

# Malattie rare

Le malattie rare (MR) sono un grande gruppo di patologie umane che colpiscono bambini e adulti, definite dalla bassa frequenza nella popolazione. A livello europeo, si definisce rara una malattia che colpisce non più di 5 persone su 10.000 abitanti.

## Sono proprio così rare?

In generale, una malattia si può considerare rara quando colpisce un gruppo ristretto di persone rispetto alla totalità della popolazione. Ma la definizione non è così univoca, cambia a seconda dell'area geografica in cui ci troviamo: in Europa ad esempio è rara una malattia che colpisce non più di 5 persone ogni 10.000 abitanti, negli Stati Uniti il criterio è invece decisamente meno selettivo perchè la soglia è di 7,5 persone su 10.000 abitanti; in Giappone la prevalenza è di 4 malati su 10.000. Anche sulla numerosità di patologie i dati non sono uniformi, ma si stima che siano tra le 5.000 e le 7.000. Un passo ulteriore è poi il riconoscimento da parte del sistema sanitario nazionale della rarità del disturbo.

L'80% delle malattie rare è considerato di origine genetica, mentre il restante 20% sono generalmente acquisite. Attenzione quindi a ritenere che tutte le patologie rare siano da considerarsi di origine genetica: esistono ad esempio delle malattie infettive o delle patologie autoimmuni molto rare, la causa delle quali resta oggi ancora incerta. La casistica è poi davvero molto diversificata. Per il 50% delle malattie i primi sintomi possono addirittura presentarsi in età adulta e il decorso può portare anche a forme molto gravi, degenerative e di conseguenza altamente debilitanti.

Quasi tutte le MR sono gravi, spesso invalidanti. Tuttavia, la loro importanza deriva anche dalla loro numerosità: l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che esistono tra 7.000 e 8.000 distinte MR, che colpiscono complessivamente dall'1% al 3% della popolazione; secondo le diverse stime: cioè da una persona su 100 ad una su 30 ha una malattia rara. Questo si traduce in numeri imponenti nelle grandi aree geografiche: nella Unione Europea si stimano tra 27 e 36 milioni di persone coinvolte.

Le MR sono molto diverse fra loro; alcune colpiscono l'intero organismo (ad es., la sindrome di Prader Willi, una malattia genetica con ritardo mentale di grado variabile, obesità e diverse altre alterazioni), altre solo - o prevalentemente - un singolo sistema dell'organismo: tra i tanti esempi la malattia di Rett, che colpisce il sistema nervoso con una grave e progressiva forma simile all'autismo, e l'accondroplasia, che colpisce la crescita scheletrica causando una caratteristica forma di nanismo. Alcune MR si manifestano alla nascita (ad es., quelle caratterizzate da malformazioni congenite), altre durante l'infanzia (ad es., le malattie metaboliche rare; tumori infantili come l'epatoblastoma;), altre solo durante la vita adulta (ad es., malattie che causano la degenerazione del sistema nervoso e/o muscolare come la malattia di Huntington, la malattia di Charcot-Marie-Tooth, e la sclerosi laterale amiotrofica).

L'80% delle MR ha una riconosciuta origine genetica; tuttavia il tipo di trasmissione ereditaria può variare e il rischio per i discendenti varia con la possibilità che esistano "portatori sani". Per le rimanenti patologie, accanto a una predisposizione genetica, sono importanti i fattori scatenanti "ambientali" (ad es., legati all'alimentazione o ad abnormi reazioni immunitarie) che, ove riconosciuti, potrebbero permettere la prevenzione: un esempio è il gruppo di malformazioni del sistema nervoso definite "difetti del tubo neurale" (fra questi ricordiamo la spina bifida), che possono

essere prevenute con un adeguato apporto di una vitamina - la vitamina B9 o acido folico- almeno un mese prima del concepimento e nel primo mese di gravidanza. Va ricordato che anche per le MR di origine genetica un ambiente di vita sano e che accolga i bisogni della persona può significativamente mitigare i sintomi e migliorare la qualità della vita.

