

# Patto d'Intesa

per la ricerca e la cura dei bambini e delle persone con malattie rare  
20 febbraio 2015

## Piano Operativo 2015-2018



Giuseppina Annicchiarico

Diana Conte Camerino

Mattia Gentile

Patrizia Suppressa

29 Febbraio 2016



Hanno partecipato ai lavori del Tavolo Patto d'Intesa e Piano Operativo 2015-2018:

<i>Coordinamento Regionale Malattie Rare</i>	Giuseppina Annicchiarico, Ettore Attolini, Renza Barbon Galluppi, Michele Lattarulo, Giancarlo Logroscino, Francesco Papadia, Carlo Sabbà
<i>Centro di assistenza e ricerca sovraziendale per le Malattie Rare</i>	Carlo Sabbà, Patrizia Suppressa e Nicoletta Resta
<i>Università degli Studi di Bari</i>	Diana Conte Camerino (Delegato del Rettore), Jeanfrancois Desaphy, Paola Imbrici, Antonella Liantonio
<i>Università degli studi di Foggia</i>	Maurizio Margaglione (Delegato del Rettore)
<i>Università del Salento</i>	Michele Maffia (Delegato del Rettore), Cecilia Bucci, Massimo Marra, Serafina Massari, Tiziano Verri
<i>Politecnico di Bari</i>	Eugenio Di Sciascio, Caterina Casavola (Delegato del Rettore), Vitoantonio Bevilacqua, Dino Borri, Daniela De Venuto, Giuseppe Mastronardi, Carmine Pappalettere
<i>S.I.G.U. Puglia</i>	Mattia Gentile
<i>F.I.M.M.G. Puglia</i>	Filippo Anelli
<i>F.I.M.P. Puglia</i>	Ruggero Piazzolla
<i>S.M.I. Puglia</i>	Anna Lampugnani
<i>Progetto EMOTION</i>	Mariarosaria Scherillo

Il Presidente della Scuola di Medicina di Bari (Loreto Gesualdo) ha espresso apprezzamenti per i contenuti del presente Piano.



## Sommario

<b>Introduzione</b>	<b>5</b>
<b>Formazione e cultura delle malattie rare, promozione della ricerca clinica (regolamento UE 536/2014 del 16.04.2014): il network della ricerca pugliese</b>	<b>8</b>
<b>Approccio interdisciplinare alla cura dei malati rari: la teleconsulenza a favore dell'integrazione ospedale/territorio</b>	<b>12</b>
<b>Organizzazione della Rete dei Laboratori di Genetica – Connessione alla rete dell'assistenza</b>	<b>15</b>
<b>Promozione della ricerca: intesa pubblico-privato</b>	<b>19</b>
<b>Allegato A: Scheda di ricognizione attività di ricerca</b>	<b>23</b>

## Introduzione

Sono definite rare quelle malattie che colpiscono non più di 5 abitanti ogni 10.000 abitanti.

Le malattie rare censite da Orphanet sono oltre 8.000 differenti entità nosologiche.

Il presente Piano muove dalla necessità dell'assistenza a malati molto fragili per rarità della patologia da cui sono affetti, cronicità e complessità delle cure.

Il Patto d'intesa mette insieme gli attori dell'assistenza sanitaria, della ricerca e dell'università con l'obiettivo di rispondere alle sfide poste dalle malattie Rare nel campo non solo della ricerca in campo clinico in senso stretto, ma anche in senso più ampio nel campo della Farmacologia, della Domotica, della Biologia di base e traslazionale e delle Biotecnologie, della Bioinformatica, della Bioetica, della Psicologia, della Sociologia, del Diritto per migliorare la qualità della vita dei malati rari e per la loro piena integrazione sociale e con la consapevolezza che risultati di ricerca e protocolli di assistenza sperimentati nel campo delle MR potranno essere usati per altre malattie croniche e invalidanti.

Obiettivo del sistema sanitario deve essere curare il malato nei propri luoghi di vita per favorire integrazione e qualità della vita; in tal senso pediatri e medici di famiglia, ASL e distretti socio sanitari (DSS) e ospedali hanno ruolo strategico. D'altro canto la peculiarità di tali malattie richiede un'elevata specializzazione dei centri di cura che devono assistere un bacino di popolazione ampio perché la casistica sia significativa. Per questo motivo l'ambito di riferimento è l'Europa, all'interno della quale i pazienti sanno individuare le eccellenze nel campo della diagnosi e cura delle MR. Per questo motivo l'Europa sta promuovendo le reti ERN (European Reference Network) anche per le malattie rare, reti alle quali anche l'Italia deve candidare i propri centri di competenza.

La regione Puglia, che si è dotata di un Sistema Informativo Malattie Rare (SIMARRP) che crea una rete tra l'assistenza dei Presidi della Rete nazionale, ospedali e territorio, e condivide e riusa l'expertise di altre 8 regioni, è nelle condizioni di candidare alla rete ERN i propri Presidi sulla base di dati oggettivi di attività.

Il Coordinamento Regionale Malattie Rare della Regione Puglia ha effettuato la ricognizione dei luoghi di cura negli ospedali e nei DSS ha allestito la rete Malattie Rare (MR) con referenti negli ospedali, nelle 6 ASL e in tutti i DSS, ha implementato l'infrastruttura logica, ha connesso i nodi dell'assistenza: esempio reale di integrazione Ospedale-Territorio.

Il sistema informativo consente oggi di apprezzare un'inversione di tendenza relativamente alla mobilità passiva, frutto del miglioramento dell'assistenza e della conoscenza raggiunto in regione nel campo delle MR.

