

RACCOMANDAZIONI INTERNAZIONALI CONGIUNTE

PER AFFRONTARE LE ESIGENZE SPECIFICHE DEI

PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE RARE SENZA DIAGNOSI

Ottobre 2016

A nome dei pazienti affetti da malattie rare e senza diagnosi in tutta Europa, Australia, America del Nord e Giappone, SWAN UK (il gruppo di supporto gestito da Genetic Alliance UK), la Wilhelm Foundation, EURORDIS (l'Organizzazione Europea per le Malattie Rare), Rare Voices Australia (RVA), l'Organizzazione Canadese per le Malattie Rare (CORD), il Servizio di Supporto e Patrocinio per gli stakeholder di Malattie Rare ed Intrattabili in Giappone (ASrid) e l'Organizzazione Nazionale per le Malattie Rare (NORD), pubblicano congiuntamente la seguente lista di raccomandazioni per affrontare le esigenze specifiche dei pazienti non diagnosticati.

Si ritiene fondamentale che tutte le parti interessate riconoscano i pazienti senza diagnosi come una popolazione specifica all'interno della comunità delle malattie rare.

CONTENUTO

<i>Quadro generale</i>	2
<i>Raccomandazione 1</i>	3
<i>Raccomandazione 2</i>	4
<i>Raccomandazione 3</i>	6
<i>Raccomandazione 4</i>	7
<i>Raccomandazione 5</i>	8
<i>Cofirmatari & Riconoscimenti</i>	10
<i>Riferimenti</i>	11

1. I pazienti affetti da malattie rare senza diagnosi dovrebbero essere riconosciuti come una parte distinta della popolazione, avente necessità specifiche non soddisfatte dalle autorità nazionali. In questo modo si potrà sviluppare un programma di cure sanitarie e sociali personalizzato. Sebbene alcune malattie senza diagnosi siano comuni, la maggior parte di esse sono malattie rare. Per questo motivo, in questo articolo ci si riferirà ai pazienti come "pazienti affetti da malattie rare senza diagnosi".
2. Le autorità competenti dovrebbero sviluppare e sostenere programmi sostenibili a livello nazionale dedicati appositamente alle malattie senza diagnosi. Questo dovrebbe avvenire in ogni paese, in modo da garantire un accesso tempestivo ed equo alla diagnosi e al supporto sociale
3. Lo scambio di conoscenze e informazioni dovrebbe essere strutturato e coordinato a livello nazionale ed internazionale per ottimizzare l'uso di risorse pre-esistenti, facilitandone l'accesso a tutti i pazienti affetti da malattie rare senza diagnosi.
4. I pazienti dovrebbero essere ugualmente coinvolti insieme con le altre parti interessate nella gestione dei suddetti programmi e delle reti internazionali, per affrontare adeguatamente le proprie priorità e contribuire al miglioramento delle cure mediche.
5. Attraverso le iniziative già esistenti, si dovrebbe promuovere uno scambio di informazioni etico e responsabile. Questo faciliterà le diagnosi, aumenterà la collaborazione clinica, faciliterà la ricerca, e renderà più rapida la cura di malattie rare e senza diagnosi.

I pazienti affetti da malattie rare senza diagnosi devono poter accedere ad un percorso di cure e di supporto sociale completo prima di ricevere una diagnosi. Questo percorso dovrebbe aumentare le possibilità di ricevere una diagnosi accurata nella maniera più rapida ed efficiente possibile, assicurando allo stesso tempo che, durante l'attesa della diagnosi, il paziente riceva le migliori cure e supporto sociale possibili.

Queste raccomandazioni sottolineano inoltre l'importanza della promozione di uno scambio di informazioni etico e responsabile a livello internazionale, per contribuire alla diagnosi clinica, portare innovazione nella ricerca e fornire nuove informazioni riguardanti i meccanismi delle malattie. Inoltre, lo scambio di informazioni e conoscenze tra le parti interessate dovrebbe essere coordinato e promosso in modo da fornire ai pazienti un accesso tempestivo ed efficiente alle risorse.

Il termine **diagnosi** può essere definito come la conoscenza della patogenesi della malattia, che collega elementi di genetica e i riscontri clinici, fornendo una prognosi e una terapia¹. Le seguenti raccomandazioni fanno riferimento alla suddetta definizione.

Per la popolazione di pazienti non diagnosticati è importante considerare la distinzione in gruppi distinti in base ai diversi motivi che portano a difficoltà nell'ottenimento della diagnosi:

- **“Non ancora diagnosticato”:** paziente che vive con una patologia non diagnosticata nonostante una diagnosi sia disponibile, in quanto non è stato riferito allo specialista appropriato a causa di sintomi comuni e fuorvianti, o una presentazione clinica atipica di una malattia rara diagnosticabile².

