

## È TEMPO DI AGIRE – MIGLIORARE LA DIAGNOSI DELLE MALATTIE RARE E RISOLVERE LE MALATTIE RARE IRRISOLTE GRAZIE ALLA COLLABORAZIONE IN EUROPA

I pazienti con una malattia rara (MR) affrontano spesso un processo lungo e arduo per ottenere una diagnosi corretta. Per un'ampia frazione di persone con MR la conseguenza è un tempo di anni per la diagnosi, una diagnosi errata e di conseguenza un trattamento ritardato o addirittura sbagliato. . In Europa esiste una sostanziale eterogeneità per quanto riguarda l'accesso ai centri di competenza clinica e genetica, nonché le tecnologie diagnostiche disponibili e le pipelines e i metodi di analisi a valle.

Queste sfide possono essere superate almeno in parte attraverso la collaborazione nella ricerca clinica in Europa.

Pertanto, per poter soddisfare **l'Obiettivo 1 di IRDiRC**: *“Tutti i pazienti che si rivolgono a un medico con una sospetta malattia rara riceveranno una diagnosi entro un anno se il loro disturbo è noto nella letteratura medica; tutti gli individui attualmente non diagnosticabili entreranno in una pipeline diagnostica e di ricerca coordinata a livello globale”.*

e il corrispondente

• **Raccomandazione 2 di Rare2030**: *“Tutte le persone che convivono con una malattia rara nota nella letteratura medica riceveranno una diagnosi entro sei mesi dall'arrivo all'attenzione del medico. Tutte le persone avranno accesso alle tecnologie diagnostiche, alle migliori pratiche e ai programmi più efficaci (incluso lo screening) senza discriminazioni e indipendentemente da dove vivono in Europa. Tutti gli individui attualmente non diagnosticabili entreranno in una pipeline diagnostica e di ricerca coordinata a livello europeo e globale”.*

e il corrispondente

• **Invito all'azione della presidenza ceca del Consiglio dell'UE del 2022 sostenuta da 21/27 Stati membri dell'UE (che rappresentano l'82 % della popolazione generale**

*dell'UE a 27): "Si dovrebbe prestare particolare attenzione anche alla valutazione del rapido sviluppo della genomica che potrebbe migliorare l'efficacia della diagnosi poco dopo la nascita. Le nuove tecniche offrono entusiasmanti opportunità per apportare significativi benefici sanitari ed economici alla società e in particolare ai cittadini dell'UE affetti da malattie rare, ma sollevano anche importanti questioni tecniche, logistiche, etiche ed economiche che devono essere affrontate prima che possano essere raccomandate come routine parte della politica sanitaria pubblica offerta a tutta la popolazione ai neonati asintomatici. Come dimostrato dal progetto europeo SOLVE-RD, una combinazione di tecnologie -omiche può anche contribuire a risolvere la patogenicità in diverse coorti di pazienti e confermare una diagnosi per i pazienti con malattie rare che non ne hanno ricevuto una con altri strumenti (ad esempio, diagnosi molecolare) ”.*

**Chiediamo a tutte le parti interessate europee delle malattie rare, inclusi gli Stati membri dell'UE, la Commissione europea, il Consiglio dell'Unione europea, la società pubblica e le organizzazioni private attive nel campo delle malattie rare, nonché la comunità delle malattie rare in generale, di agire ORA per cogliere l'attuale irripetibile opportunità di migliorare significativamente la diagnosi delle MR in Europa. Questa opportunità unica è caratterizzata dall'accesso paneuropeo alle tecnologie diagnostiche, in particolare al sequenziamento dell'intero esoma, dalla maturità appena raggiunta dell'ecosistema delle reti di riferimento europee, dall'incombente opportunità di condividere i dati sulle malattie rare su scala europea all'interno del prossimo Spazio Europeo dei Dati Sanitari EHDS, l'imminente RD-Partnership e, con Solve-RD, la disponibilità di una piattaforma di ricerca diagnostica transnazionale scalabile. Pertanto, proponiamo quanto segue:**