Il CoReMaR ha redatto il 1° Report del SIMaRRP che descrive per la prima volta

1. i centri di cura attraverso il rispettivo reale carico di lavoro (quanti malati si curano in quel centro),
2. quanti sono gli ammalati in Puglia (circa 16.000 i dati inseriti),
3. da quali malattie i pazienti rari sono affetti,
4. il peso della migrazione extraregionale (più del 40 %).

L'attività svolta ha favorito l'appropriatezza diagnostica. Considerato che la diagnosi di MR genera l'esenzione alla partecipazione al costo dei farmaci e delle prestazioni, ne è derivata un'effettiva congruità con i benefici concessi alle persone affette da MR. Infatti, nel 2007 coloro che godevano in Puglia di tali benefici ammontavano ad oltre 50.000 persone. Una cifra non corrispondente a quella prevista dalla letteratura scientifica. Oggi si contano invece circa 26.000 esenti e, considerato che 10.000 di questi sono celiaci (malattia non più rara pur essendo ancora presente nell'elenco ministeriale delle MR), possiamo riassumere che i malati rari in Puglia sono circa 16.000. Tale numero è quello ipotizzato dalla scienza.

Con l'evoluzione del Sistema sarà possibile monitorare in linea il percorso assistenziale di ogni persona con MR, dai Presidi della Rete nazionale, agli ospedali del territorio, fino all'assistenza domiciliare adottando protocolli terapeutici-assistenziali condivisi. Questo renderà più efficace l'assistenza e consentirà anche di valutare l'appropriatezza prescrittiva, il monitoraggio del costo dell'assistenza al singolo ammalato e complessiva per gruppi omogenei di malati.

Intorno a questo percorso e fruendo della conoscenza che tale sistema informativo rende disponibile, i firmatari del Patto sono chiamati, anche nell'ottica di promuovere in ambito europeo esperienze e modelli di integrazione tra mondo dell'assistenza sanitaria, della ricerca e della formazione e delle imprese, a fornire il proprio apporto come definito nel Patto.

Ne derivano una programmazione sanitaria coerente e il monitoraggio delle azioni intraprese, lo sviluppo e l'innovazione, la promozione dell'intesa pubblico-privata e degli investimenti pubblico-privati, la promozione della ricerca clinica e della cura avanzata.

Le Università hanno avviato il censimento dei propri gruppi di ricerca e le rispettive attività (Scheda di rilevazione allegata)

Il presente Piano ha l'obiettivo di declinare:

1. compiti e funzioni dei firmatari del Patto d'intesa in oggetto
2. strategie necessarie alla realizzazione di quanto condiviso nei dieci articoli del medesimo Patto, che è parte integrante del presente documento.

Con esso s'intende garantire coerenza tra le attività regionali di cura, ricerca, innovazione e sviluppo, avendo come target finale i bambini e le persone con malattie rare, come target intermedio i giovani ricercatori pugliesi e come strumento la "conoscenza".

Il presente Piano è composto da quattro capitoli:

1. formazione e cultura delle malattie rare, promozione della ricerca clinica (regolamento UE 536/2014 del 16.04.2014): il network della ricerca pugliese
2. approccio interdisciplinare alla cura dei malati: la teleconsulenza a favore dell'integrazione ospedale/territorio
3. organizzazione della rete dei laboratori di genetica: connessione alla rete dell'assistenza
4. promozione della ricerca: intesa pubblico-privata



## **Formazione e cultura delle malattie rare, promozione della ricerca clinica (regolamento UE 536/2014 del 16.04.2014): il network della ricerca pugliese**

*a cura di Diana Conte Camerino*

Questo capitolo definisce le azioni, a più livelli, con cui i firmatari del Patto d'Intesa MR intendono promuovere la conoscenza del tema in oggetto, la ricerca clinica e la partecipazione a studi clinici relativi a malattie rare a livello nazionale o internazionale.

### **A. La promozione della conoscenza**

#### **A.1. L'impegno delle Università e strutture di Ricerca pugliesi nelle attività di ricerca e didattica relative alle malattie rare**

Considerato il ruolo fondamentale delle Università nella formazione e nella divulgazione, al fine di promuovere la cultura sulle malattie rare e avvicinare la clinica alla ricerca, le Università pugliesi contribuiscono attraverso:

- Tesi di laurea dedicate alle malattie rare
- Tesi di Dottorato dedicate
- Lezioni dedicate nell'ambito dei corsi curriculari di Lauree, Dottorati di ricerca, Master, Corsi di perfezionamento
- Lezioni dedicate nelle Scuole di Specializzazione Mediche ed in Farmacia Ospedaliera
- Training di dottorandi e ricercatori in centri di ricerca dedicati
- Organizzazione di eventi dedicati (seminari, simposi, workshop,...)
- Collaborazioni/partecipazioni a reti nazionali ed internazionali focalizzate alle malattie rare

I firmatari del Patto d'Intesa MR condividono l'organizzazione:

1. a breve termine e da parte del dip. di Farmacia – Scienze del Farmaco dell'Università degli Studi di Bari di un corso di didattica libera (8 CFU) dal titolo "Malattie rare: dalla ricerca al percorso assistenziale", trattando vari aspetti delle malattie rare, quali epidemiologia, genetica, farmacologia, sperimentazione clinica, bioetica, regolatorio, management sanitario, e farmaco economia, con la partecipazione trasversale di docenti delle varie discipline;

2. a medio termine ed in collaborazione con la Prof. Facchin del Registro Veneto e l'Università di Padova, di un master Post laurea "Malattie rare: le reti nazionali ed internazionali al sostegno della ricerca e dell'assistenza ai malati rari" riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

### **A.2. La organizzazione e la modalità di promozione della "cultura delle MR" nell'ambito della rete assistenziale MR: Ospedali, Aziende Sanitarie Locali (ASL), Distretti Socio Sanitari (DSS), pediatri e medici di famiglia**

Al fine di promuovere le buone prassi e rendere omogenee le cure agli ammalati, in ottemperanza a quanto previsto dalla DGR 158 del 10 febbraio 2015, i firmatari del Patto in oggetto condividono la opportunità di promuovere salute attraverso la formazione e la crescita culturale degli operatori sanitari che svolgono la loro attività di cura nei luoghi più vicini alla residenza del paziente.