- **Non diagnosticabile’ (“Malattie senza nome” o SWAN)** fa riferimento a un paziente per cui non è disponibile un test per la diagnosi in quanto la malattia non è ancora stata descritta o la causa non è stata identificata. Questo tipo di paziente può ricevere una diagnosi erronea in quanto la malattia può essere facilmente confusa con altre. Le malattie di questo tipo sono probabilmente malattie rare.

I pazienti di entrambi i gruppi, assieme alle loro famiglie, potrebbero non ricevere mai una diagnosi, e non è possibile capire *a priori* in quale dei due gruppi un paziente si trova. Nonostante ciò, le misure per ottenere risultati sono diverse per i due gruppi:

- Per il gruppo "Non ancora diagnosticato" è necessario migliorare l'accesso e la qualità degli strumenti di diagnosi, così come l'accesso ad un database genomico esaustivo.
- Per il gruppo "Non diagnosticabile SWAN" è necessario integrare nella pratica clinica un numero maggiore di metodologie d'analisi per la diagnosi, come la genomica. Queste devono essere supportate da dati genomici per facilitare la diagnosi di nuove malattie.

“Lo sviluppo tecnologico non basta ad aiutare le persone affette da malattie rare, c'è bisogno di collaborazione a livello globale.” Paul Lasko, Direttore Scientifico, Istituto di Genetica, Istituto Canadese per la Ricerca Sanitaria, ex-Presidente del Consorzio Internazionale per la Ricerca sulla Malattie Rare.

1. I pazienti affetti da malattie rare senza diagnosi dovrebbero essere riconosciuti dalle autorità nazionali come una popolazione distinta, con necessità specifiche non soddisfatte, in modo da sviluppare un programma di cure sanitarie e sociali personalizzato.

Molte persone in tutto il mondo stanno lottando per ottenere una diagnosi^{3,4,5}, che è spesso la chiave per accedere ad un'assistenza medica e sociale efficace, così come ad una cura. Alcuni pazienti vivono a lungo, a volte tutta la vita, senza diagnosi: ottenerla può essere un percorso lungo e difficile^{6,7,8,9}. Uno studio condotto da EURORDIS, riguardante otto malattie rare relativamente comuni in Europa, ha mostrato che il 25% dei pazienti ha dovuto aspettare dai 5 ai 30 anni per ottenere una diagnosi, durante i quali il 40% ha ottenuto una diagnosi sbagliata¹. Dati simili giungono dall'Australia, dove da uno studio condotto su adulti affetti da malattie rare è risultato che il 30% dei pazienti ha aspettato più di 5 anni per ottenere la diagnosi e il 50% ha ricevuto una diagnosi erranea⁵.

Un ritardo nella diagnosi posticipa l'inizio di cure specifiche e può avere conseguenze irreversibili, a volte potenzialmente mortali. Queste includono: peggioramento del quadro clinico, forte stress psicologico per il paziente e la famiglia, e morte in casi di condizione progressiva e degenerativa. I pazienti e le famiglie devono inoltre affrontare sfide quotidiane a livello sociale, causate dalla mancanza di informazioni sulla malattia e sulle sue conseguenze per salute e il benessere della persona. La durata del ritardo nella diagnosi può cambiare significativamente in base alla malattia ed al paese, ma anche in base a fattori personali¹⁰.

Questi ritardi influiscono negativamente sulle scarse risorse della sanità nazionale in quanto sono costosi e rappresentano uno spreco inutile di fondi per l'assistenza sanitaria altamente specializzata.

Vivere nell'incertezza è debilitante per le famiglie affette da malattie senza diagnosi. Conseguenze importanti sono il dolore emotivo e lo stress a cui i pazienti e le famiglie sono soggetti, esposti a un senso d'isolamento ed esclusione che possono solo peggiorare durante il caotico viaggio tra le innumerevoli visite, esami ed il progredire della malattia. Nei casi in cui la malattia sia ereditaria, molte famiglie hanno più di un figlio malato. La mancata diagnosi nega a queste famiglie una scelta riproduttiva consapevole e l'accesso ad un consulto genetico. Inoltre aumenta il rischio e la preoccupazione di avere un altro figlio affetto dalla stessa malattia¹¹.

I pazienti che non hanno ancora ricevuto una diagnosi e quelli non diagnosticabili esprimono preoccupazioni comuni riguardo ciò che più conta per loro, tra cui:

- Utilizzare un approccio coerente ed organizzato per capire la propria malattia: la ricerca della diagnosi non deve mai fermarsi, ma non deve essere caotica;
- Collaborare con personale sanitario che rispetti e ascolti la famiglia;
- Non rimandare le cure mediche fino all'ottenimento della diagnosi, dato che ciò potrebbe non accadere;
- Affrontare le questioni collegate all'accesso ai servizi sociali, all'educazione, al lavoro e alla riabilitazione;
- Ricevere assistenza con cure coordinate, che prevedono uno scambio di informazioni tra il personale sanitario e la famiglia.

