

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea magistrale in Scienze Infermieristiche ed Ostetriche

"Centri di riferimento per le malattie rare: analisi comparativa dei criteri d'eccellenza tra la Regione Marche, le regioni italiane e le Reti di Riferimento Europee"

"Reference Centers for Rare Disease: Comparative Analysis of Excellence Criteria Across the Marche Region, Italian Regions, and European Reference Networks"

Relatore: Chiar.mo
Dott. Domenico Lombardi Fortino

Tesi di Laurea di:
Pincini Laura

Correlatore: Chiar.ma
Dott.ssa Sonia Tonucci

A.A. 2025/2026

ABSTRACT

Le malattie rare rappresentano una complessa sfida assistenziale che coinvolge oltre due milioni di persone in Italia, evidenziando spesso frammentazioni nei percorsi di cura e disparità di accesso territoriali.

Il presente studio descrittivo e comparativo ha analizzato la conformità organizzativa dei Centri di Riferimento per le malattie rare della Regione Marche, effettuando un benchmarking normativo con le altre Regioni Italiane e con gli standard definiti dagli European Reference Networks (ERN).

Attraverso un'analisi documentale multilivello condotta su 55 fonti normative e istituzionali selezionate fino a giugno 2026, l'indagine ha esaminato quattro dimensioni principali: l'organizzazione multidisciplinare, diagnostica avanzata, ricerca/formazione e flussi informativi digitali.

I risultati mostrano come il modello marchigiano si articoli attorno all'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche (Hub integrato in diverse ERN) e ai presidi territoriali, adottando una governance orientata al processo assistenziale focalizzata sul case management infermieristico e sul debito informativo vincolante verso il Registro Nazionale dell'Istituto Superiore della Sanità (Decreto ARS 2/2026). Rispetto ai modelli regionali basati su rigidi requisiti strutturali da IRCCS, le Marche mostrano un'elevata flessibilità organizzativa, sebbene permangano alcune criticità legate alla disparità dei budget distrettuali per le prestazioni extra – LEA e alle soglie di casistica per le patologie ultra – rare.

Da qui emerge che, per allineare pienamente la rete agli standard di eccellenza, sia prioritario uniformare l'erogazione dei fondi territoriali, istituzionalizzare stabilmente l'infermiere case manager e potenziare i percorsi di transizione dall'età pediatrica a quella adulta.

Rare diseases represent a complex healthcare challenge affecting over two million people in Italy, frequently highlighting fragmentation in care pathways and regional disparities in access. This descriptive and comparative study analyzes the organizational compliance of the Rare Disease Reference Centers in the Marche Region, performing a regulatory benchmarking with other Italian Regions and the standards defined by the European Reference Networks (ERNs). Through a multilevel document analysis conducted on 55 regulatory and institutional sources selected up to June 2026, the investigation examined four main dimensions: multidisciplinary organization, advanced diagnostics, research/training, and digital information flows.

The findings demonstrate that the Marche model is structured around the Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche (an integrated Hub within several ERNs) and local healthcare facilities, adopting a care process-oriented governance focused on nursing case management and binding data reporting duties to the National Registry of the Istituto Superiore di Sanità (ARS Decree 2/2026). Compared to regional models based on rigid structural requirements typical of IRCCS (Scientific Institutes for Research, Hospitalization and Healthcare), the Marche Region shows high organizational flexibility. However, critical issues remain regarding disparities in district budgets for extra-LEA (Essential Levels of Care) services and case volume thresholds for ultra-rare diseases. Consequently, to fully align the network with standards of excellence, priority must be given to standardizing the allocation of local funds, permanently institutionalizing the nurse case manager role, and strengthening transition pathways from pediatric to adult care.

INDICE

INTRODUZIONE **1**
BACKGROUND NORMATIVO ED ORGANIZZATIVO 6
OBIETTIVO **13**
MATERIALI E METODI **13**
RISULTATI **15**
DISCUSSIONE **26**
PUNTI DI FORZA / CRITICITA' DEI CENTRI MARCHIGIANI 28
GAP RISPETTO AGLI STANDARD NAZIONALI / INTERNAZIONALI 29
RUOLO INFERMIERISTICO NEI MODELLI DI ECCELLENZA 31
CONCLUSIONI **34**
BIBLIOGRAFIA **37**

INDICE TABELLE

Tabella 1 CRITERI FORMALI PER LO STATUS DI CENTRO DI RIFERIMENTO (REGIONE MARCHE – NORD ITALIA) *19*

Tabella 2 CRITERI FORMALI PER LO STATUS DI CENTRO DI RIFERIMENTO (REGIONE MARCHE – CENTRO ITALIA) *21*

Tabella 3 CRITERI FORMALI PER LO STATUS DI CENTRO DI RIFERIMENTO (REGIONE MARCHE – SUD ITALIA) *23*

Tabella 4 TABELLA COMPARATIVA: CRITERI ERN vs MODELLO ITALIANO E MARCHIGIANO *25*

INTRODUZIONE

Fino a non molti anni fa, le caratteristiche e gli aspetti riferiti alle "malattie rare" erano poco noti o, per lo meno, trascurati da una grande parte dell'ambiente scientifico e, questo, era una conseguenza delle scarse conoscenze e delle altrettanto scarse terapie disponibili.

Attualmente, grazie alla ricerca scientifica, le malattie rare sono state prese in maggior considerazione valutandole nel loro aspetto globale e tenendo ben presente la loro complessiva influenza a livello di salute pubblica: nello specifico si sono delineati nuovi obiettivi da perseguire, sono state promulgate leggi atte a favorire lo sviluppo di un percorso terapeutico adeguato, sono stati ampliati gli approcci assistenziali e sono state formulate politiche sanitarie attinenti a tale problematica. (Aymé, 2001)

Il termine usato per definire tali patologie deriva dal fatto che colpiscono una cerchia ristretta di persone: in Europa e, quindi, anche in Italia, viene definita rara se colpisce 1 soggetto su 2.000, si rivela essere debilitante e provoca conseguenze croniche o, addirittura letali. (*Malattie rare - Commissione europea*, 2025)

L'etiopatogenesi può essere determinata: con certezza, multifattoriale, in quanto legata a numerosi fattori, incerta, sconosciuta o poco conosciuta; nello specifico la maggior parte delle patologie e, quindi anche le malattie rare, riconoscono un'etiopatogenesi multifattoriale visto che spesso sono legati all'interconnessione tra fattori genetici ed ambientali.