I pediatri e i medici di famiglia segnaleranno al referente MR del proprio DSS le malattie rare di particolare complessità assistenziale di cui sono affetti i propri assistiti e per cui necessitano formazione. Il referente MR della propria ASL sarà collettore dei bisogni formativi dei rispettivi DSS ed interlocutore del Coordinamento Regionale Malattie Rare (CoReMaR) che coordinerà la formazione in collaborazione con le segreterie regionali e provinciali di FIMP, FIMMG e SMI ed i firmatari (o delegati) del Patto d'Intesa MR, in collaborazione con i PRN pugliesi.

La formazione sarà incardinata partendo dai bisogni assistenziali comuni alle malattie rare di particolare impegno assistenziale, su modello di "Conoscere per assistere" già validato da Uniamo (federazione Associazioni italiane MR). Approfondimenti formativi relativi a singole patologie saranno concordate anche con la rete delle Associazioni Malattie Rare (AMaRe) Puglia.

### **A.3. l'impegno di Uniamo e della rete di Associazioni Malattie Rare (AMaRe) Puglia nella promozione della conoscenza e nella crescita culturale delle Associazioni di volontariato**

Uniamo e AMaRe Puglia si impegnano a condurre eventi formativi a favore di associazioni pugliesi di malattie rare per favorire la crescita culturale della comunità civile e rendere ammalati e famiglie interlocutori competenti dell'istituzione sanitaria pubblica e privata.

Uniamo si impegna a condividere il proprio Know how e l'expertise progettuale in suo possesso con AMaRe Puglia.

## **B. Il network della ricerca pugliese per MR**

### **B.1. il network della ricerca**

Analogamente alla rete assistenziale (la rete dei nodi accreditati all'assistenza dei bambini e delle persone con malattie rare), i firmatari (e loro delegati) del Patto d'intesa MR concordano sulla opportunità di organizzare le attività scientifiche utilizzando il modello a rete quale strumento essenziale alla migliore cura degli ammalati pugliesi

La definizione di nodi/reti di ricerca regionale promuove e consente:

- la partecipazione dei centri pugliesi a studi clinici relativi a malattie rare a livello nazionale o internazionale,
- la definizione e promozione di buone prassi nell'uso off-label di farmaci nelle malattie rare, in collaborazione con i comitati etici, i centri di ricerca ospedaliera (CRO) e le ASL.

I nodi della rete sono i centri della scienza accreditati (di seguito sono elencati i criteri di accreditamento e le caratteristiche del ricercatore).

I nodi saranno collegati tra loro, con la rete dell'assistenza, il Sistema Informativo Malattie Rare della Regione Puglia (SIMaRRP) e con la rete dei Comitati Etici (CE) pugliesi.

I medici degli ospedali, pediatri e medici di famiglia, nel caso di nuova diagnosi di malattia rara o rarissima, si raccorderanno alla rete assistenziale per la presa in carico dell'ammalato e alla rete della ricerca per gli approfondimenti scientifici e le attività inerenti (ricerca clinica, pubblicazione...)

Un pool di esperti, individuati dagli stessi firmatari del Patto d'Intesa, realizzerà l'infrastruttura logica che collegherà i nodi della rete della scienza.

I nodi della rete assistenziale, tutti gli ospedali, potranno accedere via web a riviste scientifiche.

### **B.2. il nodo della rete di ricerca per malattia rara**

Le attività elencate nel paragrafo A.1. saranno censite mediante l'invio della scheda di ricognizione (Allegato A) ai gruppi di ricerca che studiano le malattie rare ai vari dipartimenti delle Università di Bari, Lecce, e Foggia, nonché al Politecnico di Bari e ai centri di ricerca ospedalieri del territorio (CRO) / IRCCS.

Sulla base della congruità con le malattie rare e della qualità dell'attività di ricerca e/o didattica dei gruppi censiti, saranno identificati e accreditati dei nodi e reti di ricerca di valenza nazionale ed internazionale.

Un nodo di ricerca è un centro di ricerca accreditato sulla base della sua esperienza/competenza in una specifica malattia/gruppo di malattie rare. Il nodo funge da centro di riferimento e di raccolta di informazioni scientifiche rilevanti e si interfaccia con la rete dell'assistenza, il Sistema Informativo Malattie Rare della Regione Puglia (SIMaRRP), e con la rete dei Comitati Etici (CE) pugliesi.

### **B.3.le caratteristiche del ricercatore**

Il ricercatore della rete Malattie Rare ha comprovata attività di ricerca nell'ambito di una o più malattie rare ed è parte o collabora con il nodo di ricerca rilevante. L'attività di ricerca deve essere documentata da progetti di ricerca finanziati sulla malattia rara, pubblicazioni, partecipazioni a trial clinici o a reti nazionali e/o internazionali, o attività clinica, tutti inerenti la malattia rara.

## **C. La promozione della Ricerca Clinica**

I firmatari del Patto d'Intesa MR recepiscono il regolamento UE 536/2014 del 16.04.2014, documento con cui l'Europa definisce ed orienta gli Stati membri alla promozione della ricerca clinica.