Si può rimanere senza una diagnosi per tutta la vita, per questo è fondamentale che questi pazienti vengano riconosciuti come un gruppo distinto con necessità diverse e specifiche, che li differenziano dai pazienti che hanno ricevuto una diagnosi. La comunità dei pazienti non diagnosticati lotta continuamente per avere accesso alle cure ed al supporto sociale, in quanto la società utilizza ancora sistemi che si basano sulla diagnosi per pianificare l'approccio all'assistenza.

Nella maggior parte dei paesi, i pazienti con malattie rare senza diagnosi rimangono invisibili e vulnerabili, con necessità non identificate o valutate. I sistemi sanitari nazionali e le autorità sociali per il welfare devono urgentemente iniziare ad analizzare il volume ed i bisogni dei propri pazienti senza diagnosi. Ciò potrebbe avvenire grazie a misure che regolino una distribuzione adeguata delle risorse nazionali.

I medici di pazienti affetti da malattie complesse e rare, difficili da diagnosticare, devono essere consapevoli che i propri sforzi isolati spesso falliranno. Infatti, non ci si può aspettare che riconoscano ed identifichino le circa 7000 malattie genetiche conosciute¹², senza contare quelle sconosciute e non ancora descritte. È quindi importante sensibilizzare il personale sanitario alle malattie rare e a quelle non diagnosticabili. Istruire il personale sanitario e sociale è essenziale per migliorare la situazione dei pazienti affetti da malattie rare senza diagnosi nella loro lunga e complicata odissea.

Devono essere infatti consapevoli delle conseguenze che la mancanza della diagnosi ha sulla vita familiare, e della necessità di supporto e di cure mediche prima dell'arrivo ad una diagnosi.

2. Le autorità predisposte dovrebbero sviluppare e sostenere programmi implementabili a livello nazionale, dedicati appositamente alle malattie senza diagnosi. Questo dovrebbe avvenire in ogni paese in modo da garantire un accesso tempestivo ed equo alla diagnosi e al supporto sociale.

Si dovrebbero sviluppare ed implementare strutture predisposte a sostenere i pazienti, e il personale sanitario e sociale, con un coordinamento a livello nazionale. Ciò fornirebbe un accesso chiaro a competenze specifiche, facilitando così la diagnosi e la gestione ottimale delle risorse sanitarie e sociali.

Le autorità sanitarie e sociali a livello regionale e nazionale sono responsabili per l'identificazione e la valutazione dei bisogni dei pazienti affetti da malattie rare senza diagnosi. Ciò dovrebbe portare alla creazione di percorsi sanitari e sociali integrati, pensati appositamente per soddisfare tali bisogni. I servizi medici locali o regionali dovrebbero utilizzare indicatori d'allarme per segnalare situazioni dove la diagnosi risulta difficile, in quanto si sospetta la presenza di una malattia senza nome. Si potrebbe così indirizzare il paziente in maniera tempestiva ad un programma specializzato per le malattie non diagnosticate, e fornire un adeguato supporto sociale.

Sono già stati avviati molti programmi specifici^{13,14,15,16}, rivolti ai pazienti a cui la medicina non ha saputo fornire una diagnosi nonostante una lunga ed esaustiva ricerca. Alcuni programmi sono incentrati sullo sviluppo delle tecniche di genetica clinica, mentre altri si basano su una combinazione dell'approccio fenotipico e di test genomici.

Questi programmi offrono ai pazienti e alle loro famiglie la speranza di una diagnosi, e più importante, la possibilità di sviluppare strategie terapeutiche avendo accesso a cure sanitarie. Ciò avviene grazie alla presenza di un gruppo di esperti coordinato e multidisciplinare con accesso alle tecnologie più avanzate. In cambio, i pazienti offrono l'opportunità ai ricercatori di esplorare il genoma umano, scoprire nuovi aspetti di biologia cellulare e ottenere nuove informazioni sulle malattie.

Ogni diagnosi richiede una valutazione clinica approfondita, una alta specializzazione medica e consultazioni multidisciplinari¹⁷. Nonostante questo, non tutti i pazienti otterranno la risposta di cui hanno bisogno. Ciò potrebbe avvenire anche nei casi dove tutti gli sforzi siano stati coordinati in maniera ottimale e si siano utilizzate le tecnologie più avanzate. È dunque necessario fornire informazioni chiare e dettagliate, in modo da gestire le aspettative del paziente ed ottenere un consenso realmente informato. I consulenti genetici ed il personale sanitario devono essere in grado di comunicare efficacemente i potenziali risultati e implicazioni di un sequenziamento genetico, o di altre procedure volte all'ottenimento di una diagnosi¹⁸.