Tra le cause delle malattie rare si ricordano:

- ***Le mutazioni genetiche***: sono alla base dell'origine della maggior parte delle malattie rare. Si tratta di una modificazione permanente che interessa la sequenza di DNA deputata alla costituzione di un determinato gene e, in questo caso, sono delle condizioni congenite, cioè, presenti sin dalla nascita;
- ***Le alterazioni cromosomiche***: si tratta di un'anomalia permanente che interessa un determinato cromosoma posto all'interno del nucleo della cellula. I cromosomi contengono diversi geni e, quindi, quando si manifesta un'alterazione cromosomica, questa provoca modificazioni a livello della sequenza di più geni. Anche queste, come le precedenti, sono condizioni congenite;
- ***Agenti infettivi***: tra questi organismi in grado di causare malattie rare, si ritrovano batteri, virus, funghi e parassiti. Tali patologie sono classici esempi di infezioni rare;

- ***Reazioni allergiche***: sono un classico esempio di "allergie rare" che colpiscono un numero limitato di individui come, ad esempio, l'orticaria acquagenica che si manifesta con una reazione cutanea quando si viene a contatto con l'acqua;
- ***Processi degenerativi:*** in questi casi vi è una perdita della normale anatomia ed istologia in un organo o tessuto. Si tratta di un gruppo di patologie che colpiscono elettivamente il sistema nervoso;
- ***Processi proliferativi di tipo neoplastico***: si evidenzia una crescita incontrollata ed atipica di cellule che fanno parte di un organo o tessuto e, per tale motivo, sono anche definiti tumori rari. Hanno una bassa incidenza, cioè, si verificano con una frequenza inferiore a 6 casi/100.000 individui/anno;

Per quanto riguarda l'epidemiologia, secondo l'Associazione Nazionale Famiglie e Persone con Disabilità Intellettive e Disturbi del Neurosviluppo (ANFFAS) (Nazionale, 2025), in Europa circa 25 milioni di persone sono affette da malattie rare e, in Italia, 1/3 delle persone che nascono già affette da una malattia rara manifestano una prognosi infausta entro il primo anno di vita mentre 1/3 manifesterà disabilità e 1/3 potrà essere curato con una qualità di vita accettabile.

I dati raccolti dal Registro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità[1] mettono in evidenza che, in Italia, vi siano circa 19.000 casi noti e il 20% è riferito a soggetti con età inferiore ai 14 anni, mentre per gli adulti le frequenze più elevate sono a carico del gruppo delle malattie del sistema nervoso e degli organi di senso (29%) e del sangue e degli organi ematopoietici (18%).

Pur essendo le malattie rare molto numerose, alcune di esse non sono ancora state identificate né si conosce la loro prevalenza e incidenza nei vari paesi. (Auvin et al., 2018)

Comunque, tale problematica, è stata in parte risolta grazie alla nuova classificazione ICD-11 nella quale sono state incluse circa 5.000 malattie rare ognuna delle quali ha un proprio codice identificativo. (*WHO Releases New International Classification of Diseases (ICD 11)*, s.d.)

Vista la bassa prevalenza e la complessità della clinica relative alle malattie rare, la diagnosi rappresenta un'impresa professionale molto rilevante in quanto è necessario un approccio scrupoloso e multidisciplinare che vede la partecipazione di molti specialisti e l'utilizzo di tecnologie all'avanguardia. (*CIDP Italia aps – Associazione italiana dei pazienti di neuropatie disimmuni*, 2025)

[1] https://www.iss.it/malattie-rare/-/asset_publisher/9PBa3dbogbRa/content/registro-nazionale-malattie-rare-1

Tra i vari step da perseguire si ricordano:

- **Anamnesi personale:** che valuta la sintomatologia in atto, la durata e come tali sintomi evolvono nel tempo;
- **Anamnesi familiare**: che analizza eventuali condizioni simili in famiglia, le quali indirizzerebbero verso una componente genetica; la storia sociale ed ambientale che valuta l'eventuale esposizione a fattori ambientali di rischio per la patologia in atto;
- **Test di laboratorio:** tra cui esami ematochimici, test metabolici:
- **Tecniche di imaging:** le quali permettono di rilevare alterazioni della struttura e della funzionalità, come la Risonanza Magnetica (RM), la tomografia Computerizzata (TC), l'ecografia;
- **Test genetici:** la definizione che identifica tali test è la seguente "analisi a scopo clinico di DNA, RNA, cromosomi, proteine, metaboliti o altri prodotti genici per evidenziare genotipi, mutazioni, fenotipi o cariotipi correlati o meno a patologie ereditabili umane". (*Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States*, s.d.).

Grazie a tali test è possibile identificare il gene alterato che si rivela essere responsabile della malattia e, ciò, è molto importante per quanto riguarda l'approccio diagnostico e terapeutico anche se, attualmente, le forme curabili sono rappresentate da una percentuale molto scarsa (Directors, 2015). In base alla malattia che viene analizzata, i test genetici (McPherson, 2006) vengono suddivisi in:

- **Diagnostici:** consentono di porre una diagnosi o di confermare un quadro che si dimostrava sospetto in base alla precedente valutazione clinica. Vengono effettuati nel periodo prenatale, ma anche tutto l'arco della vita;
- **Presintomatici:** valutano quelle patologie che si manifestano anche in età avanzata e riguardano, soprattutto, le patologie in ambito neurologico come, ad esempio, la Corea di Huntington (Quaid, 2017);
- **Predittivi:** sono molto importanti in quanto sono in grado di identificare soggetti sani, ma che presentano un elevato rischio di cancro dovuto alla mutazione di singoli geni (Garber & Offit, 2005);
- **Prenatali:** vengono utilizzati per mettere in evidenza patologie genetiche a carico del feto.

La prognosi è molto variabile in quanto dipende dal tipo di patologia, dalla gravità sintomatologica e da come il soggetto risponde all'approccio terapeutico.

Alcune possono avere un esito favorevole se trattate in modo adeguato e se la gestione della sintomatologia è idonea alla condizione in atto.

