi per la salute.

### Resoconto attività 2017

Le attività in svolgimento per l'anno 2017 hanno riguardato lo svolgimento di Indagini quantitative e qualitative sulle tematiche delle dipendenze. Le azioni intraprese riguardano lo sviluppo di network di organizzazioni deputate alla difesa ed alla promozione della salute. In particolare, nel 2017 sono state avviate azioni per aggiornare la rete dei servizi per il trattamento delle dipendenze, quali la mappatura e il monitoraggio dei Centri Antifumo, dei Servizi per il trattamento del gioco d'azzardo e dei Club Alcolologici Territoriali (AICAT). Nel 2017-2019, nell'ambito delle politiche alcolologiche, partecipa alla creazione di network, all'identificazione di strategie di diagnosi precoce e di intervento breve (IPIB), alla raccolta di buone pratiche e produzione di linee guida. Nel triennio 2017-2019 saranno implementati programmi e attività dell'OMS: raccolta e confronto di dati formali e flussi informativi; sistemi di monitoraggio e di sorveglianza epidemiologica; standardizzazione di terminologie e nomenclatura, confronti scientifici su *internet addiction*, *gaming*, *gambling* and *electronic devices adictions*. Nell'anno 2017 sono state implementati eventi formativi a distanza per operatori socio-sanitari e per operatori di gioco sul fenomeno del gioco d'azzardo, sono stati realizzati programmi di formazione residenziale per ispettori NAS sul fenomeno del doping e sono in svolgimento programmi formativi per l'identificazione precoce e intervento breve sul consumo di alcol e sul disturbo da gioco.

## Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure

Il Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC) è costituito da un gruppo multiprofessionale e multidisciplinare con competenze in gestione dei servizi sanitari, metodologia della ricerca e della formazione in materia di salute pubblica, sviluppo di linee guida e trasferimento delle conoscenze alla pratica clinica.

Scopo del Centro è supportare il SSN nel processo di miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria e della salute dei cittadini attraverso:

- la *governance* nazionale del processo di produzione di linee guida (LG) di elevata qualità e di buone pratiche clinico-assistenziali informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute della popolazione;
- il miglioramento del sistema di indicatori per la valutazione e il monitoraggio della qualità delle cure;
- la ricerca sui percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali come strumento di implementazione delle LG;
- la promozione della partecipazione consapevole e attiva dei pazienti e dei cittadini alle scelte di salute pubblica;

Le attività sono svolte valorizzando il patrimonio tecnico-scientifico dell'ISS e le eccellenze clinico-metodologiche del Paese, in conformità all'indirizzo strategico della Presidenza ISS.

### Resoconto attività 2017

*Sviluppo del nuovo Sistema Nazionale Linee Guida ai sensi della Legge 8 marzo 2017, n. 24*

- Definizione dei requisiti e delle modalità di invio, della procedura e degli strumenti di valutazione delle Linee Guida (LG) per la pubblicazione nell'SNLG, nonché degli adempimenti per i proponenti di LG pubblicate nell'SNLG. Tali attività sono state svolte in collaborazione con la Fondazione GIMBE.
- Elaborazione del Manuale metodologico ISS 2018 per la produzione di linee guida di pratica clinica con il supporto del GRADE Working Group international. Il manuale incorpora la metodologia GRADE e tiene conto dell'esperienza maturata nella produzione di LG da parte delle maggiori organizzazioni internazionali dedicate allo scopo, adattata al contesto italiano.
- Progettazione e realizzazione del sito web [snlg.iss.it](http://snlg.iss.it) e inserimento dei contenuti nelle diverse sezioni. In particolare:
  - per alimentare la sezione LG è stata fatta una selezione delle LG SNLG presenti nel "vecchio" sito in base alla data di pubblicazione/aggiornamento. Le LG con data di pubblicazione inferiore ai 3 anni sono state sottoposte a valutazione con le griglie AGREE reporting checklist ed AGREE II da parte di referee individuati tra i centri metodologici specializzati nella produzione e valutazione di LG;
  - nella sezione Buone pratiche sono state riportate le buone pratiche identificate dal CNEC attraverso un processo di ricognizione della letteratura biomedica, la sorveglianza attiva delle principali banche dati di LG e Revisioni Sistematiche, dei documenti pubblicati dalle agenzie nazionali e internazionali che producono LG, e delle le best practices riconosciute con meccanismi di consenso fra esperti, a livello nazionale e internazionale.

*Supporto alla segreteria tecnico-scientifica della Commissione nazionale per l'aggiornamento dei LEA nell'ambito della convenzione tra la Direzione generale della Programmazione Sanitaria e l'Istituto Superiore di Sanità.*

In risposta alla richiesta di aggiornamento dei pacchetti prestazionali relativi all'artrite reumatoide inoltrate all'ISS il 20 novembre 2017, è stato elaborato un modello di valutazione delle prestazioni da includere nella griglia LEA basato su standard di riferimento internazionali quali il progetto DECIDE (Devolping and Evaluating Communication strategies to support Informed Decisions and practice based on Evidence), estensione dell'attività del Grade Working Group. Le dimensioni che il CNEC ha incluso nel modello di valutazione delle prestazioni sono: coerenza con i principi ispiratori SSN, rilevanza epidemiologica, efficacia clinica, profilo rischio/beneficio, appropriatezza clinico-organizzativa, risorse necessarie, fattibilità, equità, aspetti etici e medico-legali, valutazione dei costi diretti, accettabilità.