In alcuni paesi sono stati avviati programmi specifici per malattie senza diagnosi, spesso facenti parte di altri progetti di ricerca, con fondi disponibili per un periodo di tempo determinato. Di conseguenza, c'è una capacità limitata di valutare i pazienti che ricercano una diagnosi e i programmi non sono sostenibili a lungo termine, per via dei modelli di finanziamento. I progressi fatti da molti gruppi di ricerca hanno però mostrato ciò che si può ottenere con una coordinazione degli sforzi.

Sfortunatamente, la mancanza di sostenibilità di alcuni progetti impedirà che i loro lunghi sforzi possano portare al possibile sviluppo di strumenti di diagnosi migliori, a meno che questi, assieme alla conoscenza ottenuta, non vengano adottati ed utilizzati dalle autorità sanitarie nazionali¹⁴.

I vari progetti nazionali^{13,14,15,16} mostrano la diversa natura delle collaborazioni tra ricercatori e medici, volte alla ricerca di una diagnosi utilizzando approcci simili e spesso complementari, che spaziano dalle tecnologie della genomica, fenomica, e metabolomica agli studi funzionali. Questi approcci sono di valore inestimabile nella risposta alle necessità mediche insoddisfatte dei pazienti e tentano di fornire risultati clinici rilevanti per i pazienti, massimizzando il potenziale della ricerca.

I programmi nazionali per le malattie senza diagnosi dovrebbero essere sviluppati in ogni paese per garantire un uso più efficiente di scarse risorse, aggregando le risorse del sistema sanitario nazionale, le competenze e i fondi disponibili, per reindirizzarli verso programmi altamente specifici. Esistono dei punti chiave necessari all'implementazione di percorsi sanitari vitali per il raggiungimento di una diagnosi e la cura dei pazienti affetti da malattie rare, validi in ogni paese, tra cui:

- L'utilizzo di indicatori d'allarme per facilitare l'indirizzamento a programmi a livello nazionale, facilitare e velocizzare l'accesso verso la vera competenza e a pratiche specializzate e tecnologie avanzate, come il sequenziamento di ultima generazione;
- Lo stanziamento di fondi sostenibili e a lungo termine per programmi a livello nazionale;
- La collaborazione a livello internazionale tra centri nazionali di eccellenza per lo scambio di linee guida etiche, protocolli comuni, pratiche e dati genetici e fenotipici (vedi 5).

3. Lo scambio di conoscenze e informazioni dovrebbe essere strutturato e coordinato a livello nazionale ed internazionale per ottimizzare l'uso di risorse pre-esistenti, facilitandone l'accesso a tutti i pazienti affetti da malattie rare senza diagnosi

Esistono diverse associazioni e famiglie molto attive in rete che contribuiscono alla condivisione di informazioni diffondendole attraverso i social media. Grazie alla piattaforma RareConnect¹⁹ è stata creata una comunità internazionale online pensata specificatamente per i pazienti senza diagnosi, disponibile in otto lingue. Questa comunità virtuale permette alle persone affette da malattie rare di incontrare altri nella stessa situazione, per condividere la loro storia, le proprie esperienze e imparare gli uni dagli altri, in qualsiasi luogo si trovino. La comunità RareConnect è nata in collaborazione con i principali gruppi di pazienti per le condizioni non diagnosticate, che forniscono risorse quali moderatori, relazioni con gli specialisti e validazione delle informazioni. I rappresentanti dei pazienti di ogni Paese dovrebbero incoraggiare i propri membri a partecipare a questa iniziativa multilingue ed internazionale, in modo da aumentare le informazioni disponibili e creare un polo di conoscenza a vantaggio di tutti coloro affetti da una malattia rara senza diagnosi.

Le organizzazioni ombrello e le linee d'assistenza telefonica (Helplines) sono spesso il primo punto di contatto quando i primi sintomi della malattia iniziano a manifestarsi, e giocano un ruolo importante nel fornire supporto ai pazienti e alle loro famiglie. L'implementazione di un approccio sistematico che permetta di registrare le richieste e le necessità dei pazienti in maniera standardizzata è di vitale importanza.

Altrimenti, sono necessari protocolli per gestire in maniera efficiente ed appropriata le richieste, in modo da mettere in contatto ed offrire aiuto alle organizzazioni per le malattie rare e senza diagnosi. Ciò permetterà che questi pazienti vulnerabili non vengano ignorati dal sistema sanitario. Al momento, la maggior parte dei paesi non ha risorse dedicate alla gestione delle richieste dei pazienti affetti da malattie rare, limitando in maniera significativa il potere d'azione delle organizzazioni volontarie, nonostante i protocolli necessari e i registri dei pazienti siano disponibili. Queste organizzazioni e le linee d'aiuto telefoniche devono avere le risorse necessarie per essere "la prima linea" di risposta efficaci, mentre i programmi sono ancora in fase di sviluppo.