Altre, invece, essendo progressive possono sfociare in gravi disabilità di tipo fisico o cognitivo in quanto si rivelano essere resistenti alle terapie e compromettendo, così, la qualità di vita.
Nel caso di una patologia cronica, invece, vi è una richiesta continua per quanto riguarda la gestione della sintomatologia e dell'approccio terapeutico: nello specifico, ciò si ripercuote sul paziente, sui familiari e a livello economico.
A livello terapeutico, pur non essendovi molti trattamenti efficaci per l'eziologia della condizione in atto, si ricordano gli approcci sintomatici, di supporto, riabilitativi e palliativi anche se, non tutti, vengono attualmente erogati dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN).
Il peso assistenziale delle malattie rare in Italia e in Europa rappresenta una delle sfide sanitarie, sociali ed economiche più complesse; nel loro insieme le malattie rare interessano tra i 27 e i 36 milioni di cittadini dell'Unione Europea, di cui oltre 2 milioni solo in Italia (*Malattie rare - Public Health - Commissione europea*, 2026).
Questo scenario trasforma la "rarità" in un problema di salute pubblica di notevole importanza. La questione principale ruota attorno a tre assi fondamentali: la cronicità, la complessità assistenziale e la frammentazione dei percorsi di cura.
L'80% delle malattie rare ha un'origine genetica e nel 70% dei casi l'esordio avviene in età pediatrica (*Malattie rare - Public Health - Commissione europea*, 2026), accompagnando l'individuo per l'intera esistenza, delineando una cronicità a lungo termine, impattando anche sull'intero nucleo familiare; molti genitori o partner sono costretti a riadattare il proprio stile di vita per assumere il ruolo di caregiver a tempo pieno, che a lungo andare comporta stress psico-fisico elevato, soprattutto se all'interno del nucleo familiare esiste un unico componente ad occuparsi della persona malata, senza avere possibilità di sostegno o supporto, basti pensare ad esempio il caso di famiglie monogenitoriali.
Secondo studi di settore come il "Report di Chiesi Global Rare Diseases"(*Chiesi Global Rare Diseases Releases Report on the Burden of Care for Rare Diseases and Its Economic Impact on European Citizens*, s.d.), l'impatto economico delle malattie rare è guidato in gran parte dai costi indiretti (perdita di produttività lavorativa) e sociali, che spesso superano i costi sanitari diretti del Sistema Sanitario.
Le malattie rare presentano una forte complessità medica, essendo patologie quasi sempre multisistemiche con spesso mancanza di trattamenti efficaci, in quanto il 95% delle malattie rare conosciute non esiste una terapia approvata o un farmaco orfano disponibile; quindi tutto è incentrato sulla gestione dei sintomi, sulla riabilitazione e sulla prevenzione delle complicanze. Basti pensare che un singolo paziente richiede il coinvolgimento contemporaneo

di numerosi specialisti, ad esempio neurologi, genetisti, fisioterapisti, psicologici e coordinare questa rete chiede un'organizzazione efficiente per evitare il sovraccarico sia delle strutture che delle famiglie.

I percorsi assistenziali rappresentano la nota più insidiosa, ma anche l'ambito in cui si stanno concentrando i maggiori sforzi normativi. Nonostante l'Italia sia all'avanguardia con la normativa, grazie al Piano Nazionale Malattie Rare 2023 – 2026 («Piano Nazionale per Le Malattie Rare», s.d.) e alla Legge 175/2021 (*LEGGE 10 novembre 2021, n. 175 - Normattiva*, s.d.), come vedremo fra poco, persistono ancora importanti disparità regionali nell'accesso ai farmaci, ai presidi e ai codici di esenzione, per citare alcuni esempi.

A livello europeo, la risposta alla frammentazione è rappresentata dalle Reti di Riferimento Europee (ERN) (*European Reference Networks - Public Health - European Commission*, 2026), che collegano i centri di eccellenza europei, con l'obiettivo di garantire che qualsiasi cittadino in un piccolo centro italiano o europeo possa beneficiare delle stesse competenze scientifiche disponibili nei grandi centri di ricerca transnazionali.

In un contesto clinico dominato dalla rarità, dove spesso mancano terapie risolutive, l'infermiere ha un ruolo fondamentale nel percorso di cura, collegando l'attività specialistica e la quotidianità del paziente. Questo ruolo multidimensionale si sviluppa principalmente attorno a tre componenti fondamentali: il *case management*, l'*advocacy* e l'educazione terapeutica.

Il *case manager* è il professionista che coordina la rete dei servizi socio – assistenziali, pianificando gli interventi e alleggerendo parte del carico gravoso che altrimenti poggerebbe interamente sulla famiglia; attraverso l'utilizzo di strumenti efficaci dove possibile, come la sanità digitale e la telemedicina, viene mantenuto un contatto diretto con i professionisti sanitari e sociali colmando il gap assistenziale che si crea quando il paziente viene dimesso a domicilio.

Nel campo delle malattie rare, l'*advocacy* assume un importante valore etico e sociale. I pazienti affrontano spesso una profonda solitudine istituzionale: si scontrano spesso, ad esempio, con la difficoltà di accesso ai farmaci orfani e con la scarsa conoscenza della loro condizione da parte del personale sanitario talvolta non sufficientemente formato. Come emerge dall'articolo (Morris, Hudson, Bloom, Chitty, Chitty, et al., 2022), *"Vi sono prove di una mancanza di assistenza coordinata per le persone affette da malattie rare. Ciò può avere un impatto negativo sulla salute fisica e mentale dei pazienti e delle loro famiglie, nonché sul loro benessere economico"*.

L'infermiere esercita l'*advocacy* diventando l'interprete dei bisogni del paziente, specialmente nelle fasi avanzate o nella transizione dall'età pediatrica a quella adulta.

Poiché oltre il 95% delle malattie rare non dispone di una terapia curativa definitiva, la gestione della patologia spesso viene trattata al proprio domicilio. La casa diventa il luogo principale di cura; qui l'infermiere deve esercitare l'educazione terapeutica, per garantire la sicurezza del paziente e la sostenibilità della vita familiare, tramite l'apprendimento e la gestione delle procedure cliniche quotidiane e tecnologiche a domicilio, nonché riconoscere precocemente segnali di allarme che precedono la riacutizzazione della malattia. È importante, ove le condizioni lo permettano, il coinvolgimento del paziente, perché lo aiuta a sviluppare consapevolezza ed autonomia nella gestione della malattia e delle terapie, agevolando una migliore qualità di vita a livello psicologico e relazionale.

In sintesi, il ruolo dell'infermiere nelle malattie rare rappresenta il connubio perfetto tra l'assistenza infermieristica e l'umanizzazione delle cure: ….."*è necessario un approccio all'assistenza infermieristica informato e olistico, capace di offrire un supporto sensibile…."*(Senger et al., 2016). Senza la figura del *case manager*, i percorsi restano frammentati; senza l'*advocacy*, i diritti dei pazienti rimangono inascoltati; senza educazione terapeutica, le famiglie vengono lasciate sole a gestire complessità cliniche organizzative gravose che nel tempo contribuiscono a creare situazioni di logoramento e stress psico – fisico. Investire sulla formazione di infermieri specialisti e inserirli stabilmente nelle Reti di Riferimento Europee (ERN) e nei centri di coordinamento regionali non è solo una scelta di efficienza clinica ed economica, ma ….."*la presenza di un infermiere nei servizi di genetica e nelle attività di day hospital ha portato a un migliore accesso, a una migliore pianificazione e a una maggiore soddisfazione, rivelandosi inoltre una soluzione economicamente vantaggiosa per i pazienti affetti da malattie rare….."*(Mordenti et al., 2023).

BACKGROUND NORMATIVO ED ORGANIZZATIVO

La base giuridica per l'istituzione delle Reti di Riferimento Europee (ERN) e la sua regolamentazione su cui si basano i criteri di istituzione si sviluppa su due livelli distinti ma interconnessi: la legislazione europea su cui si fonda e la legislazione italiana di recepimento e attuazione.