**1. Garantire un approccio chiaro, sistematico e su scala europea per la diagnostica delle malattie rare,** fondato sulla capacità di guidare i pazienti verso i centri di competenza, in particolare quelli che partecipano alle reti di riferimento europee (ERN), accedere alle piattaforme diagnostiche transnazionali e acquisire – e gestire sistematicamente - i dati sui pazienti per i quali non è imminente una diagnosi

**2. Ridurre i tempi per una diagnosi accurata,** evitando al tempo stesso errori e conseguenti conseguenze negative, attraverso un migliore utilizzo e un'uguale accessibilità delle tecnologie e dei progressi dei test diagnostici attualmente efficaci e disponibili, come il sequenziamento dell'esoma e del genoma, nonché le rispettive migliori pratiche, l'armonizzazione degli standard e i programmi diagnostici in tutta Europa.

**3. Consentire la condivisione dei dati su scala europea facilitata dall'imminente European Health Data Space**, e attraverso il partenariato con le reti di riferimento europee (ERN) e attraverso iniziative europee come 1+ Million Genomes (1+MG), poiché i grandi set di dati facilitano la scoperta di nuove cause delle MR. La scoperta di nuovi geni è guidata da set di dati molto grandi che coprono specifici domini di malattie (gruppi), come quelli organizzati nelle ERN e come mostrato in Solve-RD. A tal fine, i paesi europei dovrebbero concordare una strategia e standard per la condivisione di dettagli clinici fondamentali, dati molecolari e campioni per casi di pazienti irrisolti. Ciò consentirà, tra le altre cose, esplorazioni attraverso il paese basate sul raggruppamento di fenotipo e sintomi.

**4. Migliorare le competenze diagnostiche promuovendo la messa in rete su scala europea delle competenze cliniche e dei dati**, come implementato dal modello di revisione di esperti a due livelli del progetto Solve-RD, per garantire l'accesso alla conoscenza più avanzata, tra le altre cose, dello spettro di geni e varianti che causano malattie rare monogeniche. Il modello di revisione di esperti a due livelli Solve-RD riunisce sistematicamente esperti di analisi dei dati delle MR ed esperti con una competenza sull'interpretazione clinica dei risultati dell'analisi dei dati sia a livello di processo che di infrastruttura.

**5. Ampliamento del quadro di rianalisi Solve-RD** nell'ambito della prossima RD-partnership - come piattaforma di ricerca diagnostica transnazionale - con la sua revisione di esperti a due livelli (che coinvolge esperti di malattie molecolari, bioinformatici e clinici) come modello pratico per un impegno di rianalisi su scala europea. L'attuale organizzazione delle competenze sulle malattie rare nelle 24 ERN dovrebbe consentire l'implementazione dell'approccio Solve-RD per l'intero spettro di malattie rare in tutti gli Stati membri.

**6. Garantire l'accesso a nuove tecnologie genomiche**, come la mappatura ottica e il sequenziamento del long-read genoma, nonché metodologie -omiche funzionali come la trascrittomica, la metabolomica e la proteomica per svelare nuove cause di malattia rara e nuovi meccanismi molecolari delle malattie rare in una pipeline di ricerca europea coordinata per ridurre le disparità nell'accesso a tali tecnologie in Europa.

**7. Utilizzare i registri ERN esistenti** per monitorare le coorti europee e nazionali di pazienti senza diagnosi confermata in termini di prevalenza, percentuale di pazienti con e senza diagnosi, caratterizzazione fenotipica dei pazienti senza diagnosi nonché rispettivi sviluppi longitudinali.

**8. Ridurre le disuguaglianze** relative all'identificazione di cure e terapie adeguate e disponibili promuovendo sistemi e servizi aggiornati che le colleghino a malattie, fenotipi e biomarcatori come geni o persino varianti genetiche.

**9. Sviluppare percorsi di cura ottimizzati**, nonché trattamenti e terapie per affrontare le cause della malattia per le malattie rare, determinando una situazione in cui una diagnosi genetica non è il punto finale dei servizi genetici clinici, ma il punto di partenza verso il trattamento e la cura.