Sebbene iniziative importanti, organizzate e strutturate, volte ad aiutare i pazienti ad ottenere una diagnosi esistano già in molti paesi, si registra una grande disparità nell'accesso a queste risorse sia tra paesi diversi che all'interno di ciascuno di essi. Programmi dedicati a pazienti senza una diagnosi dovrebbero essere implementati in ogni paese, per diventare poi poli di una rete internazionale. Nel 2014 è stata avviata una rete internazionale di centri clinici per soddisfare i bisogni di questo tipo di pazienti a livello globale. La Undiagnosed Diseases Network International (UDNI)^{20,21} è stata fondata a seguito di tre conferenze internazionali (2014-2016) con l'aiuto del Common Fund, nell'ambito del mandato del direttore del National Institute of Health (USA), assieme alla svedese Wilhelm Foundation²². Nonostante questo, al momento non viene offerto alcun supporto alle cliniche che desiderino far parte di questo consorzio e la partecipazione è su base esclusivamente volontaria.

Per consentire un accesso più equo e rapido alle cure specialistiche, assieme ad informazioni rilevanti, è necessario sviluppare un modello per incentivare la collaborazione tra le diverse parti interessate in modo da creare un flusso di informazioni più efficiente. Per facilitare ulteriormente l'accesso e massimizzare gli sforzi è necessario aumentare la visibilità delle risorse pre-esistenti (come informazioni riguardanti programmi di supporto e di ricerca, specializzazioni, supporto sociale, organizzazioni per i pazienti, aiuti finanziari). Ad esempio, di recente è stata stabilita una collaborazione unica tra l'associazione francese per le malattie senza diagnosi²⁸, la linea telefonica nazionale d'aiuto per le malattie rare e la rete francese ("AnDDi-Rares") per gli sviluppi anomali rari del comportamento e per disabilità mentali. Gli obiettivi di questo progetto prevedono l'offerta di soluzioni alternative a pazienti e famiglie per avere accesso ad informazioni importanti e aumentare la visibilità di risorse esistenti²³.

Una comunicazione continua e diretta tra le organizzazioni di pazienti, Federazioni nazionali per le malattie rare, le linee d'assistenza telefonica, il personale medico e sociale, i centri di specializzazione e i programmi ad hoc porterebbe ad un uso estremamente più efficiente delle risorse già esistenti. La creazione di collaborazioni contribuirà all'ampliamento delle conoscenze della comunità, permetterà lo sviluppo di nuovi modelli di gestione e creerà benefici finanziari grazie ai possibili risparmi. I pazienti e le loro associazioni sono i pilastri fondamentali della condivisione delle informazioni, dell'identificazione delle necessità, e della promozione e il mantenimento dei programmi per le malattie senza diagnosi. Dovrebbero essere i partner di spicco delle reti sanitarie globali per promuovere ulteriormente la formazione clinica e la ricerca clinica traslazionale²⁴.

4. I pazienti a loro volta dovrebbero essere coinvolti nella stessa misura con le altre parti interessate nella gestione dei suddetti programmi e delle reti internazionali, per far fronte adeguatamente alle proprie priorità e contribuire al miglioramento delle cure mediche.

Il coinvolgimento del personale medico e sociale con i pazienti e le loro famiglie è cruciale per il benessere mentale, emotivo e sociale di quest'ultimi. Inoltre, è necessario ottenere dal paziente le informazioni più complete al momento giusto, in modo giudicare correttamente le priorità ed evitare costosi fallimenti in uno stadio avanzato del percorso²⁵. I percorsi di cura devono far affidamento sull'aiuto delle molteplici ed attive organizzazioni dei pazienti in modo da poter arrivare ad una gestione comprensiva. Ad esempio, la UDNI riconosce che la partecipazione del paziente, assieme all'esperienza guadagnata di conseguenza, contribuiscono a migliorare le cure sanitarie. Per questo motivo, la collaborazione attiva dei pazienti all'interno della UDNI è parte integrante del successo nel raggiungere gli obiettivi preposti. Ciò avverrà grazie all'istituzione di un Gruppo Consultivo dei Pazienti (iPAG), che permetterà che la voce dei pazienti venga ascoltata all'interno dell'organizzazione²⁰ e in tutte le sue attività. Il Gruppo iPAG unirà rappresentanti eletti dai pazienti stessi, facenti parte di organizzazioni di pazienti in tutto il mondo (vedi di seguito). Inoltre, si prevede che il gruppo avrà un ruolo sempre più importante nelle attività dell'UDNI in collaborazione con i programmi nazionali per le malattie senza diagnosi.