Storicamente, i sistemi sanitari nazionali sono nati e si sono strutturati attorno a rigidi confini geografici e amministrativi. La Direttiva 2011/24/UE sull'assistenza sanitaria transfrontaliera scardina questo paradigma formalizzando la transizione da una salute legata alla territorialità statale a un diritto alla salute universale, mobile e incentrato sulla persona. Infatti come si evince all'art. 10 della norma si sottolinea che "….*La presente direttiva mira a istituire norme volte*

ad agevolare l'accesso a un'assistenza sanitaria transfrontaliera sicura e di qualità nell'unione e a garantire la mobilità dei pazienti……." e ….." a promuovere la cooperazione tra gli stati membri in materia di assistenza sanitaria."(*Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera*, s.d.)

La norma riconosce al cittadino la facoltà di programmare e ricevere cure in un altro stato membro, garantendogli il diritto al rimborso dei costi sostenuti da parte dello Stato affiliato. Ma per quanto riguarda il nostro contesto di ricerca, la Direttiva ha posto le basi giuridiche per la nascita delle Reti di Riferimento Europee (ERN): "…. *La Commissione sostiene gli stati membri nello sviluppo delle reti di riferimento europee…." ……" soprattutto nel settore delle malattie rare…."*(*Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera*, s.d.)*;* attraverso la cooperazione transfrontaliera i dati clinici viaggiano in un sistema digitale protetto consentendo ai professionisti sanitari la consultazione del caso sul singolo individuo. Tramite sistemi digitali di telemedicina altamente protetti (come il clinical Patient Management System), i massimi esponenti scientifici europei possono co-gestire il caso clinico a distanza, portando la massima specializzazione direttamente al letto del paziente nel suo paese di origine.

Per quanto riguarda i criteri di ammissione e il processo di valutazione, i due atti che regolamentano le procedure sono i seguenti:

- **Decisione Delegata 2014/286/UE** (*DECISIONE DELEGATA DELLA COMMISSIONE - del 10 marzo 2014 - relativa ai criteri e alle condizioni che devono soddisfare le reti di riferimento europee e i prestatori di assistenza sanitaria che desiderano aderire a una rete di riferimento europea - (2014/286/UE)CAPO ICAPO IICAPO IIICAPO IV*, s.d.)**:** la quale stabilisce i criteri e le condizioni che le Reti di Riferimento Europee (ERN) e i centri di riferimento candidati devono soddisfare (requisiti di eccellenza clinica, organizzativa, di ricerca) per aderire ad una rete; questo atto ribadisce lo sviluppo di un'assistenza altamente specializzata, la quale include diagnosi, terapie e gestione, che è uno dei criteri maggiori da soddisfare per essere inseriti all'interno della rete, nonché un'attività di ricerca e formazione solida e in continuo aggiornamento per elevare lo standard di qualità dell'assistenza.
- **Decisione di Esecuzione 2014/287/UE** (*Decisione di Esecuzione 2014/287/UE*, s.d.) : stabilisce i criteri per le istituzioni delle Reti di Riferimento Europee (ERN) e il processo per la

loro valutazione e l'approvazione dei loro membri (inclusa la rivalutazione obbligatoria ogni cinque anni), nonché le caratteristiche del contenuto della domanda da inoltrare.

Se andiamo ad analizzare la normativa italiana, il nostro Paese ha costruito nel tempo un modello normativo che tutt'oggi viene considerato un punto di riferimento anche a livello europeo. L'assetto regolatorio italiano in materia di malattie rare affonda le radici nel Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001; questo atto ha rappresentato il primo vero tentativo organico di strutturazione del sistema con l'istituzione della Rete Nazionale delle Malattie Rare, …….. "*Al fine di assicurare specifiche forme di tutela…..*" *….."per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia"* (*La Rete nelle Malattie Rare - Rete Malattie Rare OdV*, 2024) e introducendo il meccanismo di esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie per i pazienti affetti da tali patologie.

Questa Rete non è una struttura fisica, ma un reticolo clinico – epidemiologico formato da presidi sanitarie appositamente accreditati dalle Regioni, con l'obiettivo di fare in modo che il paziente ovunque si trovasse, potesse essere guidato verso centri di eccellenza in grado di formulare una diagnosi corretta e definire un percorso terapeutico appropriato.

Collegato alla Rete, il decreto ha istituito il Registro Nazionale delle Malattie Rare (Art.3) presso l'Istituto Superiore di Sanità, uno strumento importante per la sorveglianza epidemiologica e per supportare la ricerca scientifica; *"… Il registro raccoglie dati anagrafici, anamnestici, clinici, strumentali, laboratoristici relativi ai fattori di rischio e agli stili di vita dei soggetti,"*….(*Malattie rare*, s.d.) a ciascuna malattia o gruppo di malattie rare è stato associato un codice identificativo univoco, garantendo ai pazienti la gratuità delle prestazioni sanitarie necessarie per il trattamento, la diagnosi e il monitoraggio.

Tuttavia, nonostante l'introduzione di una codifica nazionale uniforme e di un primo elenco di patologie esenti, l'efficacia del decreto ha mostrato nel tempo forti limiti intrinseci.

L'autonomia organizzativa concessa alle singole Regioni ha generato un'applicazione asimmetrica delle tutele, traducendosi in una marcata disomogeneità territoriale nell'accesso ai servizi e in una frammentazione dei percorsi assistenziali.

Per superare questa frammentazione stratificata negli anni, il legislatore è intervenuto con la Legge n.175 del 10 novembre 2021, "*Disposizioni per il trattamento delle malattie rare e per il sostegno alla ricerca e alla produzione di farmaci orfani"* nota come "Testo Unico Malattie Rare".(*LEGGE 10 novembre 2021, n. 175 - Normattiva*, s.d.)

Questa legge quadro rappresenta un pilastro fondamentale e una svolta storica per la sanità italiana, poiché unifica in un solo testo organico definizioni, tutele e modelli di governance.

Tra le novità, all'interno degli articoli 2 e 3 vi è l'allineamento definitivo agli standard europei per la classificazione di "malattia rara" (prevalenza inferiore a 5 casi su 10.000 abitanti), l'introduzione della categoria delle malattie "ultra rare" (meno di 1 caso su 50.000) e l'inclusione formale dei tumori rari nel medesimo alveo di tutele.

La legge n. 175/2021 (*LEGGE 10 novembre 2021, n. 175 - Normattiva*, s.d.), non si limita all'inquadramento clinico, ma interviene direttamente sulle criticità all'interno del percorso assistenziale del paziente.

Il provvedimento punta ad assicurare una presa in carico uniforme (diagnosi, cura e assistenza) per i pazienti con patologie rare su tutto il territorio nazionale, strutturando in modo organico il sostegno alla ricerca e ai farmaci orfani. Viene inoltre riorganizzata la Rete Nazionale delle Malattie Rare, basata sui nodi regionali ed interregionali, definendo chiaramente ruoli e funzioni dei centri di coordinamento, di riferimento e di eccellenza integrati nelle Reti Europee (ERN).