L'esito della valutazione ha consentito di elaborare un report analitico per ogni prestazione con un giudizio finale espresso come prestazione appropriata, appropriata con modifiche, da rivedere, inappropriata.

## Centro nazionale health technology assessment

Il Centro Nazionale per l'Health Technology Assessment (HTA), istituito il 2 marzo 2016 con un Decreto del Ministero della Salute, nell'ambito della approvazione del regolamento di organizzazione e funzionamento dell'Istituto Superiore di Sanità, ha iniziato la sua attività nel gennaio 2017.

La *mission* del Centro è quella di migliorare la qualità, gli standard e il value for money integrando i principi e le metodologie dell'HTA nella programmazione dei servizi sanitari e nella pratica clinica a tutti i livelli. (Decreto 02/03 /2016 - Approvazione dell'organizzazione e del regolamento dell'Istituto Superiore di Sanità – Pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 88 del 15/04/2016).

Lo sviluppo delle attività del Centro Nazionale per l'HTA prevede una integrazione nel nascente sistema HTA italiano. In linea con la missione istituzionale dell'Istituto Superiore di Sanità il Centro HTA sta strutturando la sua attività focalizzando l'attenzione sulle attività di ricerca, di controllo, consulenza, regolamentazione e formazione.

Il programma di attività del Centro prevede che l'attività di valutazione delle tecnologie si realizzi in tutte le fasi del ciclo di vita della tecnologia oltre che in connessione con il Sistema Nazionale delle Linee Guida, previsto dalla Legge 24/2017 e gestito dall'ISS attraverso l'attività del Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità Sanitaria e la Sicurezza.

### Resoconto attività 2017

A partire dal mese di Gennaio 2017 è stata strutturata in termini operativi e logistici l'organizzazione, le risorse e il piano di attività del Centro.

#### *Studio TROCAR*

Obiettivo dello studio è la valutazione clinica, organizzativa ed economica delle metodiche di dosaggio della troponina cardiaca, attualmente disponibili, in pazienti con sospetto infarto del miocardio acuto (IMA) e negatività elettrocardiografica (NSTEMI) ricoverati in 12 Dipartimenti di Emergenza e Accettazione italiani. Inoltre, intende fornire informazioni utili per la produzione di un Report HTA sulla troponina cardiaca ad alta sensibilità.

## Centro nazionale malattie rare

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) è stato istituito mediante Gazzetta Ufficiale n. 157 del 7 aprile 2008. Nella propria *mission*, il CNMR prevede l'integrazione della ricerca scientifica, le funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico, le attività di sanità pubblica, di sorveglianza e monitoraggio della Rete Nazionale Malattie Rare, mediante il Registro nazionale. Il Centro opera in tutte le fasi della ricerca traslazionale formagli operatori del SSN, promuove la qualità delle diagnosi e delle cure, fornisce informazione sui servizi e le normative di interesse, promuove l'inclusione sociale dei pazienti e del loro *empowerment* partecipando allo sviluppo dei programmi comunitari e internazionali sulle malattie rare.

La struttura non è articolata in Reparti.

Di seguito le principali linee di attività:

### *Ricerca scientifica*

- Sperimentale
- Socio-sanitaria

### *Ricerca istituzionale*

- Prevenzione primaria
- Prevenzione secondaria
- Sorveglianza e registri
- Promozione della qualità e della diagnosi delle cure

### *Terza missione*

- Informazione al cittadino:
  - Collaborazioni con Associazioni di pazienti
  - Formazione

Il CNMR intende consolidare le linee di attività già intraprese, potenziandone in particolare alcune, che rispondono alle emergenti necessità dei cittadini e del SSN.