In molti paesi sono state fondate organizzazioni dedicate nello specifico al supporto per i pazienti affetti da malattie senza diagnosi e per le loro famiglie^{22,26,27,28,29,30,31,32, 33}. Spesso fondate da pazienti stessi o da genitori di bambini malati, queste organizzazioni hanno almeno un obiettivo in comune: permettere alle famiglie di raccontare e condividere la propria storia per spezzare la barriera dell'isolamento e del senso di colpa. Un accesso alla diagnosi rapido ed equo deve essere considerato un diritto fondamentale della popolazione di pazienti non diagnosticati. Ad esempio, l'accesso a tecniche di sequenziamento del DNA di terza generazione è citato spesso dalle organizzazioni di pazienti come una priorità fondamentale per i pazienti e le loro famiglie durante l'odissea per giungere alla diagnosi.

Una recente iniziativa della SWAN UK mira ad istituire e formalizzare una rete di organizzazioni per i pazienti dedicata nello specifico al supporto di pazienti affetti da sindromi senza nome e condizioni rare in Europa. Gli obiettivi di questa rete comprendono:

- Favorire l'incontro e lo scambio di informazioni tra le famiglie con bambini o giovani affetti da malattie genetiche senza diagnosi;
- Diffondere informazioni sulle tecnologie genomiche;
- Facilitare l'accesso alle tecnologie genomiche per i pazienti della comunità;
- Costruire una piattaforma per dar voce alla comunità in materia di sviluppo di politiche a livello Europeo;
- Fornire un forum come mezzo di contatto e supporto tra le famiglie con bambini o giovani affetti da malattie genetiche senza diagnosi;
- Agire da punto di contatto tra i membri della comunità di ricercatori e quella dei pazienti;
- Stabilire un contatto con reti internazionali, e nello specifico un Gruppo Consultivo dei Pazienti all'interno dell'UDNI.

Le organizzazioni dei pazienti hanno un ruolo importante nell'inizio e nel proseguo del percorso medico dei pazienti, e forniranno il prezioso punto di vista dei pazienti con le loro esperienze. Di conseguenza, tutti i programmi per le malattie senza diagnosi dovrebbero includere dei rappresentanti dei pazienti, in modo da massimizzare l'efficacia del coinvolgimento del paziente e da contribuire positivamente al raggiungimento dei loro obiettivi.

5. Attraverso le iniziative già esistenti, si dovrebbe promuovere uno scambio di dati etico e responsabile, per aiutare la diagnosi, aumentare la collaborazione clinica, facilitare la ricerca, e accelerare la cura di malattie rare e senza diagnosi.

È ormai riconosciuto che lo scambio di informazioni su larga scala sia necessario per facilitare i progressi nell'eziologia di malattie difficili da diagnosticare o rare. Gruppi accademici di ricerca clinica, organizzazioni di pazienti, fornitori di servizi di diagnostica clinica, personale sanitario, l'intero settore e i legislatori, concordano sulla necessità dell'implementazione di una strategia che **protegga e assista i medici al momento dello scambio delle informazioni per aiutare i pazienti a raggiungere una diagnosi e che rispetti i diritti di questa parte vulnerabile della popolazione, assieme alla riservatezza dei loro dati. L'implementazione deve avvenire grazie a sforzi collaborativi a livello internazionale**³⁴.

L'importanza dello scambio di informazioni è ancora più evidente nel caso di malattie rare e non ancora caratterizzate, per cui non esistono strumenti di diagnosi validi.

Lo scambio etico e responsabile delle informazioni dovrebbe essere eseguito secondo i principi di uno Statuto, contenente le basi etiche per lo scambio di informazioni³⁵, che regoli lo scambio di campioni ed informazioni biologiche, tenendo in considerazione le aspettative dei pazienti affetti da malattie rare su questo tema³⁶.

Il “Matchmaking” rappresenta un approccio promettente nella scoperta di nuovi geni portatori di malattie. La comunità di genetica ha creato diversi database a cui i pazienti possono inviare informazioni genetiche e fenotipiche e cercano di identificare geni correlati alla malattia, in precedenza non caratterizzati, grazie al confronto tra casi simili. Per esempio, DECIPHER³⁷ è un database interattivo online che include una serie di strumenti per aiutare l'interpretazione di varianti genomiche e migliorare la diagnosi clinica³⁸.








DECIPHER³⁷ consente di utilizzare un approccio flessibile allo scambio di informazioni all'interno di un consorzio internazionale di collaboratori. Perseguendo un obiettivo simile, gli scienziati dell'Università di Toronto, Canada, hanno sviluppato PhenomeCentral, un portale internazionale che connette medici in cerca di una diagnosi e una cura per pazienti affetti da malattie rare senza diagnosi, ma con sintomi simili³⁹. Un' ulteriore piattaforma di conoscenze internazionale per malattie senza diagnosi è Patient Archive⁴⁰, nata dalla collaborazione tra il Garvan Institute of Medical Research, l'Office of Population Health Genomics Western Australia e il Genetic Services of Western Australia.