Il regolamento:

- tutela i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere delle persone
- sostiene la produzione di dati affidabili e robusti
- è strategico nella ricerca delle malattie rare, ambito in cui può risultare necessaria la partecipazione di molti e di tutti gli Stati membri.
- semplifica le procedure di presentazione della domanda di autorizzazione
- semplifica ed uniforma la fase di contrattualizzazione

## **Approccio interdisciplinare alla cura dei malati rari: la teleconsulenza a favore dell'integrazione ospedale/territorio**

*a cura di Patrizia Suppressa*

Secondo una definizione adottata in ambito comunitario le malattie rare hanno una prevalenza nella popolazione inferiore a 5 casi ogni 10.000 abitanti.

Si tratta di patologie eterogenee, accomunate da problematiche assistenziali simili che necessitano di essere affrontate globalmente e che richiedono una particolare e specifica tutela per le difficoltà diagnostiche, la gravità clinica, il decorso cronico, gli esiti invalidanti e l'onerosità del trattamento. Le malattie rare costituiscono un problema di sanità pubblica per l'impatto numerico sulla popolazione, sono fenomeni molto complessi non solo per la numerosità e la diversità di forme morbose, ma anche per la grande variabilità di sintomi e segni; non è infrequente trovarsi di fronte a manifestazioni diverse per una stessa patologia a seconda dell'individuo che ne è affetto. A fronte di differenze e peculiarità di ciascuna patologia rara, le stesse presentano diversi punti in comune: sono malattie croniche, spesso degenerative, disabilitanti, condizionanti in termini psicologici e sociali, da trattare tutta la vita.

La formulazione di un "progetto" o "percorso" è l'espressione concreta della presa in carico di tali pazienti perché, accanto al percorso che porta alla definizione della patologia, è indispensabile un successivo iter assistenziale e di follow up che deve essere gestito dall'esperto di quella specifica malattia che possa avvalersi di una rete di specialisti per le diverse implicazioni e complicità. La maggior parte delle malattie rare richiedono interventi multidisciplinari di cura e assistenza in cui la presa in carico comprende l'intervento congiunto di diversi operatori.

Le numerose malattie rare che esordiscono in età infantile richiedono un coordinamento nelle età successive e spesso per tutta la vita, con interventi di prevenzione, diagnosi, trattamento, assistenza psicologica, riabilitativa e sociale.

E' fondamentale sviluppare in questo ambito strumenti adeguati di organizzazione e comunicazione: accoglienza del paziente, servizi di laboratorio per la diagnostica di I e II livello (compresi i tests genetici per la definizione di malattia), centralizzazione e percorso preferenziale per la diagnostica strumentale (Radiologia, TC, RMN), programmazione delle visite specialistiche necessarie, formalizzazione e condivisione della diagnosi di malattia rara con il paziente e i familiari, inserimento dei dati richiesti nel Registro Regionale, stesura del piano terapeutico, organizzazione della continuità assistenziale e terapeutica, raccolta sistematica dei dati derivanti

dal follow up (che costituisce la base di partenza fondamentale per progetti di ricerca volti alla definizione della malattia stessa).

Il concetto di centro di malattia rara dovrà evolversi. Non potrà identificarsi con la singola U.O. o col singolo medico.

I Presidi della Rete Nazionale (PRN) MR dovranno intendersi come unità operative (UO) collegate funzionalmente per inglobare in sé non soltanto la figura medica specifica e quindi l'*expertise* tipiche del PRN, ma anche una rete di specialisti con cui l'UO principale dialoga, mantenendo la responsabilità primaria del percorso assistenziale, sia in fase diagnostica sia in fase di terapia e di assistenza. I percorsi definiti (basati sul principio dell'appropriatezza prescrittiva), devono individuare gli attori, i collegamenti e l'offerta assistenziale disponibile. Entro questi percorsi dovranno svilupparsi i piani diagnostico-terapeutico (PDT) e/o dietoterapico redatti dal PRN che ha in carico il singolo malato ed i piani assistenziali individuali (PAI) organizzati dalle ASL.

Con l'accordo sulla teleconsulenza per le malattie rare del 20 gennaio 2015 la Conferenza Stato Regioni e delle Province Autonome approva e consente la consulenza a distanza, promuove e potenzia la presa in carico dei malati rari.

Si tratta di un vero e proprio network assistenziale che garantisce qualità, interdisciplinarietà, interconnessioni tra nodi della rete regionale ed interregionale con il minore disagio per il paziente e la sua famiglia non più costretti a lunghi viaggi della speranza. L'obiettivo è far sì che nelle reti di eccellenza per le malattie rare si instauri: un'interazione tra i PRN, tra essi e le strutture ospedaliere e territoriali più vicine ai pazienti e infine una relazione tra presidi accreditati e pazienti.

La DGR 158 del 10 febbraio 2015 recepisce l'accordo stato Regioni sulla Teleconsulenza e nelle Linee Guida definisce che i PRN indichino le U.O. la cui connessione garantisca l'interdisciplinarietà necessaria all'assistenza dei malati.

Con deliberazioni n. 1202 del 18/06/2014 e successiva integrazione n. 2774 del 22/12/2014 la Giunta Regionale pugliese introduce, in ottemperanza al D.P.C.M. 29/11/2001, nonché al Patto della Salute 2010 – 2012, il day – service per i 108 DRG ad alto rischio di inappropriately, nei limiti delle soglie di ammissibilità.