- Consolidare le attività di monitoraggio e sorveglianza per ottenere informazioni epidemiologiche sempre più dettagliate, utili anche a stimare il ritardo diagnostico, la migrazione sanitaria e a supportare la ricerca clinica.
- Ampliare le attività di prevenzione, in particolare primaria e secondaria. Riguardo alla prevenzione primaria, il CNMR nel 2017 ha ottenuto un finanziamento CCM per "Prevenzione e sorveglianza delle malformazioni congenite: interventi sugli ambienti di *vitae* di lavoro per ridurre i rischi da fattore emergenti biologici (incluso virus zika) e non". In merito alla secondaria, il CNMR fa parte del Centro di coordinamento sugli screening neonatali, istituito con la Legge n. 167 del 19 agosto 2016, e ha anche l'onere di avviare e gestire un Registro Nazionale Screening Neonatale Esteso (RNSNE), che raccolga e renda disponibili i dati sugli esiti degli screening neonatali per una verifica dell'efficacia dei percorsi intrapresi e dei costi sostenuti (art 3 comma 4, punto g), che sarà funzionalmente collegato con il Registro Nazionale Malattie Rare.
- Portare avanti le iniziative di ricerca sulle malattie "senza diagnosi", intraprese negli ultimi anni con il coordinamento il progetto bilaterale Italia-USA "Undiagnosed rare diseases". Vista l'esperienza maturata, il CNMR si propone disviluppare una Struttura di Missione Temporanea (SMT) sulle "Malattie Rare e non diagnosticate" con l'obiettivo di i) identificare geni responsabili di patologia, ii) correlare genotipo/fenotipo, iii) migliorare la presa in carico e follow-up del paziente da parte dei clinici, iv) migliorare della qualità, degli standard e il value for money nella gestione di pazienti.

- Incrementare le attività di informazione al cittadino sulle varie tematiche inerenti le malattie rare, soprattutto attraverso il Telefono Verde Malattie Rare, lo sviluppo di un portale dedicato e ad una serie di eventi e corsi.

## **Resoconto attività 2017**

### *1. Ricerca Scientifica - Sperimentale*

*Progetto 1. Studio dei meccanismi molecolari di neuro tossicità amiloide rivolto all'individuazione di indicatori per la diagnosi precoce di malattie neurodegenerative rare.*

La grande famiglia delle malattie amiloidi da “errato piegamento” oltre a malattie ad alta prevalenza, include numerose malattie neurodegenerative rare come ad esempio la malattia di Niemann–Pick, la Polineuropatia Amiloidosica Familiare, l’Encefalopatia Spongiforme Bovina.

Al fine di sviluppare nuovi test diagnostici che permettano una migliore e più precisa diagnosi clinica, il CNMR sta sviluppando un programma di ricerca finalizzato ad individuare nuovi indicatori precoci di malattia.

Il lavoro svolto è stato mirato a studiare i meccanismi molecolari che sono alla base della neurotossicità amiloide ed individuare con esattezza le strutture responsabili utilizzando modelli biofisici e linee cellulari coltivate *in vitro*.

S’intende inoltre puntare al trasferimento tecnologico verso l’ambito clinico dei risultati ottenuti. In particolare, si valuterà su modelli murini la fattibilità dell’analisi spettroscopica non invasiva *in vivo* del fondo oculare, volta a rilevare la presenza di aggregati amiloidei sulla retina.

### *Progetto 2. Studi sulla genomica funzionale delle malattie rare*

L’attività, condotta nell’ambito della genomica funzionale, è rivolta alla comprensione dei meccanismi molecolari che sono alla base di alcune malattie genetiche rare.

L’identificazione di nuovi geni malattia e la successiva caratterizzazione funzionale delle mutazioni patogenetiche rilevate, permettono di finalizzare la ricerca scientifica verso la comprensione dei meccanismi patogenetici, che sono cruciali per la messa a punto di nuovi test genetici e per l’implementazione della diagnosi delle malattie rare; inoltre, favoriscono un miglioramento della consulenza genetica, della presa in carico e follow-up del paziente, aprendo la strada a possibili terapie personalizzate.

### *Descrizione dell’attività 2017*

L’attività corrente è rivolta allo studio di nuove mutazioni del gene CDC42 causanti malattie rare distinte. In pazienti affetti da malattie rare dello sviluppo denominate RASopatie, ma ancora privi di diagnosi molecolare, attraverso l’utilizzo di approcci genomici, sono state identificate per la prima volta mutazioni di CDC42. Si è poi proceduto alla caratterizzazione funzionale attraverso l’utilizzo di approcci *in vitro* (studi biochimici e cellulari), che ha dimostrato che tali mutazioni sono la causa della malattia dello sviluppo nei pazienti affetti. Infine, si è studiato come tali mutazioni alterano la struttura e l’attività della proteina CDC42 e il signalling intracellulare. I risultati ottenuti hanno permesso di attribuire una diagnosi molecolare alle persone affette e vanno ad ampliare il pannello diagnostico delle RASopatie offrendo nuovi test genetici per i pazienti tutt’ora senza diagnosi molecolare. La caratterizzazione funzionale ha permesso, inoltre, di identificare nuovi meccanismi molecolari implicati nella patogenesi delle RASopatie; ciò favorirà i clinici nella presa in carico di nuovi pazienti affetti da Rasopatie e implementerà il follow-up dei pazienti con CDC42 mutato.

Sono inoltre attivi altri due progetti relativi alla caratterizzazione funzionale di:

1. mutazioni nel gene LZTR1 associate alla sindrome di Noonan
2. mutazioni nel gene KCNH1 associate alla sindrome di Zimmermann-Laband

### *Progetto 3. Malattie Rare senza Diagnosi*

Le MR non diagnosticate (MRND) sono quelle che non hanno avuto una diagnosi dal medico referente; alcuni pazienti aspettano anni per una diagnosi definitiva. Le MRND includono gruppi di patologie senza un nome, patologie con un fenotipo ben descritto, patologie con una base molecolare sconosciuta o dovute a fattori sconosciuti non genetici.