## **Cosa accomuna persone che hanno patologie tanto diverse?**

Proprio un complesso di problemi causati dalla bassa frequenza delle MR. Come già accennato, la maggior parte delle MR sono croniche: la persona colpita deve convivere per tutta la vita o almeno per un lungo tratto dell'esistenza; quindi si tratta di patologie "impegnative" che richiedono risorse da parte dei servizi socio-sanitari. Le MR per lo più sono poco conosciute al di fuori di limitati gruppi di operatori specialisti che se ne occupano: da qui derivano difficoltà diagnostiche e nella gestione clinica. Le singole patologie sono poco interessanti per il cosiddetto "mercato della salute": vi è poco interesse da parte dell'industria farmaceutica ad affrontare le spese necessarie per lo sviluppo di un farmaco destinato ad una patologia che colpisce una persona su 10.000 (e la gran parte delle MR hanno frequenze molto più basse). A questo si deve aggiungere il forte impatto, pratico ed emotivo sulla persona e sulla famiglia, che spesso è costretta a farsi carico del problema da sola: l'esperienza della MR è spesso accompagnata da un senso di abbandono e, per reazione, da un assorbimento totalizzante nella ricerca di informazioni e di punti di riferimento. Su un piano pratico, le MR sono un notevole fattore nella "migrazione sanitaria" verso centri di diagnosi e di cura in Regioni distanti da quella di residenza o all'estero.

## **Chi regolamenta la ricerca sulle malattie rare**

Negli Stati Uniti l'introduzione di una normativa ad hoc (l'Orphan Drug Act, che risale al 1983) ha fortemente incentivato l'impegno delle imprese nel campo delle malattie rare. L'Orphan Drug Act ha fatto sì che dal 1983 ad oggi siano quasi 300 i farmaci approvati dalla FDA, con un incremento del numero dei medicinali disponibili per il trattamento delle malattie rare mai registrato nel passato. Nel decennio precedente i farmaci con tale qualifica non avevano, infatti, raggiunto la decina. Anche se in ritardo rispetto agli Stati Uniti, nel 1999 l'Unione Europea ha adottato un regolamento che consente alle aziende che facciano ricerca nell'area delle malattie rare di avere alcune agevolazioni. Il Regolamento UE ha consentito, dal 2000 ad oggi, di ottenere l'approvazione di 64 farmaci orfani, molti dei quali destinati al trattamento dei tumori, di malattie autoimmunitarie e metaboliche.

## **I farmaci orfani**

Il farmaco orfano è quel prodotto potenzialmente utile alla cura di malattie così poco diffuse, da non permettere di creare un mercato per la loro vendita sufficiente per ripagare le spese del suo sviluppo.

Si definisce, quindi, "orfano" proprio perché manca l'interesse da parte delle industrie farmaceutiche a investire su un farmaco destinato a pochi pazienti. La ricerca e lo sviluppo dei farmaci orfani devono dunque essere stimolati e incentivati da leggi apposite. Le prime esperienze a tal proposito sono nate negli Stati Uniti, che nel 1983, emanando l'Orphan Drug Act, prevedeva una serie di incentivi economici, tra cui l'esclusività di mercato allo sponsor per sette anni. Successivamente, un provvedimento simile è stato emanato in Giappone, in Australia e, nel 2000, in Europa.

Il Regolamento europeo istituisce una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinali orfani: la qualifica comporta l'esclusività di mercato allo sponsor per dieci anni. Inoltre il Regolamento contempla l'offerta di incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei farmaci orfani. In seno all'Agenzia Europea per i Medicinali ([EMA-European Medicines Agency](#)), è stato istituito il Comitato per i Medicinali Orfani (COMP-Committee for Orphan Medicinal Products) con il compito di esaminare le domande di assegnazione della qualifica di medicinale orfano. Il COMP è responsabile anche di consigliare la Commissione Europea in relazione allo sviluppo di linee guida e normative nel settore. Il COMP è composto da un rappresentante di ciascuno Stato Membro, tre rappresentanti delle organizzazioni dei pazienti e tre membri nominati dalla Commissione in base alle raccomandazioni dell'EMA. L'iter di designazione e autorizzazione, così come l'immissione in commercio nei singoli Stati Membri, è una procedura lunga e complessa e i dati sono continuamente aggiornati.

Dall'aprile 2000 sono state presentate all'EMA più di 700 domande per l'assegnazione di qualifica di farmaco orfano, di questi prodotti più di 500 hanno ricevuto la designazione di farmaco orfano e 45 hanno ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio; in Italia sono stati messi in commercio 26 farmaci orfani dei 46 autorizzati dall'EMA.