Infine, la legge supera i confini dell'ambito strettamente ospedaliero legando la cura all'integrazione sociale: si promuove la presa in carico olistica (riabilitativa, psicologica e scolastica) e si riconosce formalmente la figura del caregiver familiare, prevedendo tutele lavorative come lo smart working e delegando le Regioni a strutturare bonus economici di supporto.

Il percorso fin qui intrapreso, ci porta nella più recente evoluzione nell'approvazione del *Piano Nazionale Malattie Rare 2023 – 2026* (*Malattie rare*, s.d.). Questo piano si presenta come una mappa strategica con l'obiettivo primario di accorciare le distanze, semplificare i percorsi e alleggerire il peso burocratico che spesso si somma alla gestione della malattia; si tratta di una programmazione nata per tradurre in pratica i Livelli Essenziali di Assistenza, puntando a superare le disomogeneità territoriali e dare una risposta concreta e uniforme ai pazienti. Il documento parte dalla prevenzione primaria sul potenziamento della consulenza genetica e sull'accesso ai test diagnostici avanzati, considerato che la maggioranza di queste patologie ha una radice genetica. Accanto alla prevenzione, segue la diagnosi precoce, dove l'Italia vanta già una tradizione di eccellenza nello screening neonatale stesso, che il Piano mira a consolidare ed ampliare.

Una volta ottenuta la diagnosi, il piano ridisegna i percorsi assistenziali attorno al concetto di centralità della persona e di prossimità delle cure; viene indicata una riorganizzazione stabilendo funzioni chiare per i centri di coordinamento regionali, i centri di riferimento e i centri di eccellenza, questi ultimi strettamente connessi alle reti di riferimento europee.

L'altra novità sta nel tentativo di avvicinare l'assistenza al luogo di vita del paziente, attraverso il potenziamento della telemedicina e la valorizzazione delle Case di Comunità sul territorio, puntando ad integrare il setting ospedaliero ad alta specializzazione con le cure domiciliari, con lo scopo di …. "*Assicurare la continuità assistenziale, diminuire i tempi di latenza tra esordio della patologia e diagnosi e garantire cure appropriate nei luoghi più adatti di erogazione; "……Garantire la miglior qualità di vita possibile in funzione delle condizioni cliniche, la maggior inclusione e ruolo sociale possibile e le maggiori opportunità di realizzazione nella dimensione educativa, lavorativa e di vita sociale;*" *…….Assicurare l'accompagnamento e il supporto psicologico alla persona con malattia rara e alla sua famiglia verso l'acquisizione di un ruolo consapevole e partecipativo nella gestione della propria salute e nelle scelte della propria vita…."*(«Piano Nazionale per Le Malattie Rare», s.d.)

Il documento interviene anche sui trattamenti farmacologici, accelerando le procedure di disponibilità dei farmaci orfani e valorizzando le preparazioni galeniche su misura, sia sui trattamenti non farmacologici che riabilitativi: la programmazione prevede l'implementazione della ricerca scientifica, per stimolare lo sviluppo di nuove soluzioni terapeutiche, e all'aggiornamento continuo dei sistemi informativi e dei registri epidemiologici, indispensabili per monitorare l'efficacia della rete stessa.

Il Piano Nazionale Malattie Rare 2023 – 2026 rappresenta un passo in avanti tracciando la rotta con lo stanziamento di risorse dedicate e definendo indicatori di monitoraggio precisi per fare in modo che le linee guida vengano adottate in reparti, ambulatori e nelle case dei pazienti, affinchè nessuno, per quanto la sua condizione possa essere rara, debba sentirsi isolato all'interno del nostro sistema di cura.

Anche la Regione Marche con il Piano Socio Sanitario Regionale 2023 – 2025, ha delineato dei principi riguardanti il tema delle malattie rare, soprattutto per quanto riguarda la rete assistenziale, in quanto per lungo tempo, la presa in carico di un malato raro nella Marche ha risentito della frammentazione e delle difficoltà di collegamento tra i grandi centri di eccellenza ospedaliera e i servizi del territorio. Consapevole di questo limite, il nuovo Piano Socio Sanitario Regionale ha voluto imprimere una svolta decisiva, recependo in modo tempestivo gli accordi del Piano nazionale Malattie Rare 2023 - 2026, con una riorganizzazione strutturale e clinica e l'istituzione e il consolidamento del Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare.

Tra gli obiettivi prioritari, per *……"consolidare la rete regionale si individuano azioni prioritarie come ad esempio,…… adeguare l'organizzazione della Rete;……acquisire ed*

implementare il nuovo Registro delle malattie rare della Regione Marche; ……recepire le indicazioni del Piano Nazionale MR; ……"sostenere interventi anche di natura sociale e favore del caregiver familiari……";".....sostenere anche la health literacy e l'empowerment in tema di malattie rare nella popolazione.....";……"....attivare il percorso regionale per la diagnostica molecolare delle malattie rare."(*2023-05-25 finale PSSR-FINALE.pdf*, s.d.)

La Regione ha aggiornato successivamente le linee guida con la Delibera n. 230 del 25 febbraio 2025 (*DGR n. 230/2025*, s.d.), oggetto di analisi che tratteremo più approfonditamente in seguito. Accanto al Centro di Coordinamento, la Regione ha ridefinito la mappa dei Centri di Riferimento Regionali, valorizzando eccellenze come l'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche e il presidio ospedaliero materno – infantile "Salesi" di Ancona per quanto riguarda l'età pediatrica, con accanto altre strutture diffuse sul territorio come vedremo in seguito.

L'aspetto più innovativo della programmazione regionale riguarda la presa in carico globale e la continuità assistenziale tra l'ospedale e il territorio; il piano mira in modo esplicito alla necessità di superare l'isolamento del paziente dopo la dimissione da un centro di alta specializzazione.

Per fare questo, la Regione punta in modo preciso sulla digitalizzazione e sulla telemedicina, permettendo al medico di medicina generale, al pediatra di libera scelta e agli specialisti territoriali, di monitorare a distanza il paziente in costante collegamento con il Centro di Riferimento. Questo modello si integra con le case di comunità previste sul territorio marchigiano, che diventano il punto fisico per la gestione integrata delle cure.

Inoltre, la pianificazione regionale si concentra sulla transizione dall'età pediatrica all'età adulta, attraverso percorsi di accompagnamento multidisciplinari.

La Regione Marche ha investito in modo significativo sull'ampliamento dello screening neonatale esteso, includendo patologie complesse come l'Atrofia Muscolare Spinale, per garantire una diagnosi tempestiva fin dai primi giorni di vita; parallelamente, sul fronte terapeutico, il piano riconosce la complessità dell'accesso ai farmaci orfani e ai trattamenti extra – LEA. Attraverso fondi regionali dedicati, la Regione Marche sostiene l'erogazione gratuita di medicinali di fascia C e prodotti specifici essenziali per i pazienti con patologia rara, snellendo le procedure burocratiche per l'approvazione di piani terapeutici personalizzati e riducendo il carico economico che graverebbe sulle famiglie.