Le collaborazioni internazionali sono pertanto cruciali per la condivisione di risorse frammentate in singoli paesi al fine di una migliore diagnosi e trattamento. Il problema dei pazienti non diagnosticati è globale. Il CNMR è Board Member del Network Internazionale “Undiagnosed Diseases Network International-UDNI”. Il network mira a diagnosticare pazienti senza diagnosi nel mondo e include, oltre Italia e USA, altri paesi europei (Austria, Francia, Germania, Ungheria, Spagna, Svezia, Olanda), Canada, Giappone, Australia, India, Israele, Korea del Sud, Sri Lanka e Thailandia.

Il ruolo del CNMR è di coordinare, assieme agli Stati Uniti, le attività del network e renderle disponibili a tutti i partner anche attraverso la gestione del sito web dedicato al Network: [www.udninternational.org](http://www.udninternational.org).

A livello Nazionale, il CNMR è responsabile inoltre del progetto bilaterale Italia-USA “Malattie rare senza diagnosi: un progetto bilaterale Italia-USA”; a questo progetto, finanziato dal Ministero degli Affari Esteri della Cooperazione Internazionale (MAE), partecipano sei centri di riferimento per la ricerca e la clinica sulle malattie rare in Italia ed il National Human Research Institute dell’NIH che vanta una pluriennale esperienza in questo settore.

#### *Obiettivi generali*

Obiettivi generali dei progetti sulle MRND a livello internazionale (UDNI) e nazionale sono:

- Raccogliere dati da pazienti italiani con MRND, usando standard e terminologie comuni per la classificazione attraverso l’impiego di specifici software interoperabili a livello internazionale (uso di nomenclatura Human Phenotype Ontology – HPO);
- Effettuare la caratterizzazione genetico-molecolare di casi selezionati;
- Fornire strumenti migliori e più veloci di alta qualità e utilità clinica, per una corretta diagnosi di patologie rare non diagnosticate;
- consolidare e incrementare collaborazioni tra ricercatori, clinici, studiosi e tutti gli attori impegnati in questo settore a livello globale.

#### *Descrizione dell’attività*

Centri partecipanti:

IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”; Università Ferrara; Centro Multidisciplinare di immunopatologia e documentazione su malattie rare, Torino; Centro Regionale di Coordinamento per le Malattie Rare A.O.U. “Santa Maria della Misericordia” di Udine; Policlinico Tor Vergata; Università dell’Aquila.

#### *Risultati*

- Raccolti dati pazienti con malattia rara senza diagnosi;
- sono state incluse famiglie e casi sporadici per i quali si dispone di albero genealogico;
- sono stati collezionati da ciascun centro partecipante all’iniziativa i materiali biologici (per lo più DNA);
- i casi selezionati sono stati raggruppati nelle seguenti classi fenotipiche a) disordini del tessuto connettivo vascolare; b) sindromi da disabilità intellettiva; c) disordini metabolici; d) sindromi dei motoneuroni; e) sindromi da anormalità multiple; f) miopatie; g) sindromi auto infiammatorie sistemiche; le classi con il maggior numero di pazienti finora collezionati sono quelle delle sindromi con disabilità intellettiva e anormalità multiple;
- sono stati inseriti nel suddetto database un totale di 53 casi di pazienti senza certa diagnosi da parte dei 6 centri Italiani coinvolti progetto e 14 casi provenienti dal partner USA;

- dei 53 casi inseriti nel database da parte dei centri italiani, 3 famiglie (in totale 13 casi) sono state inviate all'analisi di approfondimento genomico (next generation sequencing).

*Progetto 4. Modelli cellulari di malattie rare: genome editing attraverso CRISPR/Cas9 di cellule iPSC da pazienti affetti da MLC*

La generazione di linee cellulari iPSC (induced pluripotent stemcells) derivate da pazienti, associato a genome editing attraverso la tecnologia CRISPR/Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeat/CRISPR associated protein 9), apre la possibilità di creare modelli in coltura di un ampio repertorio di malattie rare. Varianti genetiche di interesse possono essere introdotte o corrette per generare coppie isogeniche di linee cellulari che possono essere comparate per rivelare differenze cellulari fenotipiche attribuibili alla variante genetica.

Nel processo di creazione di modelli di malattia, piccole differenze fenotipiche tra cellule differenziate da iPSC di paziente o da iPSC di controllo da soggetti sani potrebbero riflettere variazioni insite nelle linee individuali di iPSC. Il genome editing di iPSC da paziente per correggere la mutazione e ripristinare il wild-type consente di ottenere una coppia isogenica di iPSC, una specifica della malattia e l'altra di controllo, che differiscono esclusivamente per la mutazione che causa la malattia, eliminando la variabilità interna al sistema e evidenziando le differenze specifiche tra le due linee. Rispetto all'utilizzo di iPSC derivate da soggetti sani, che mostrano una imprevedibile variabilità fenotipica dovuta ai numerosi SNPs (single nucleotide polymorphisms) presenti in ciascun genoma, stabilire attraverso editing genomico controlli isogenici che differiscono solo in un unico (o pochi) SNPs può ridurre le differenze dovute alla variabilità genomica.