In Italia è invece l'AIFA ([Agenzia Italiana del Farmaco](#)) il riferimento principale, e si occupa anche di determinare la rimborsabilità dei farmaci. Dal punto di vista dell'assistenza sanitaria ai pazienti, in Italia la situazione più critica si verifica invece per le patologie che non sono incluse nel D.M. 279/2001, ma presentano caratteristiche di gravità e cronicità tali da necessitare di un sostegno sanitario e socio-economico. In questi casi i malati devono infatti ancora partecipare al pagamento di terapie.

## La rete nazionale delle malattie rare

In Italia le persone con MR sono tutelate dal decreto ministeriale 279/2001 che istituisce la Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle MR. La Rete è costituita da Presidi ospedalieri, identificati dalle Regioni mediante delibere regionali e dal Registro Nazionale Malattie Rare, istituito all'Istituto Superiore di Sanità, con l'obiettivo di effettuare la sorveglianza delle malattie rare e di consentire la programmazione nazionale degli interventi sanitari. Inoltre, il decreto esenta dalla partecipazione al costo tutte le malattie rare elencate nel decreto stesso.

Ad oggi, tutte le Regioni hanno identificato i presidi ospedalieri in cui si possono recare i cittadini per la diagnosi e cura delle malattie rare.

Quali sono i passi da seguire per orientarsi nel mondo delle malattie rare: dalla diagnosi ai centri di cura, alle Associazioni di pazienti?

**Sospetto di malattia rara: cosa deve fare il medico di famiglia o il pediatra?** : Se il medico di famiglia o il pediatra sospetta che il paziente possa avere una patologia rara, deve indirizzarlo ad un presidio ospedaliero appartenente alla rete nazionale malattie rare. Qui potrà effettuare gli esami medici necessari, in forma gratuita. L'elenco completo dei presidi ospedalieri che si occupano delle malattie rare è consultabile sul sito del CNMR [www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr) (sezione Presidi regionali)

**Accertamento e certificazione della diagnosi** : Il presidio appartenente alla rete nazionale malattie rare, individuato dalla Regione con deliberazione di giunta regionale, eseguirà gli esami medici (inclusi i test genetici, laddove necessari) finalizzati all'accertamento diagnostico in esenzione. Una volta formulata la diagnosi, il presidio provvederà a fornire al paziente il certificato di malattia

rara.

**L'esenzione** : Dopo aver ottenuto il certificato di malattia rara, il paziente può recarsi all'Asl di residenza per ottenere il [documento di esenzione](#) che ha durata illimitata e validità nazionale. Da questo momento il paziente può eseguire visite, esami ai fini del monitoraggio, della evoluzione della malattia e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti. Ogni Regione, rispetto ai regolamenti nazionali, può fornire ulteriori prestazioni gratuite.

**Dove rivolgersi per cure e sostegno** : Per effettuare esami e controlli ai fini del monitoraggio, della evoluzione della malattia e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti, il paziente potrà rivolgersi ai presidi ospedalieri della rete nazionale malattie rare identificati per la specifica patologia. Anche le numerose Associazioni di pazienti di malattie rare svolgono un ruolo determinante per il confronto e lo scambio di esperienze per i pazienti e per le loro famiglie su tutto il territorio nazionale. L'elenco dei presidi ospedalieri e delle associazioni che si occupano di malattie rare è consultabile sul sito del CNMR.



Telefono Verde Malattie Rare

**A chi chiedere informazioni** : Tutte le informazioni sulla rete nazionale possono essere richieste al [Telefono Verde Malattie Rare](#) del Centro Nazionale Malattie Rare (ISS) al numero verde: **800.89.69.49**. Il servizio, raggiungibile gratuitamente da tutta Italia e anche dai cellulari, è attivo dal lunedì al venerdì dalle ore 9,00 alle ore 13,00.

## L'impegno dell'Istituto Superiore di Sanità

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR), diretto da Domenica Taruscio, si inserisce nella Rete nazionale malattie rare svolgendo attività sia di ricerca scientifica sia di sanità pubblica.

Il CNMR coordina il [Registro Nazionale Malattie Rare](#), rappresentando il raccordo centrale della rete clinico-epidemiologica dedicata alle MR. I dati del Registro consentono di definire il numero di casi presenti in Italia relativi alle diverse MR, nonché di valutare il ritardo diagnostico e la migrazione sanitaria dei pazienti. Il Registro è anche un fondamentale strumento di confronto tra operatori sanitari per condividere la definizione di criteri diagnostici nonché per coadiuvare la ricerca.