DECIPHER, PhenomeCentral e Patient Archive, assieme ad altri, partecipano a Matchmaker Exchange^{41,42} che rappresenta il più grande sforzo di interconnessione tra i vari database disponibili per permettere la diffusione più vasta possibile di casi specifici. Il progetto è stato fondato da Global Alliance for Genomics and Health⁴³ e International Rare Disease Consortium⁴⁴, con il supporto di un numero crescente di gruppi e progetti di ricerca che stanno lavorando ad una piattaforma di scambio per facilitare il confronto tra casi con profili fenotipici e genetici simili.

Anche la Platform for Engaging Everyone Responsibly⁴⁵ (PEER - Piattaforma per Coinvolgere Tutti Responsabilmente) partecipa al Matchmaker Exchange. Questa piattaforma è unica nel suo genere in quanto consente al paziente e a chi gli sta vicino, di condividere informazioni cliniche e campioni biologici, permettendo agli utenti di stabilire le proprie condivisioni, la propria privacy e le preferenze per l'accesso ai dati. Permettere ai pazienti di inserire su una piattaforma i propri dati genetici e fenotipici, offrendo aiuto e guida⁴⁶, permetterà di semplificare la raccolta di informazioni riguardanti malattie rare poco conosciute, e contribuirà a capire meglio le cause e gli sviluppi della malattia, così come all'elaborazione di strategie terapeutiche.

La partecipazione al progetto Matchmaker Exchange a livello globale dovrebbe essere incoraggiata, supportata e facilitata dalle autorità nazionali, assieme alle varie specifiche Associazioni di pazienti con le organizzazioni ombrello, per rendere disponibile una diagnosi anche nei casi più complessi e fornire ai pazienti la prognosi per la loro malattia.

Cofirmatari (organizzazioni dei pazienti)

	SWAN UK	Regno Unito
	Wilhelm Foundation	Svezia
	EURORDIS	Europa and Internazionale
	Rare Voices Australia	Australia
	Canadian Organization for Rare Disorders (CORD)	Canada
	Advocacy Service for Rare and Intractable Diseases' stakeholders in Japan	Giappone
	National Organization for Rare Disorders (NORD)	Statu Uniti d'America

Riconoscimenti

Gli autori e i co-firmatari vogliono ringraziare i seguenti esperti per il forte supporto a questa iniziativa e per aver gentilmente accettato di revisionare il presente testo: Prof. Gareth Baynam, Prof. Hugh Dawkins, Prof. Laurence Faivre, Dott. William Gahl, Dott.ssa Sabina Gainotti, Thomas Heuyer e la Prof.ssa Domenica Taruscio.