Questo progetto si propone di utilizzare la tecnologia CRISPR/Cas9 per correggere in cellule iPSC derivate da pazienti mutazioni responsabili della malattia e, ripristinando il corretto fenotipo wild type, generare coppie isogeniche di linee cellulari da utilizzare come modelli di patologia per studi funzionali. Nello specifico si lavorerà per ottenere linee cellulari che consentano studi funzionali sulla leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali (MLC), una rara forma di leucodistrofia spongiforme causata da mutazioni a carico del gene MLC1. L'osservazione dei tratti distintivi di questa patologia, l'edema cerebrale, le cisti fluide subcorticali, i vacuoli a carico della mielina e degli astrociti, fa ipotizzare che il danno cerebrale nei pazienti MLC possa essere determinato da anomalie nella funzionalità astrocitaria.

il progetto ha previsto per il primo anno, l'acquisizione e la messa a punto della tecnologia CRISPR/Cas9 su linee cellulari in coltura, facilmente coltivabili e trasfettabili, quali per esempio le cellule HEK 293.

*1. Ricerca scientifica – Socio-sanitaria*

*Realizzazione di studi Patient-reported outcomes (PROs)*

Patient-reported outcomes (PROs) sono importanti perché forniscono il punto di vista del paziente su una malattia/un trattamento che non può essere rilevato con una misurazione clinica, ma che può essere importante per i pazienti (e la loro aderenza al trattamento) tanto quanto una misurazione clinica. Per PROs si intende un insieme di concetti direttamente correlati allo stato di salute dell'individuo (es. stato di salute generale o Health Related Quality of Life-HRQoL) ed aspetti non direttamente correlati (es. attività quotidiane, aspetti economici, lavoro, percezione del sistema sanitario ecc).

*Obiettivo generale*

Misurare la Qualità della Vita correlata allo stato di salute (HRQoL) dei pazienti affetti da malattie rare e delle persone che li assistono, quantificando anche il carico sociale ed economico che la malattia comporta per le famiglie e per la società.

*Obiettivo specifico*

Valutare la qualità di vita e i costi sociali correlati alle malattie rare. Per ogni patologia o gruppo di malattie rare oggetto dello studio verranno valutati:

- Costi Diretti;
- Costi Indiretti;
- Qualità di vita.

#### *Descrizione delle attività 2017*

Disegno e realizzazione dello studio (Patient-reported outcomes (PROs) per la sindrome del Cri di Chat attraverso:

- sviluppo protocollo dello studio e ricerca bibliografica;
- validazione questionari;
- realizzazione e implementazione della piattaforma web-based della survey;
- compilazione questionari online;
- analisi dati.

#### *Risultati 2017*

- Compilazione di 50 questionari;
- Draft report di analisi dati sui costi diretti, indiretti e QoL per la sindrome del Cri di Chat;
- Programmazione attività anni 2018-2019;
- Pubblicazione di almeno un report e un articolo scientifico relativo ai risultati dello studio sulla sindrome di Cri du Chat;
- Organizzazione di un workshop per la presentazione e divulgazione dei risultati;
- Stesura e avvio studi Patient-reported outcomes (PROs) focalizzati su altre patologie rare.

#### *Laboratorio Medicina Narrativa*

Il Laboratorio di Medicina Narrativa nasce e si sviluppa in un'ottica bio-psico-sociale di umanizzazione delle cure, promuovendo lo studio e l'utilizzo della medicina narrativa e delle narrazioni in generale nel contesto delle *medical humanities*, con un focus sul tema delle malattie rare. Tali patologie, per le loro caratteristiche intrinseche sono un esempio paradigmatico di complessità in sanità, "cartina tornasole" per l'utilizzo di metodologie privilegiate come la medicina narrativa (narrative based medicine).

Il Laboratorio si articola in tre macro sezioni: *a)* ricerca scientifica in ambito biomedico e socio-assistenziale, *b)* formazione e *c)* comunicazione. In un'ottica di public engagement, le attività del Laboratorio sono realizzate in collaborazione con enti, associazioni ed imprese.

#### *Finalità*

Favorire l'empowerment dei cittadini, inclusi pazienti con malattie rare e loro familiari, professionisti sanitari e socio-sanitari, al fine di tutelare e promuovere la salute pubblica.

#### *Obiettivi*

Promuovere e diffondere:

- la conoscenza e l'uso della medicina narrativa nell'ambito delle malattie rare;
- la comprensione della "rappresentazione sociale" delle malattie rare (ovvero la percezione delle malattie rare condivisa all'interno della collettività) e dei maggiori aspetti critici ad esse connessi;
- la sensibilizzazione sul tema malattie rare.