La programmazione e la governance per la gestione delle malattie rare ha visto un'evoluzione significativa, in particolare con il recepimento delle direttive nazionali e la riorganizzazione del

Servizio Sanitario Regionale: dall'analisi, emerge un impianto strutturale solido che ruota attorno al Centro di Coordinamento Regionale dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche di Ancona, configurato come il fulcro di una rete "Hub e Spoke"[2] che si dirama sul territorio attraverso presidi specialistici dedicati.

Uno degli aspetti più innovativi di questa impostazione normativa è l'introduzione di un meccanismo di revisione annuale. Questo processo permette alle diverse Aziende Sanitarie Territoriali di richiedere l'inserimento di nuove unità operative nella rete clinica, garantendo una flessibilità organizzativa capace di adattarsi tempestivamente ai progressi della ricerca e alle esigenze epidemiologiche.

Un indubbio punto di forza del modello marchigiano risiede nella tutela finanziaria dei pazienti, in particolare per quanto riguarda la copertura delle prestazioni e dei trattamenti che superano i Livelli Essenziali di Assistenza, i cosiddetti extra – LEA.

A questo sforzo assistenziale si affianca un importante percorso di digitalizzazione e standardizzazione dei dati; la recente formalizzazione di accordi di collaborazione scientifica con l'Istituto Superiore di Sanità ha infatti permesso l'adozione di software unificati per integrare il Registro Regionale.

Questo passaggio è fondamentale non solo per l'accuratezza epidemiologica nazionale, ma anche per allineare i criteri di eccellenza delle strutture marchigiane ai rigidi requisiti delle reti di riferimento europee.

Nonostante la solidità della struttura centrale e dell'asse clinico marchigiano, il modello regionale si scontra con alcune complesse criticità operative, la più evidente delle quali riguarda la transizione delle cure verso il territorio: il passaggio della presa in carico dal centro ospedaliero di riferimento di alta specializzazione ai medici di medicina generale, ai pediatri di libera scelta e ai servizi territoriali soffre ancora di una frammentazione burocratica, accentuata dalla recente riorganizzazione delle Aziende Sanitarie Territoriali.

Inoltre, la stessa distribuzione dei fondi per l'extra – LEA, spesso basata sulla spesa storica dell'anno precedente, rischia di creare involontarie asimmetrie nell'accesso rapido ai trattamenti a seconda della provincia di residenza del paziente. Infine, sebbene i decreti regionali ne sanciscano l'importanza, il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti e delle reti di tutela deve ancora tradursi pienamente da una forma di consultazione istituzionale a una reale e sistematica co – progettazione dei percorsi assistenziali.

[2] Modello organizzativo "a rete" in cui il centro di eccellenza (hub), coordina e collega una serie di strutture periferiche (spoke).

OBIETTIVO

Questo studio mira a misurare la conformità e la qualità organizzativa dei Centri di Riferimento per le Malattie Rare nella Regione Marche, con l'obiettivo di fornire una fotografia dello stato attuale dei centri di riferimento della Rete Regionale delle Malattie Rare nelle Marche in ottica di riordino e integrazione, e comparare i criteri vigenti con le Regioni Italiane e le Reti di Riferimento Europee (ERN).

L'obiettivo metodologico è mappare, analizzare e confrontare i criteri di eccellenza, i modelli di governance che regolano la presa in carico delle malattie rare a livello europeo, nazionale e interregionale, concentrandosi sull'assetto organizzativo della Regione Marche.

MATERIALI E METODI

Al fine di valutare la reale applicazione dei criteri organizzativi e il ruolo dell'assistenza, la presente ricerca si avvale di un disegno di studio qualitativo, descrittivo e comparativo. Per rispondere in modo esaustivo agli obiettivi della tesi, l'impianto metodologico si è articolato secondo due distinti approcci di indagine:

- **Approccio normativo e di benchmarking istituzionale:** è stata condotta un'analisi comparativa orientata a valutare il grado di recepimento e omogeneità delle direttive nazionali (Piano Nazionale Malattie Rare 2023 – 2026) nelle diverse Regioni e Province Autonome Italiane, con un focus specifico sulla Regione Marche DGR n. 230/2025) (Nocelli & Acquaroli, s.d.), per analizzare i trend di accreditamento e il posizionamento strategico delle strutture territoriali. La ricerca documentale è stata condotta a partire dal mese di maggio 2025 e si è conclusa a giugno 2026. Al livello internazionale ed epidemiologico sono stati consultati i portali ufficiali di EURORDIS e delle *European Reference Networks (ERN)*. A livello nazionale ed interregionale, le fonti primarie hanno compreso i motori di ricerca del Ministero della Salute, del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), nonché i Bollettini Ufficiali (BUR) e le banche dati delle delibere delle Regioni e Province Autonome. La selezione dei documenti normativi si è basata su combinazioni logiche delle seguenti parole chiave: "normative centri di riferimento regionali malattie rare", "Piano Nazionale Malattie Rare", "Piano Sanitario malattie rare Regione Marche", "Recepimento Piano Nazionale Malattie Rare", "criteri di eccellenza centri di riferimento malattie rare *European Reference Networks (ERN)*. Il processo di selezione ha generato un totale di n. 210.000 documenti grezzi (delibere, decreti, protocolli, linee guida). A seguito di un primo screening volto ad eliminare

duplicati e testi obsoleti (piani regionali decaduti o delibere superate), sono stati rimossi 209.202 record, identificando n.798 testi eleggibili. La successiva analisi full-text ha applicato rigorosi criteri di inclusione ed esclusione:

- **Criteri di inclusione:** atti formali di recepimento del Piano Nazionale Malattie Rare 2023 – 2026; delibere e decreti regionali attivi regolanti i Centri di Riferimento.
- **Criteri di esclusione:** disegni di legge non ancora approvati; comunicati stampa istituzionali; linee guida cliniche focalizzate su singole patologie prive di valenza regolatoria o di governance.

Al termine del processo, n. 55 documenti normativi ed istituzionali (inclusi i report dei portali ISS, UNIAMO (*UNIAMO – Federazione Italiana Malattie Rare*, s.d.), MonitoRare, EURORDIS; ERN e modelli Regionali; sono stati inclusi nell'analisi comparativa tramite matrici di benchmarking strutturate nelle seguenti quattro macro – aree di analisi:

- *Criterio organizzativo e multidisciplinarietà;*
- *Requisiti di diagnostica avanzata e laboratorio;*
- *Integrazione della ricerca e formazione;*
- *Criterio informatico e rendicontazione.*

- **Approccio bibliografico e di Revisione del Ruolo Infermieristico:** questo approccio metodologico è stato strutturato per indagare ed esprimere il ruolo assistenziale e gestionale dell'infermiere nella presa in carico e nel management dei pazienti affetti da malattia rara. Per la revisione della letteratura scientifica è stata interrogata la banca dati biomedica PubMed/MEDLINE.