Il day service è un modello organizzativo che

- permette di affrontare problemi clinici di tipo diagnostico e terapeutico attraverso l'erogazione di prestazioni multiple integrate, per le quali non è richiesta la permanenza con osservazione prolungata del paziente (la proposta può essere formulata ogni qualvolta la situazione clinica del paziente non giustifica il ricovero in regime ordinario ma

- richiede, comunque, un inquadramento globale diagnostico e terapeutico da effettuarsi in tempi necessariamente brevi)
- e si addice alla gestione della cronicità indotta da malattie rare.

**PRN costituiti da UO collegati funzionalmente, teleconsulenza, PDT condivisi, appropriati e recepiti formalmente, day service costituiscono elementi chiave e innovativi nelle politiche per l'assistenza ai malati rari che i firmatari (o loro delegati) del Patto d'Intesa MR e del presente documento si impegnano a sostenere con progettualità conforme.**

## Organizzazione della Rete dei Laboratori di Genetica – Connessione alla rete dell'assistenza

*a cura di Mattia Gentile*

Con la istituzione di uno specifico Tavolo Tecnico (DGR n. 1945 del 6/10/2014) per la definizione di una Rete dei Laboratori di Genetica Medica, la Regione Puglia ha inteso dare impulso ad una riorganizzazione della realtà regionale esistente. Il Tavolo tecnico, partendo dalla ricognizione delle attività di diagnostica genetica precedentemente sviluppata dal CoReMaR, ha individuato i criteri di base: a) non ridondanza; b) inclusività; c) differenziazione. La Rete regionale è articolata in Centri funzionali interaziendali, ciascuno dei quali prevede l'utilizzo integrato dell'insieme delle strutture disponibili in campo genetico, sia clinico che di laboratorio, nel proprio bacino di riferimento.

La rete interaziendale dei Servizi assicura, nell'area interessata, l'intera offerta di prestazioni riconducibili al percorso assistenziale della patologia genetica con l'obiettivo del progressivo miglioramento della qualità, dell'efficacia e della economicità del risultato. Viene proposta inoltre la suddivisione per le prestazioni tra epoca prenatale e postnatale, in linea con quanto suggerito per le prestazioni di diagnostica genetica nel recente Decreto sulla Appropriatezza prescrittiva (DM del 9/12/2015). Più nel dettaglio vengono individuate tre principali aree di riferimento:

### **1. Servizi Clinici di Genetica Medica**

I presupposti per l'individuazione dei SCGM sono basati sull'opportunità di identificare bacini di utenza adeguati a garantire un numero elevato di prestazioni onde ottimizzare il rapporto costo/efficacia e mantenere la competenza clinica nell'ambito di patologie singolarmente rare.

### **2. Malattie su base citogenetica e/o molecolare in epoca prenatale**

I Laboratori di Genetica Medica che eseguono diagnosi prenatale garantiscono un percorso completo alla donna/alla coppia. In particolare i Laboratori agiscono in stretta connessione funzionale ed operativa con le UO di Medicina fetale/Sezioni di Diagnosi prenatale delle UUOO di Ostetricia e Ginecologia a che il percorso sia univoco, ben delineato e tecnologicamente adeguato in relazione al continuo upgrade che mette a disposizione sempre nuovi strumenti di indagini diagnostiche verso una riduzione significativa dei rischi (diagnosi non invasiva), aumento della sensibilità (identificazione dei soggetti a rischio) ed incremento della sensibilità diagnostica (disordini genomici).

### **3. Malattie su base citogenetica e/o molecolare in epoca postnatale**

I Laboratori di Genetica Medica che eseguono diagnosi postnatale garantiscono un percorso completo al paziente/alla famiglia. In particolare agiscono in stretta connessione funzionale ed operativa con il Coordinamento Regionale Malattie Rare, con il Centro Sovraziendale delle Malattie rare e con i PRN e la Rete delle Malattie rare. Per tale ragione sono allocati nell'ambito



di strutture ospedaliere polifunzionali caratterizzate dalla presenza delle diverse specialità mediche in epoca pediatrica e dell'adulto, necessarie al completamento dell'iter diagnostico ed alla definizione dei protocolli clinico-strumentali e terapeutici di cura e follow up.

Partendo da tale riorganizzazione è evidente come una articolazione funzionale di questo tipo rappresenti la premessa per lo sviluppo di protocolli di assistenza e di ricerca sulle malattie genetiche rare. In particolare la recente messa a punto e disponibilità di metodologie per lo studio genetico ad ampio spettro come la Ibridazione Genomica Comparativa mediante array (Array Comparative Genomic Hybridization, **Array CGH**) o il sequenziamento ad alta processività, detto di nuova generazione (Next Generation Sequencing, **NGS**) su piattaforme target (pannelli di geni) o su piattaforme estese (Esoma clinico, Esoma completo, Genoma), rende sempre più importante la presenza di una Rete che da un lato raccolga in maniera più completa possibile il dato clinico-strumentale e, dall'altro, conservi campioni adeguati.

La ricognizione delle attività di Genetica ha evidenziato come tale rete sia di fatto operante. Il punto critico non è tanto quello di creare nuovi Laboratori/Servizi, ma migliorare la interconnessione tra i Servizi esistenti e tra questi Servizi ed i Centri di Assistenza e di Ricerca per Malattie rare. I firmatari (o loro delegati) del Patto d'Intesa MR condividono la opportunità di definizione e connessione tra i Laboratori/Servizi, la rete dei centri di assistenza MR ed il network della ricerca MR. Gli stessi studieranno le modalità di connessione con document successivo.

I firmatari (o loro delegati) del Patto d'Intesa MR condividono la opportunità di definizione e connessione tra i Laboratori /Servizi, la rete dei centri di assistenza MR ed il network della ricerca MR. Gli stessi studieranno le modalità di connessione. Tale connessione è funzionale anche al possibile inserimento dei Centri individuati nella rete ERN (European Reference Network) per le malattie rare.