#### *Rendicontazione attività 2017*

Nell'ambito del Laboratorio di Medicina Narrativa sono state realizzate le seguenti attività nel corso del 2017:

- studio delle narrazioni dei volontari della Fondazione "W Ale", realizzate nel Laboratorio sulle emozioni nell'ambito del percorso formativo loro dedicato nel 2016;
- incontro formativo su medicina narrativa e malattie rare, per docenti di scuola secondaria superiore e di formatori degli adulti, selezionati da AKETH "Developmental Center of Thessaly", progetto Erasmus+ KA1, Centro Studi Città di Foligno;

- progettazione e realizzazione percorso formativo CS2 “Arte e Scienza nelle Malattie Rare” nell’ambito del progetto “Alternanza Scuola-Lavoro”, coordinato dal Servizio Conoscenza e Comunicazione Scientifica dell’ISS (marzo 2017);
- progettazione ed organizzazione del Workshop "Le narrazioni vestite di tecnologie. Come cambiano le storie e il loro uso nell’era della salute digitale" (febbraio 2018);
- attività relative al Concorso letterario, artistico e musicale “Il Volo di Pegaso” (cfr. sezione specifica “Progetto Il Volo di Pegaso”).

### *Progetti Europei*

*RD-CONNECT: an integrated platform connecting registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare disease research* (1/11/2012-31/10/2018 - 7<sup>th</sup> Framework Programme).

Obiettivo di RD-Connect è creare una infrastruttura globale permettere in relazione dati di malattie rare provenienti da diversi progetti di ricerca in una unica risorsa centrale a cui possano accedere ricercatori attivi in diverse parti del mondo.

Il CNMR coordina il Work package 2, dedicato ai database e registri di pazienti, che ha come obiettivo principale quello di contribuire ad armonizzare e standardizzare l'attività di raccolta dati dei database e dei registri di pazienti con malattie rare per definire coorti di pazienti ben caratterizzate e stratificate per genotipi specifici che permettano la conduzione di ricerche di Omics, ricerche traslazionali e trial clinici.

#### *Descrizione dell’attività*

Nell’ambito dell’attività del WP2 è stato creato, e periodicamente aggiornato, un database di tutti i registri/database esistenti di malattie rare a partire da diverse fonti di informazione.

Insieme al WP3 sulle biobanche, sono stati identificati i principali criteri di valutazione dei registri che ne definiscono l'utilità per la ricerca (Trial readiness), in particolare le caratteristiche generali dell'Organizzazione ospite, le fonti di finanziamento, i tipi di dati raccolti e l'uso di ontologie per la descrizione fenotipica, la copertura geografica, la raccolta di biomateriale e altro materiale clinico e di Imaging; i tipi di malattie di interesse del registro con le relative codifiche; gli standard adottati per la raccolta, archiviazione e analisi dei dati; le politiche e procedure per accedere ai dati stessi, la documentazione prodotta dal registro.

Questi criteri sono stati adottati per creare il profilo di descrizione dei registri, detto "ID-Card" che costituisce la base del catalogo online dei registri e biobanche sviluppato insieme al WP3.

Il catalogo online di RD-Connect, disponibile a partire da Novembre 2014, è attualmente popolato da diversi registri (240) che hanno reso visibile numero di casi inseriti.

Rendendo disponibile questa informazione il catalogo di RD-Connect intende facilitare la condivisione di informazioni più dettagliate che i responsabili dei registri potranno caricare direttamente sulla piattaforma o condividere con i ricercatori che ne faranno richiesta.

Inoltre sono state condotte diverse iniziative e strumenti per favorire l'avvio di nuovi registri e garantire l'interoperabilità di quelli esistenti.

*E-RARE3: "ERA-NET rare disease research implementing IRDIRCobjectives"* (2015-2020 - Horizon 2020)

La frammentazione delle risorse e delle conoscenze e la mancanza di trattamenti specifici per la maggior parte delle malattie rare evidenziano la necessità di un approccio coordinato.

Inoltre il basso numero di pazienti affetti richiede la collaborazione transnazionale ed approcci multidisciplinari per definire la prevalenza, costruire registri dei pazienti, identificare biomarcatori, sviluppare nuovi strumenti diagnostici e, infine, eseguire studi clinici per lo sviluppo di trattamenti.

#### *Obiettivi del progetto*

Il consorzio E-Rare è stato istituito nel 2006 per mettere in collegamento le organizzazioni responsabili dei finanziamenti e ministeri che, combinando le scarse risorse dedicate alla ricerca sulle malattie rare a livello nazionale, hanno permesso la partecipazione di molti ricercatori a progetti transnazionali attraverso il lancio annuale di Joint Transnational Calls (JTCs).

Il consorzio attuale comprende 25 istituzioni provenienti da 17 paesi europei e non.

#### *Descrizione dell'attività*

Il CNMR è partner del progetto fin dalla sua prima edizione nel 2006.