Riferimenti

- ¹ Gahl WA and Tiffit CJ (2011) The NIH undiagnosed Diseases Program Lessons Learned. *JAMA* 305(18):1904-1905
- ² Sawyer SL et al. (2016) Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care *Clinical Genetics* 89: 275–284
- ³ EURORDIS, The Voice of 12,000 patients (2009)
- ⁴ <http://www.alliance-maladies-rares.org/erradiag-enquete-sur-lerrance-diagnostique-dans-les-maladies-rares/> (2016)
- ⁵ Molster et al. (2016) Survey of healthcare experiences of Australian adults living with rare diseases *Orphanet Journal of Rare Diseases* 11:30
- ⁶ FEDER, Spanish organisation for rare diseases (2015), Survey “El retraso diagnóstico sigue siendo una de las principales preocupaciones de las familias”
- ⁷ Rare Disease UK: The Rare Reality – an insight into the patient and family experience of rare disease (2015)
- ⁸ Black N, Martineau F, Manacorda T (2015) *Diagnostic odyssey for rare diseases: exploration of potential indicators*. London: Policy Innovation Research Unit, LSHTM
- ⁹ Observatoire des maladies Rares : « Le parcours de santé et de vie » - 2015 / « L'errance diagnostique » - 2011. <http://www.maladiesraresinfo.org/formation-informations-maladies-rares/observatoire-des-maladies-rares.html>
- ¹⁰ EURORDIS. 2007. Survey of the delay in diagnosis for 8 rare diseases in Europe (EurodisCare2). Fact sheet Eurordiscare2
- ¹¹ Baynam G et al. (2015) A Germline MTOR Mutation in Aboriginal Australian Siblings with Intellectual Disability, Dismorphism, Macrocephaly, and Small Thoraces. *Am J Med Genet* 9999A(Part A):1-9
- ¹² Boycott KM et al. (2013) Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation *Nat Rev Genet* 14:681-691
- ¹³ <http://www.ddduk.org/>
- ¹⁴ <https://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomes-project/>
- ¹⁵ Tiffit CJ and Adams DR (2014) The National Institutes of Health Undiagnosed Diseases Program *Curr Opin Pediatr* 26(6):626-633
- ¹⁶ See for examples <http://www.garvan.org.au/research/kinghorn-centre-for-clinical-genomics/clinical-genomics/towards-undiagnosed-diseases-program-udp-in-nsw>; <http://www.telethon.it/cosa-facciamo/malattie-senza-diagnosi>; <http://www.ciberer.es/en/transversal-programmes/scientific-projects/undiagnosed-rare-diseases-programme>; <http://www.japantimes.co.jp/news/2015/07/23/national/science-health/genome-project-aims-diagnose-patients-rare-diseases/>; <http://care4rare.ca/>
- ¹⁷ Gahl WA et al. (2016) The NIH Undiagnosed Diseases Program and Network: Applications to modern medicine *Molecular Genetics and Metabolism* 117:393–400
- ¹⁸ Undiagnosed: Genetic conditions and the impact of genome sequencing: a report from the All Parliamentary Part Group on Rare, Genetic and Undiagnosed Conditions (2016) – Link to: <http://www.geneticalliance.org.uk>
- ¹⁹ <https://www.rareconnect.org/en/community/undiagnosed-diseases>
- ²⁰ Taruscio D et al. (2015) Undiagnosed Diseases Network International (UDNI): White paper for global actions to meet patient needs *Molecular Genetics and Metabolism* 116:223-225
- ²¹ <http://www.udninternational.org>
- ²² The Wilhelm Foundation, Sweden: <http://www.wilhelmfoundation.org/>
- ²³ <http://www.anddi-rares.org/assets/files/sans-diag.pdf> and <http://www.maladiesraresinfo.org/news/tous-pour-les-sans-diagnostic.html>
- ²⁴ http://www.eurordis.org/sites/default/files/EURORDIS_Rapport_Research_2012.pdf
- ²⁵ <http://dij.sagepub.com/content/early/2015/05/08/2168479015580384>
- ²⁶ Syndrome Without A Name, UK: <https://undiagnosed.org.uk/> and Unique (The Rare Chromosome Disorders Support Group), UK: <http://www.rarechromo.org/html/home.asp>
- ²⁷ Spanish Association - Objetivo Diagnostico: <https://www.facebook.com/objetivodiagnostico/>
- ²⁸ French Association - Sans Diagnostique et Unique : <http://www.asdu.fr/>
- ²⁹ Italian Association - Fondazione HOPEN: <http://fondazionehopen.org/home>
- ³⁰ Dutch Association – Platform ZON: <http://www.ziekteonbekend.nl/>
- ³¹ Syndromes Without A Name, Australia: <http://www.swanaus.com.au/>
- ³² Syndrome Without A Name, USA: <http://swanusa.org/>; RUN (Rare and Undiagnosed Network), USA: <http://rareundiagnosed.org/> and U. R. Our Hope, USA: <http://urourhope.org/>
- ³³ Syndromes Without A Name, New Zealand: <http://www.swannz.org.nz/>
- ³⁴ <http://www.rare-diseases.eu/wp-content/uploads/2013/08/ecrd-2016-edinburgh-executive-summary.pdf>

- ³⁵ Mascalzoni D et al. (2015) International Charter of principles for sharing bio-specimens and data *European Journal of Human Genetics* 23:721-728
- ³⁶ McCormack P et al. (2016) 'You should at least ask'. The expectations, hopes and fears of rare disease patients on large-scale data and biomaterial sharing for genomics research *European Journal of Human Genetics* 1-6
- ³⁷ <https://decipher.sanger.ac.uk/index>
- ³⁸ Firth HV et al (2009) DECIPHER: Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources *Am.J.Hum.Genet* 84, 524-533
- ³⁹ Buske OJ et al. (2015) PhenomeCentral: A Portal for Phenotypic and Genotypic Matchmaking of Patients with Rare Genetic Diseases. *Human Mutation* 36(10):931-40
- ⁴⁰ http://www.garvan.org.au/research/kinghorn-centre-for-clinical-genomics/clinical-genomics/about-kccg/teams/phenomics-team#Patient_Archive
- ⁴¹ <http://www.matchmakerexchange.org/>
- ⁴² Philippakis AA et al. (2015) The Matchmaker Exchange: A Platform for Rare Disease Gene Discovery *Human Mutation* 36(10):915-21
- ⁴³ <http://genomicsandhealth.org/>
- ⁴⁴ <http://www.irdirc.org/>
- ⁴⁵ <http://www.geneticalliance.org/programs/biotrust/peer>
- ⁴⁶ <http://monarch-initiative.blogspot.it/2016/03/finally-medical-terminology-that.html>