Il principale obiettivo è la **DIAGNOSI della MALATTIA RARA**. Non è più pensabile oggi che il percorso diagnostico debba interrompersi perché, a fronte di una evidenza clinica per sospetto di malattia rara, non vi sia disponibilità di campione adeguato per poter utilizzare al meglio le tecnologie disponibili. In tale direzione strumento indispensabile è la presenza delle **BIOBANCHE**. Le Biobanche genetiche sono finalizzate alla raccolta, alla conservazione e alla distribuzione di materiali biologici, con l'obiettivo di offrire servizi di diagnosi e ricerca alle persone affette da malattie genetiche, ai loro familiari e alla comunità scientifica.

Le Biobanche genetiche conservano campioni che assumono valore solo se collegati ai dati personali, genealogici, clinici e genetici della persona che deposita il materiale biologico. Inoltre il collegamento ai dati personali è indispensabile in caso di risultati importanti da restituire ai soggetti interessati. Pertanto, per garantire la privacy, le Biobanche genetiche devono operare secondo rigorosi standard etici e legali in conformità alla normativa italiana ed europea. I campioni biologici e i dati ad essi associati possono essere utilizzati per effettuare indagini diagnostiche e/o per ricerche scientifiche svolte nell'ambito della patologia genetica, ma **mai a**

**scopo di lucro.** Per queste finalità, porzioni di campione (aliquote), possono essere trasferite, in forma codificata, a ricercatori operanti presso istituti di ricerca nazionali e internazionali dopo la valutazione del progetto proposto.

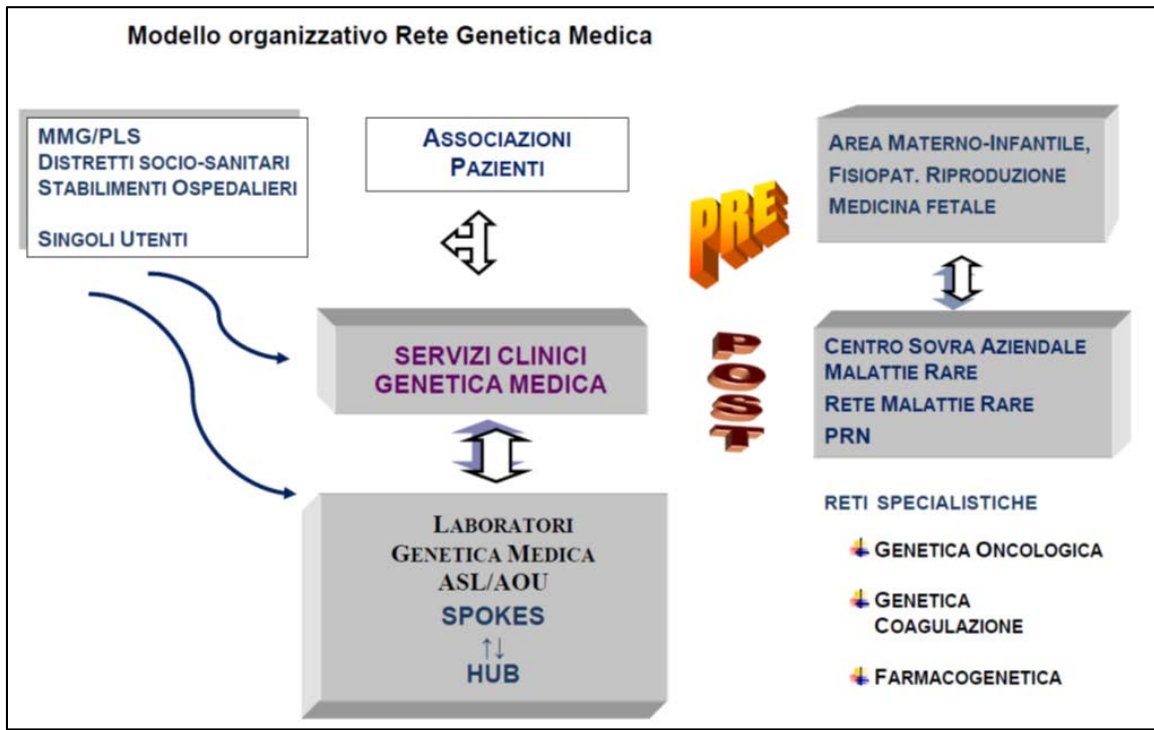
Sulla base della riorganizzazione individuata nella Rete dei Servizi dal Tavolo tecnico è evidente come le Biobanche debbano differenziarsi tra epoca pre e post-natale. Infatti, se la conservazione potrebbe anche essere centralizzata, la raccolta del dato clinico e la tipologia di campione biologico sono estremamente diversi prima o dopo la nascita (vedi modello organizzativo sinteticamente illustrato in Figura).

Si potranno poi ulteriormente definire su base regionale o sovregionale, Biobanche per Aree specifiche di patologia, come ad esempio oncogenetica, malattie della coagulazione, etc.. e, di estremo interesse, reti per la farmacogenomica. Queste ultime potrebbero in futuro svilupparsi in senso inverso: tipizzazione genetica del paziente per la sensibilità in termini di dose/efficacia e/o di effetti collaterali ad una serie di farmaci ed informatizzazione del dato con disponibilità in tempo reale dello stesso laddove specifici piani di terapia siano proposti/necessari per il paziente (Preemptive Genotyping).