Nelle MR vi è una ridotta possibilità di effettuare trial clinici, pertanto è particolarmente importante monitorare l'efficacia, la sicurezza e l'appropriatezza d'uso dei farmaci orfani una volta immessi sul mercato.

Il Registro Nazionale Farmaci Orfani è stato istituito presso il CNMR con l'obiettivo di attivare un sistema di sorveglianza per i farmaci orfani autorizzati a livello centralizzato dall'EMA e rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale. Il Registro vuole essere uno strumento per gli studi a lungo termine e per gli studi di patologie con presentazione clinica eterogenea per i quali i trial clinici sono più difficili da effettuare ed è più difficile identificare end point clinici di efficacia. Il Registro, inoltre, si propone di promuovere la collaborazione tra i diversi centri clinici esistenti in Italia al fine di incoraggiarne un miglior coordinamento per lo studio di specifici farmaci orfani e delle MR con essi trattate. Il CNMR sta

realizzando, nelle regioni che ne fanno richiesta, corsi di formazione ad hoc per l'utilizzo del Registro Nazionale Farmaci Orfani.

Il Centro oltre a svolgere numerosi progetti di ricerca scientifica e di sanità pubblica, ha consolidato la collaborazione con gli Stati Uniti d'America ed in particolare con i National Institutes of Health (NIH-USA), nell'ambito del Programma "Malattie Rare, Accordi Italia-USA": il programma ha permesso di lanciare, per la prima volta in Italia, un insieme di progetti di ricerca sui diversi aspetti di svariate malattie rare, dalla prevenzione di malformazioni congenite alla patogenesi di tumori rari alla diagnosi e terapia di diverse malattie genetiche.

Il Centro svolge inoltre numerose attività collaborative a livello europeo, partecipando alle attività della Task Force sulle malattie rare istituita dalla Commissione europea; alle attività dell'Agenzia europea del farmaco per la designazione dei farmaci orfani; infine coordina progetti europei finanziati direttamente dalla Commissione europea, quali ad es. European Project for Rare Diseases National Plans Development (EUROPLAN) che ha l'obiettivo di contribuire a elaborare piani nazionali per le malattie rare a livello dei vari Paesi europei.

Considerato lo sviluppo e l'uso crescente di test genetici per la diagnosi delle MR, è di cruciale importanza fornire criteri per garantirne qualità e affidabilità. In questo settore dal 2001 il CNMR ha avviato un programma nazionale per il controllo di qualità dei test genetici (comprendenti anche malattie come beta-talassemia, fibrosi cistica, la sindrome da X fragile), cui oggi partecipano ottanta laboratori pubblici. Oltre al lavoro di laboratorio, questo programma ha rappresentato un significativo contributo italiano all'elaborazione di nuove linee guida internazionali ed europee per i test di genetica molecolare.

Altre linee guida su cui è impegnato il CNMR sono quelle per garantire la gestione clinica di pazienti con determinate MR, in modo da garantire standard di appropriatezza ed equità nell'assistenza a livello nazionale, un aspetto tanto più importante in quanto il sistema sanitario italiano si va evolvendo in senso federale. Le malattie per le quali si stanno attualmente elaborando linee guida sono l'emiplegia alternante, l'epidermolisi bollosa ereditaria, l'esostosi multipla ereditaria e l'aniridia.

Inoltre, il Centro storicamente ha sempre ha instaurato con le Associazioni dei pazienti di malattie rare numerose e proficue collaborazioni su vari progetti. In particolare, ha realizzato numerosi studi per valutare l'accessibilità ai servizi socio-sanitari, la qualità dell'assistenza e della vita nelle persone con MR e nei loro familiari. Questi studi hanno rappresentato un modello collaborativo tra istituzioni e associazioni nell'ambito

della ricerca socio-sanitaria. Nel sito web del CNMR vi è un'intera sezione dedicata alle associazioni di pazienti, nella quale si possono reperire informazioni sulle attività e sui progetti; inoltre, è anche possibile consultare un database anagrafico delle associazioni contenente recapiti e indirizzi web.