Nell'ambito dell'attuale progetto il CNMR è leader del WP9 (Strengthening research collaboration and enhancing knowledge translation) il cui obiettivo è il rafforzamento della comunicazione e delle interazioni tra i diversi soggetti interessati al fine di aumentare la consapevolezza riguardo all'importanza della ricerca delle malattie rare e il suo finanziamento.

Il WP9, opera in collaborazione con altri WPs al fine di raccogliere i risultati, valorizzare le informazioni e assicurare un'ampia e mirata comunicazione e diffusione dei risultati generati da E-Rare-3.

Inoltre si occupa di implementare nuovi strumenti al fine di garantire un maggiore networking.

L'attività è anche rivolta al WP8 dedicato ad attuare gli obiettivi di IRDiRC nella politica di ricerca strategica di E-Rare-3.

Il CNMR si occupa infine della raccolta delle esigenze di ricerca che emergono da attività specifiche delle agenzie nazionali e reti internazionali, in collaborazione con il progetto RARE BestPractices.

*RD-Action (Rare Diseases-Joint Action). Promoting Implementation of Recommendations on Policy, Information and Data for Rare Diseases. (2015-2018 - European Union's Health Programme)*

RD-Action rappresenta il rinnovato sostegno della Commissione Europea (EC) alle malattie rare attraverso la sua Direzione Generale della Salute. Questa azione comune si pone tre obiettivi principali: (i) contribuire all'implementazione, attraverso gli Stati Membri, delle raccomandazioni della Commissione Europea sulle politiche a favore delle malattie rare; (ii) supportare lo sviluppo di Orphanet e garantire la sostenibilità, e (iii) adoperarsi affinché gli Stati membri introducano il codice Orpha nei propri sistemi sanitari per dare maggiore visibilità alle malattie rare. Nell'ambito della RD-Action, il CNMR è co-leader del WP2 "Dissemination" e coordina il Task 2.5 "Promote sustainable health systems for rare diseases".

#### *Obiettivi del progetto*

Il Task 2.5 sulla sostenibilità dei sistemi sanitari è mirato a identificare e comprendere i meccanismi che influenzano la sostenibilità, l'equità e la resilienza dei sistemi sanitari per le malattie rare. Intende supportare le autorità nazionali a quantificare i costi e delle malattie rare e le risorse disponibili per sistemi sanitari sostenibili e resilienti, tenendo in considerazione i principi di equità, qualità ed efficienza, coinvolgendo stakeholders, policy makers e cittadini coinvolti in Piani e Strategie Nazionali per le malattie rare.

#### *Descrizione dell'attività 2017*

Nel 2017, è stata raggiunta la seconda milestone (la definizione di gruppi di lavoro su aree specifiche per la sostenibilità), la pubblicazione di un articolo relativo alla review della letteratura condotta nel 2016, l'organizzazione del primo workshop di progetto per condividere i risultati della review della letteratura e identificare specifici gruppi di lavoro, la redazione del primo deliverable "Progress dissemination report on health Systems equity".

## *2. Ricerca istituzionale*

### *Prevenzione primaria*

Le malformazioni congenite (MC) pur rappresentando eventi individualmente rari, nel loro complesso sono un rilevante problema di sanità pubblica sia per ciò che riguarda le dimensioni del problema (si stima coinvolgono circa il 3% dei nati) sia per gli esiti che spesso sono cronici ed invalidanti.

La rilevanza in sanità pubblica si esprime attraverso molteplici atti di indirizzo e di diritto emanati a livello nazionale come ad esempio: il "Documento di indirizzo per l'attuazione delle linee di supporto centrali al Piano nazionale della prevenzione 2014-2016", il DPCM 9 luglio 1999 "Atto di indirizzo e coordinamento alle regioni ed alle province autonome di Trento e Bolzano in materia di accertamenti utili alla diagnosi precoce delle malformazioni e di obbligatorietà del controllo per l'individuazione ed il tempestivo trattamento dell'ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica" e il DPCM 3 marzo 2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità di tumori e di altre patologie".

Tra le malattie rare le MC presentano la possibilità di un efficace intervento di prevenzione primaria in quanto sono noti i fattori di rischio.

#### *Descrizione attività 2017*

L'attività di documentazione, studio e coordinamento del CNMR dell'Istituto Superiore di Sanità ha convertito i singoli interventi di sanità pubblica in questo ambito in una strategia di prevenzione primaria globale delle MC, incentrata su azioni evidence-based e di cui si possa valutare impatto ed efficacia rispetto agli obiettivi, tra cui la misura dell'empowerment degli operatori socio-sanitari, delle donne in età fertile e delle coppie.

#### *Risultati 2017*

È stato sviluppato un approccio operativo di tipo integrato formativo e divulgativo, per la prevenzione primaria delle MC e di altri esiti avversi della riproduzione (EAR) basato su buone pratiche del SSN e comportamenti consapevoli dei cittadini. Questo approccio ha fornito un contributo di conoscenze ed esperienze nell'ambito del "Tavolo tecnico ministeriale 1000 giorni" istituito presso il Ministero della Salute e rappresenta una linea di attività nell'ambito delle azioni centrali del CCM 2017.