La query di ricerca è stata costruita combinando termini MeSH, tra cui *"Rare Disease nursing"*, *"Patient Care Management rare disease"* e parole chiave a testo libero collegate da operatori boleani (AND, OR). Le stringhe di ricerca e combinazioni utilizzate hanno incluso: *("Nurses" AND "Nurse's Role" OR "care nurse) AND ("Rare Disease" OR "rare disease management"); "role of the nurse in the management of patient with rare disease"; "care nurse patients with rare disease".*

La ricerca scientifica limitata ad articoli pubblicati dal 2013 a giugno 2026 ha prodotto 234 risultati. A seguito della coerenza e pertinenza degli articoli rispetto all'oggetto di studio, sono stati estrapolati n. 16 articoli pertinenti, sottoposti successivamente ad analisi narrativa e sintesi dei contenuti.

RISULTATI

La rete delle malattie rare nella Regione Marche è strutturata su un modello che vede al centro l'integrazione tra la governance regionale e i presidi ospedalieri di alta specializzazione, con un'attenzione specifica ai criteri di eccellenza e alla presa in carico multidisciplinare.
Si riportano la mappatura istituzionale dei centri e le loro caratteristiche principali:

- ***Centro di Coordinamento Regionale di Eccellenza:*** la maggior parte dei centri diagnostici e terapeutici di riferimento della regione si concentra presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche – Presidio Torrette e Presidio materno – infantile "Salesi" ad Ancona, la quale collabora anche a livello europeo con l'inserimento nelle reti European Reference Networks (ERN). All'interno dell'azienda abbiamo:
- ***Struttura Organizzativa Dipartimentale Semplice Patologie Infiltrative Diffuse, Pleuriche e Bronchiectasie dell'Adulto ERN LUNG - Malattie polmonari rare -*** Diagnosi e terapia delle patologie polmonari infiltrative diffuse, pleuriche e delle bronchiectasie dell'adulto (Ipertensione Arteriosa Polmonare, Interstiziopatie polmonari rare);
- ***Unità Operativa Complessa Clinica Ematologica;*** membro della rete europea ***EuroBloodNet (European Reference Network on Rare Hematological Diseases).*** Gestisce percorsi per adulti e bambini affetti da amiloidosi sistemiche, anemie aplastiche acquisite, anemie ereditarie, difetti ereditari della coagulazione, microangiopatie trombotiche e piastrinopenie ereditarie;
- ***Clinica Medica - ERN ReCONNET*** - Malattie rare e complesse del tessuto connettivo e muscoloscheletriche come Sclerosi Sistemica, Lupus Eritematoso Sistemico, vasculiti rare;
- ***Struttura Organizzativa Dipartimentale di genetica medica e coordinamento malattie rare:*** questa struttura coordina a livello clinico l'inquadramento diagnostico e lo screening delle patologie rare su base genetica attraverso un ambulatorio per le malattie rare genetiche pediatriche che opera all'interno del Presidio Torrette, mentre i laboratori di genetica medica operano presso il Presidio Ospedaliero Salesi;
- ***Centri per la Patologie Neuromuscolari e Neurologiche (Centro Nemo) – ERN-RND:*** presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, il Centro Clinico Nemo e la Clinica Neurologica si occupano della gestione specialistica delle malattie neurodegenerative e neuromuscolari. Il target si riferisce a: atrofie muscolari spinali (SMA), distrofie muscolari, sclerosi laterale amiotrofica (SLA), corea di Huntington e leucodistrofie, attraverso un approccio di presa in carico multidisciplinare che integra la diagnostica avanzata con i protocolli di riabilitazione intensivi;

- ***Unità Operativa Complessa di Cardiologia e Aritmologia e Cardiologia Ospedaliera UTIC:*** si occupano dei codici di esenzione legati alle cardiomiopatie rare e alle amiloidosi con interessamento cardiaco;
- ***Unità Operativa Complessa di Chirurgia Maxillo Facciale:*** gestisce il trattamento delle anomalie congenite gravi ed invalidanti del cranio e delle ossa facciali;
- ***Unità Operativa Complessa di Oculistica:*** tratta principalmente distrofie ereditarie della retina (con percorsi di terapia genica);
- ***Unità Operativa Complessa Clinica Pediatrica – Neuropsichiatria;*** vengono trattate malattie metaboliche congenite, epilessie rare, malattie genetiche pediatriche.

La rete dei centri sul territorio marchigiano è stata riorganizzata e potenziata in attuazione del Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR) 2023 – 2026, recepito a livello locale con passaggi normativi per arrivare alla DGR 230 del 25 febbraio 2025 ("Linee Guida per le attività della Rete regionale delle Malattie Rare").

Questi provvedimenti aggiornano e ampliano l'elenco dei presidi abilitati alla diagnosi, certificazione ed emissione dei piani terapeutici (PT), valorizzando le strutture delle Aziende Sanitarie Territoriali (AST), accanto all'Hub centrale rappresentato dall'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche.

L'assetto aggiornato sul territorio comprende i seguenti poli:

Area nord (AST Pesaro – Urbino):

- **Centro screening metabolico neonatale e pediatrico:** da sempre impegnato nell'identificazione precoce delle patologie, l'attività sul territorio di Pesaro e Fano è stata strettamente integrata con l'avvio di nuovi percorsi regionali (come quello delle atrofie Muscolari Spinali – SMA (avviato precedentemente con la DGR 1422/2024);
- **Presidi ospedalieri AST PU:** alcune unità operative di Medicina Interna e Pediatria sul territorio sono abilitate alla certificazione e al follow up clinico per specifiche classi di malattie rare metaboliche, immunologiche e reumatologiche, evitando lo spostamento del paziente verso l'Hub di Ancona per i controlli di routine;
- **Area Centro (AST Ancona e Ospedali Hub):** oltre all'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche ed il Presidio materno – infantile "Salesi", che mantengono il ruolo di centri di riferimento di terzo livello per la genetica molecolare e le reti europee ERN, le linee guida stabiliscono una forte rete di prossimità sul territorio della provincia:
- **Ambulatori territoriali e distretti**: monitorano l'erogazione dei farmaci in fascia C e dei prodotti specifici per le malattie rare, il cui fondo è regolamentato e ripartito a livello di

distretto sanitario (L.R. 31/2022), (*Leggi e regolamenti regionali LEGGE REGIONALE n.31/2022 delle Marche*, s.d.)

- **Integrazione con la continuità assistenziale**: i medici di medicina generale (MMG) e i pediatri di libera scelta (PLS) del territorio di Ancona, Jesi, Senigallia e Fabriano dispongono ora di flussi informativi e moduli operativi unificati come stabilito dal Decreto n. 39 del 6 marzo 2025 per l'attivazione dei percorsi extra – LEA (*DGR n. 230/2025 e integrazioni*, s.d.).