Il CNMR cura il [Telefono Verde Malattie Rare](tel:800-89-69-49) (800 - 89-69-49) che è stato istituito il 29 febbraio 2008, in occasione della prima giornata di sensibilizzazione delle malattie rare. Questo servizio, completamente gratuito e a copertura nazionale, è attivo dal lunedì al venerdì dalle ore 9,00 alle ore 13,00. All'**800.89-69-49** risponde un'équipe di ricercatori esperti che, mediante un ascolto attivo e personalizzato, accoglie e fornisce informazioni sulle malattie, le esenzioni ad esse relative, orientando la persona verso i presidi di diagnosi e cura della Rete nazionale malattie rare e le Associazioni dei pazienti. Le informazioni fornite fanno riferimento alla letteratura scientifica e alla normativa vigente. Le Associazioni di cui si forniscono i contatti sono quelle registrate presso il Centro Nazionale Malattie Rare.

## Le malattie rare in Italia

Specie in Rete, i siti creati dalle [associazioni](#) di pazienti in cui si condividono esperienze, informazioni e novità riguardo alle ultimi passi della ricerca sono davvero tanti.

[www.uniamo.org](http://www.uniamo.org) - Fondata nel 1999, la Federazione Italiana Malattie Rare - UNIAMO Onlus, raggruppa associazioni di pazienti che rappresentano oltre 600 patologie e ha lo scopo di difenderne i diritti e migliorare la qualità di vita di tutte le persone affette da malattie rare.

[www.aidweb.org](http://www.aidweb.org) - Il focus è la famiglia, perchè spesso sono proprio i familiari dei malati a essere i più disorientati. Dalla consulenza legale, ai piccoli consigli pratici, con un supporto di informazioni sempre aggiornate, le persone con problematiche simili e le loro famiglie possono entrare in contatto attraverso il sito e scambiarsi la propria esperienza.

[www.dossetti.it](http://www.dossetti.it) - L'Associazione Culturale Giuseppe Dossetti: i valori svolge attività di supporto e tutela del malato raro, specie nelle sedi politiche. È opera sua l'organizzazione della prima manifestazione nazionale in difesa del diritto costituzionale alla salute dei cittadini colpiti da malattie rare.

## Le malattie rare all'estero

Il Parlamento Europeo ha iniziato a occuparsi di malattie rare in modo specifico nel 1999, adottando un apposito programma d'azione. L'attività riguarda il miglioramento dell'accesso all'informazione, la formazione e l'aggiornamento professionale degli operatori sanitari, il controllo epidemiologico con la realizzazione di una rete di esperti e lo sviluppo di collaborazioni transnazionali.

**Orphanet** - È un progetto/servizio di informazioni per il pubblico e gli operatori coinvolti nelle malattie rare. Nato in Francia nel 1997, il sito è ora disponibile in 6 lingue e ha un ricco data base con informazioni relative a moltissime malattie rare, descritte nei dettagli da esperti europei, consultabile online all'indirizzo [www.orpha.net](http://www.orpha.net) e contenente le attività svolte anche dal nostro Paese per la diagnosi, l'assistenza e la cura delle patologie rare.

**EURORDIS** - È un'alleanza non-governativa di associazioni di pazienti e di persone attive nel campo delle malattie rare, è guidata da pazienti ed è dedicata a migliorare la qualità della vita di tutte le persone affette da malattie rare in Europa. Fondata nel 1997, EURORDIS è sostenuta dai suoi membri e dall'Associazione Francese Distrofia Muscolare (AFM), dalla Commissione Europea, da fondazioni private e dall'industria sanitaria.

Le malattie rare rappresentano un'area di particolare complessità sia sotto il profilo terapeutico sia sotto quello etico. I costi elevati e i tempi - mediamente 12 anni - per sviluppare e immettere in commercio un nuovo farmaco rendono necessario un approccio che coinvolga pubblico e privato in una logica di solidarietà e con risorse - anche finanziarie - adeguate alla sfida. Sotto questo profilo qualcosa di importante è già stato fatto negli Stati Uniti e, più di recente, anche in Europa per incrementare la ricerca e lo sviluppo di farmaci mirati alle malattie rare, definiti orfani.

Per eliminare ostacoli burocratici e velocizzare i tempi per la disponibilità dei farmaci è significativo l'accordo tra FDA ed EMA, che prevede l'adozione di una procedura comune per l'approvazione e l'immissione in commercio delle nuove molecole destinate a curare patologie gravissime, tra cui le malattie rare.

[malattie rare, ssn, statistiche](#)

From:

<http://www.pkuinfo.it/> - **PKUInfo**

Permanent link:

[http://www.pkuinfo.it/malattia\\_rara](http://www.pkuinfo.it/malattia_rara)

Last update: **2014/05/24 08:30**