#### *Prevenzione secondaria attraverso Programmi di Screening neonatale e Registro Nazionale Screening Neonatale Esteso (RNSNE)*

La Prevenzione secondaria rappresenta un intervento di secondo livello che, mediante la diagnosi precoce di malattie in fase asintomatica (programmi di screening), mira ad ottenere la guarigione o comunque limitarne la progressione. Consente l'identificazione di una malattia o di una condizione di particolare rischio seguita da un immediato intervento terapeutico efficace, atto a interromperne o rallentarne il decorso.

Per alcune patologie rare, come le malattie metaboliche congenite (MMC), è possibile attuare interventi di prevenzione secondaria attraverso programmi di screening neonatale.

In Italia lo SNE è diventato obbligatorio con la Legge n. 167 del 19 agosto 2016 e successivamente ne sono state delineate le disposizioni pratiche e operative con il D.M. 13 ottobre 2016. Al fine di favorire la massima uniformità nell'applicazione sul territorio nazionale la Legge n. 167 (art. 3, comma 1, della legge 19 agosto 2016, n. 167) ha anche istituito presso l'ISS, il Centro di coordinamento sugli screening neonatali. Fra i compiti del Centro, c'è l'Istituzione di un Archivio centralizzato o Registro Nazionale Screening Neonatale Esteso (RNSNE), che raccolga e renda disponibili i dati sugli esiti degli screening neonatali per una verifica dell'efficacia dei percorsi intrapresi e dei costi sostenuti. Il registro nazionale SNE verrà istituito nel Centro Nazionale Malattie Rare, in quanto funzionalmente collegato con il Registro Nazionale Malattie Rare, istituito con D.M. 279/2001 e deputato alla sorveglianza delle malattie rare (malattie metaboliche ereditarie rare incluse).

#### *Obiettivo generale*

Assicurare supporto tecnico-scientifico per l'implementazione uniforme su tutto il territorio nazionale della Legge del 19 agosto 2016, n. 167 legge e del D.M. 13 ottobre 2016 sugli screening neonatali.

*Obiettivi specifici*

- Espletare i compiti del Centro di coordinamento sugli screening neonatali (art. 3, comma 1, della legge 19 agosto 2016, n. 167);
- Rendere disponibili dati per una verifica dell'efficacia, anche in termini di costo dei percorsi intrapresi dello screening attraverso l'istituzione del Registro Nazionale Screening Neonatale Esteso (RNSNE).

*Descrizione delle attività 2017*

- Partecipazione alle riunioni del Centro di coordinamento;
- Realizzazione di una survey con l'obiettivo di raccogliere informazioni, a livello regionale, sullo stato di attuazione della Legge 19 agosto 2016 n. 167 e del D.M. del 13 ottobre 2016 sul sistema dello SNE;
- Organizzazione Convegno nazionale SNE;
- Progettazione del RNSNE;
- Progettazione del corso FAD (Formazione a distanza) sullo SNE, sviluppo dei relativi materiali didattici e alla costruzione del corso sulla piattaforma di erogazione.

*Risultati 2017*

- Analisi preliminare dei risultati dei questionari e stesura primo draft report sullo stato di attuazione a livello regionale della Legge 167/2016 e del D.M. 13 ottobre 2016 sullo screening neonatale esteso (SNE) al 30 giugno 2017;
- Elaborazione del primo draft del flusso informativo e definizione delle informazioni da raccogliere (dataset) del RNSNE;
- Sviluppo del materiale didattico per un Corso FAD sulla piattaforma [www.eduiss.it](http://www.eduiss.it).

*Sorveglianza e Registri*

*Registro Nazionale Malattie Rare*

*Rilevanza e obiettivi:*

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), istituito con l'art. 3 del DM 279/2001, è il principale strumento scientifico-istituzionale 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, sia a livello nazionale sia a livello regionale. La sua gestione ottimale, pertanto, può avere forti ricadute anche sulle capacità assistenziali dell'intero sistema.

Il Registro ha come obiettivi generali la sorveglianza delle malattie rare e il supporto alla programmazione nazionale e regionale degli interventi per i soggetti affetti da malattie rare (art. 3). Il Registro mira infatti a ottenere informazioni epidemiologiche, utili a definire le dimensioni del problema; si tratta, inoltre, di uno strumento utile per stimare il ritardo diagnostico, la migrazione sanitaria dei pazienti e la presa in carico dei centri della rete, per supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici.

Le Regioni raccolgono i dati relativi al proprio territorio inserendoli all'interno dei registri regionali delle MR che a loro volta li inviano al RNMR.

Con tutte le Regioni è stato condiviso e concordato, attraverso l'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007, un elenco di variabili obbligatorie relative alla parte anagrafica di arruolamento del paziente e alla patologia (data set minimo) da inviare al RNMR.

Il CNMR mette a disposizione un software alle Regioni che non hanno attivato un proprio sistema per la raccolta dati.