I firmatari (o loro delegati) del Patto d'Intesa MR condividono la necessità di

- Raccolta differenziata tra epoca pre e post natale
- Centri di raccolta di materiale biologico connessi da infrastrutture logistiche alla rete dell'assistenza MR e al network della ricerca MR

Gli stessi studieranno le modalità di connessione.



Modello organizzativo Rete genetica medica

## Promozione della ricerca: intesa pubblico-privato

*a cura di Giuseppina Annicchiarico*

Come espresso nel Patto d'Intesa

“la ricerca scientifica relativa alle malattie rare (MR) pone nuove sfide e obiettivi alla comunità scientifica ed è necessario perseguire e armonizzare l'impegno per la ricerca non solo nel campo della Ricerca Clinica in senso stretto, ma anche della Farmacologia, della Domotica, della Biologia di base a traslata alla salute dell'uomo, delle Biotecnologie, della Bioinformatica, della Bioetica, della Psicologia, della Sociologia, del Diritto per migliorare la qualità di vita dei malati rari e per la loro piena integrazione sociale”.

Come narrato nell'art. 4 “le Università ed il Politecnico promuovono lo studio di ausili/protesi orfane al fine del loro utilizzo nell'ambito dei Livelli Essenziali di Assistenza (L.E.A.)

Come espresso nell'art. 6 “la Regione s'impegna a promuovere strategie di sviluppo industriale e tecnologico”.

Il Coordinamento Regionale Malattie Rare (CoReMaR) ha organizzato la rete degli operatori sanitari. La comunicazione tra i nodi della rete è supportata da un Sistema Informativo MR della Regione Puglia (SIMaRRP) e consente la connessione tra i luoghi più vicini al domicilio dell'assistito e gli ospedali che hanno al loro interno i Presidi della Rete Nazionale (PRN) MR. I PRN sono centri di expertise, spesso sono centri Universitari e IRCCS.

Il 1° report del SIMaRRP (pubblicato il 22 maggio 2015) chiarisce la capacità del CoReMaR di fornire a scienziati e ricercatori del network regionale, come indicato al cap. 1 del presente documento, elementi di connessione col mondo dell'assistenza.

Chi voglia procedere con progetti di ricerca in una determinata malattia rara può essere collegato all'ospedale che cura quella malattia e sapere esattamente (nel rispetto delle norme della privacy) dove risiedono gli ammalati e quali necessità assistenziali ha il sistema pubblico dell'assistenza territoriale.

L'inserimento della Puglia in un consorzio di otto regioni che utilizzano la stessa infrastruttura logica, consente allo scienziato e al ricercatore pugliese di entrare in un circuito di circa 24 milioni di abitanti; ciò permette, proprio in tema di MR, di accedere a banche dati strategiche per

condurre ricerche dedicate a malattie notoriamente di difficile indagine per la non facilità a reperire pazienti con la stessa patologia.

Premesso che:

- l'Europa ha identificato la Puglia tra le Regioni della Coesione e la "Strategia regionale per la Specializzazione intelligente", DGR 1732/2014, elenca il termine MR nelle KETs (Tecnologie Chiavi Abilitanti),
- il progetto E.MO.TI.ON., telemedicina a favore dei bambini emofilici, è il primo programma regionale che finanzia imprese per la realizzazione di un'idea progettuale che vede l'alleanza col CoReMaR, con l'Associazione di Volontariato e col PRN MR del Policlinico di Bari,
- l'Europa ha emanato il Regolamento sulla ricerca clinica: regolamento UE 536/2014 del 16.04.2014

Considerati:

- il sottodimensionamento delle imprese italiane e pugliesi rispetto ai principali player del mercato globale
- la concentrazione dell'industria farmaceutica in Lombardia e in Lazio (oltre il 50%)
- la concentrazione delle imprese biotecnologiche in Lombardia, Piemonte, Lazio, Toscana e Veneto (70%)
- la numerosità, la competitività e il buon livello dell'imprenditoria pugliese
- il buon livello della ricerca scientifica pugliese

Considerato che:

- il numero dei Comitati etici è regolamentata dalla Legge Balduzzi 2012 ed è normata in Puglia dalla DGR 1043 del 20.06.2013. Tale DGR ha ridotto a 5 il numero dei Comitati Etici (CE)
- la competenza territoriale dei CE è sancita dalla legge 211/2003
- le procedure interne dei Comitati sono pubbliche e sancite da un regolamento che il Comitato ha l'obbligo di redigere durante la seduta di insediamento, il regolamento viene poi sottoposto a Deliberazione Aziendale; le linee di lavoro dei Comitati sono comuni perché regolamentate esse stesse dalla normativa in materia di sperimentazione clinica (Decreto Ministeriale 8.2.2013 e Legge 211/2013, determinazione studi osservazionali, legge 46/97 per gli studi con Dispositivo etc)
- i criteri di valutazione e le modalità operative dei CE sono normate dalle predette norme
- i Comitati hanno autonomia solo in alcuni dettagli come la cadenza delle sedute, la costituzione del Presidente...

- il decreto Balduzzi ha stabilito 3 giorni lavorativi dall'approvazione della sperimentazione alla firma del contratto tra promotore della sperimentazione e ASL, ma si evidenzia un evidente scollamento tra i tempi della contrattualizzazione nelle varie regioni d'Italia
- la fase di contrattualizzazione pubblico privata che segue all'approvazione di un progetto di ricerca clinica da parte del CE può essere molto lenta
- il regolamento UE 536/2014 del 16.04.2014 sulla ricerca clinica prevede un modello unico di contratto pubblico/privato

#### I firmatari del Patto d'Intesa

concordano un "piano di innovazione e sviluppo industriale a favore delle MR" che è banco di prova per lo sviluppo di sistemi informatici e bioinformatici, della genetica, della genomica e della proteomica anche in chiave funzionale, della farmacogenomica, della domotica e della robotica al servizio del benessere della persona

e, pertanto, condividono :

1. l'allestimento di modelli organizzativi snelli che favoriscano l'investimento delle Imprese e la ricerca clinica in Puglia con:
  - a. comitati etici pugliesi con medesime procedure interne, vale a dire Regolamenti dei CE omogenei su tutto il territorio regionale
  - b. modello unico di contratto Impresa/azienda pubblica (vedi Sicilia Decreto 16 luglio 2013)
2. il censimento delle imprese interessate al tema delle malattie rare per sancire un accordo pubblico privato che consenta di accelerare lo sviluppo dei nuovi strumenti diagnostici e trattamenti personalizzati, finalizzato a:
  - a. l'esecuzione di attività di ricerca e/o la fornitura di servizi. In detta attività rientrano le attività di ricerca pianificata o le indagini critiche miranti ad acquisire nuove conoscenze da utilizzare per mettere a punto nuovi prodotti, processi o servizi ivi comprese le sperimentazioni. Rientrano, altresì, le attività consistenti nell'acquisizione, combinazione o strutturazione e utilizzo delle conoscenze e capacità esistenti di natura scientifica, tecnologica, commerciale ed altro, allo scopo di produrre piani, progetti o disegni per prodotti, processi o servizi nuovi, modificati o migliorati;
  - b. l'esecuzione di attività di studio, formulazione di pareri tecnici o scientifici, attività progettuali, studi di fattibilità, assistenza tecnica e scientifica, nonché attività di coordinamento;

- c. l'esecuzione di attività di formazione. Rientrano la progettazione, l'organizzazione e l'esecuzione di corsi, seminari, cicli di conferenze, compresa la predisposizione di materiale didattico, , nonché ogni altra attività, avente per oggetto la didattica;
- d. le attività di RS&I (Ricerca, Sviluppo e Innovazione di seguito RS&I). Nell'attività RS&I rientrano le attività di RS&I allo scopo di realizzare un interesse comune, e comunque di soddisfacimento dell'interesse scientifico/tecnologico. Tale attività viene svolta tramite organizzazione comune delle fasi di lavoro.

La Regione Puglia, con lo sviluppo di tecnologie e innovazione nell'ambito delle malattie rare, oltre a svolgere un ruolo chiave nello sviluppo delle tutele sociali di categorie a particolare fragilità, è chiamata a promuovere un modello di crescita dell'Impresa pubblica e privata attraverso l'inserimento della ricerca pugliese nei circuiti europei e con ricadute di grande impatto in termini di collocazione dei giovani ricercatori pugliesi, ma anche in termini di rapporto con un setting forte quale è quello europeo.

Lo sviluppo di piattaforme informatiche a sostegno del network scientifico (come indicato al capitolo 1 del presente documento) e dell'aggregazione pubblico-privata consentirà l'analisi in linea dei progetti attivi nonché, in chiave più ampia, delle condizioni di massa critica necessarie alla realizzazione di quanto declinato.

I firmatari del Patto d'Intesa valuteranno ricercatori e progetti del circuito descritto e definiranno gli indicatori di processo necessari al monitoraggio delle azioni attuate, affinché sia garantito il trasferimento di tecnologia innovativa all'assistenza reale.

## **Allegato A: Scheda di ricognizione attività di ricerca**

### **SCHEDA CENSIMENTO GRUPPI DI RICERCA MALATTIE RARE**

*“Dalla ricerca di base alla ricerca clinica”*

**Attività effettuate nel triennio 2012-ad oggi**



## CENSIMENTO DELLE ATTIVITÀ ED INIZIATIVE DI RICERCA DEDICATE ALLE MALATTIE RARE

(2012 ad oggi)

### DIPARTIMENTO DI .....

**Laboratorio di ....** *indicare il nome del laboratorio*

#### **1. Componenti:** *indicare i componenti principali*

*Indicare Cognome, Nome, Ruolo, Ente, Settore scientifico disciplinare, ...*

#### **2. Malattie rare di interesse e relative attività:**

*indicare la/le patologia(e) rara(e) oggetto(e) di ricerca e i principali approcci utilizzati (ricerca di base, diagnosi, cura, gestione, assistenza, ...)*

#### **3. Know-how nell'ambito delle malattie rare:**

*indicare brevemente le principali tecniche utilizzate (genetica, biologia molecolare, caratterizzazione funzionale, approcci terapeutici, metodi diagnostici, modelli animali, prove cliniche, ...)*

#### **4. Attività di formazione nell'ambito delle malattie rare:**

*elencare le attività di formazione svolte*

*esempi: lezioni, Seminari, Tesi di Laurea e di Dottorato di Ricerca, ecc*

#### **5. Progetti finanziati e riconoscimenti per la ricerca nell'ambito delle malattie rare:**

*Progetti di ricerca*

*Premi/riconoscimenti per attività di ricerca*

**6. partecipazione a trial clinici:**

*descrivere brevemente i trial clinici e il proprio ruolo*

**7. Attività di terza missione:**

*Organizzazione/partecipazione di/a simposi/seminari/workshop sulle malattie rare nell'ambito di congressi scientifici*

*Organizzazione/partecipazione di/a iniziative di divulgazione*

*Avvio o rafforzamento dei rapporti con enti/tavoli/associazioni di pazienti/persone*

**8. Collaborazioni scientifiche con istituzioni italiane e straniere che si occupano di malattie rare:**

*Organizzazione/partecipazione a reti nazionali e internazionali*

**9. Pubblicazioni e presentazioni a congressi inerenti le malattie rare (ultimi 3 anni):**