Area AST Macerata

- **Centro per le malattie emorragiche Congenite (MEC**): confermato e potenziato come presidio di rete specialistico per la diagnosi e terapia dei difetti ereditari della coagulazione (ad esempio emofilia). Opera in stretto contatto con il servizio di Immunoematologia e Trasfusionale.
- **Presidio Ospedaliero di Civitanova Marche/Macerata:** attivo per la presa in carico e la prescrizione dei Piani Terapeutici Individuali per trattamenti specifici e la gestione delle esenzioni a livello di sportello AST (ad esempio Piediripa di Macerata).

Area Sud (AST Fermo e AST Ascoli Piceno)

L'aggiornamento normativo ha mirato a colmare il debito di mobilità passiva verso le regioni limitrofe (come l'Abruzzo) per i pazienti del sud delle Marche:

- **Presidi di Ascoli Piceno (Mazzoni) e San Benedetto del Tronto**: coinvolti nella certificazione di specifiche malattie rare dell'adulto (in particolare in ambito dermatologico, reumatologico e nefrologico;
- **Presidio di Fermo (ospedale e strutture territoriali):** partecipa alla rete per la continuità assistenziale e la somministrazione di terapie enzimatiche sostitutive o farmaci biologici ad alto costo che non richiedono regime di ricovero in Hub.

Si precisa inoltre che, a seguito dei decreti attuativi della delibera n.230/2025, questi centri e i relativi distretti territoriali utilizzano ora un'interfaccia documentale digitalizzata e standardizzata che riguarda:

- *Piani terapeutici individuali (PTI) per trattamenti extra – LEA*, per garantire l'erogazione omogenea in tutte le AST di farmaci o integratori non coperti dai LEA nazionali
- *Richieste di farmaci Off – Label,* attraverso un modulo unico che accelera l'autorizzazione da parte dei comitati etici o delle direzioni sanitarie locali.

Nelle tabelle comparative che seguono, non verranno indicate le Regioni Liguria, Friuli Venezia Giulia e Trentino Alto Adige per dati esigui o poco aggiornati.

Per completezza, a seguito delle ricerche effettuate, emerge che la Liguria, con la DGR n. 73 del 31 gennaio 2024 ha recepito il Piano nazionale malattie rare 2023 – 2026 definendo la rete regionale in attuazione della precedente deliberazione di indirizzo (DGR 870/2023).
La regione Friuli Venezia Giulia e Trentino Alto Adige, invece, si muovono storicamente in sinergia con il Centro di Coordinamento Interregionale del Veneto. Il recepimento delle quote di finanziamento del Piano Nazionale è stato recepito con decreti dedicati dagli assessorati alla salute tra il 2023 e il 2024.

Tabella 1 CRITERI FORMALI PER LO STATUS DI CENTRO DI RIFERIMENTO (REGIONE MARCHE – NORD ITALIA)

REGIONE – ATTO	**CRITERIO ORGANIZZATIVO E MULTIDISCIPLINARIETA'**	**REQUISITI DI DIAGNOSTICA AVANZATA E LABORATORIO**	**INTEGRAZIONE DELLA RICERCA E FORMAZIONE**	**CRITERIO INFORMATICO E DI RENDICONTAZIONE**
MARCHE (DGR 230/2025)	Presenza di un *case manager* dedicato e di un team multidisciplinare per garantire la continuità assistenziale.	Accesso documentato a diagnostica di alta specializzazione e genetica medica.	Partecipazione attiva a trial clinici e attività formative continue sulle malattie rare; adozione standard di linee guida internazionali.	Vincolante Obbligo di utilizzo del software unificato ISS per l'inserimento nel Registro (Decreto ARS 2/2026).
Piemonte (*DGR_00380_1050_18112024_pdf*, s.d.)	Presenza di un nucleo multidisciplinare stabile e di percorsi formalizzati per la *Transition Care* (passaggio pediatrico – pediatrico).	Il centro deve disporre all'interno o in rete genotipizzazione avanzata e piattaforme di Next Generation Sequencing (NGS).	Attività di ricerca documentata tramite pubblicazioni con Impact Factor nel cluster di patologie specifiche negli ultimi 3 anni.	Inserimento obbligatorio della piattaforma interregionale CMoNet interfacciata con il sistema tessera sanitaria per l'esenzione.
Lombardia (DGR XII/5056/2025)(Caruso et al., s.d.)	Requisito strutturale di posti letto di degenza ordinaria o Day Hospital/Day Surgery ad alta specializzazione dedicati alla casistica complessa.	Standard da IRCCS: laboratori di biologia molecolare avanzata con biobanche certificate e collegate a reti di screening regionale.	il centro deve dimostrare la titolarità di progetti di ricerca correnti o finalizzati (ad es. finanziamenti ministeriali o europei).	Interoperabilità nativa con il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) e cruscotti di monitoraggio della spese farmaceutica e dei farmaci orfani.
Veneto (*DGR-1460_2023-recep-Piano-Malattie-rare.pdf*, s.d.)	Rigorosamente strutturato; il centro Hub deve coordinare una rete interna	Certificazione ISO dei laboratori di riferimento e	Obbligo di docenza o tutoraggio in master o corsi	Tracciamento dei PDTA tramite indicatori di performance quantitativi;

	e possedere una rete di protocolli urgenza/emergenza H24 specifici per la patologia.	protocolli di bio informatica validati dal Coordinamento Centrale di Padova.	di specializzazione accademica; partecipazione formale ai tavoli delle reti ERN.	l'accreditamento scade se non si raggiunge il debito informativo minimo.
Emilia – Romagna (DGR 1096/2022)(*Ricerca Atti amministrativi - Regione Emilia-Romagna*, s.d.)	Integrazione formale nei percorsi di Cure Primarie: il centro deve prevedere nel proprio assetto la figura del referente per l'integrazione territoriale.	Connessione strutturata con la rete dei laboratori Hub regionali per la genetica e lo screening neonatale esteso (SNE).	Presenza di una struttura interna di epidemiologia clinica o data management per il monitoraggio degli esiti di salute dei pazienti .	Utilizzo della piattaforma informatizzata unica regionale per i piani terapeutici, integrata con i sistemi di Telemedicina e Teleconsulto.

Tabella 2 CRITERI FORMALI PER LO STATUS DI CENTRO DI RIFERIMENTO (REGIONE MARCHE – CENTRO ITALIA)

REGIONE – ATTO	CRITERIO ORGANIZZATIVO E MULTIDISCIPLINARIETA'	REQUISITI DI DIAGNOSTICA AVANZATA E LABORATORIO	INTEGRAZIONE DELLA RICERCA E FORMAZIONE	CRITERIO INFORMATICO E DI RENDICONTAZIONE
Toscana (DGR 1378/2023) (*Malattie rare USL Toscana*, s.d.)	Strutturazione obbligatoria del team secondo logiche di area vasta. Presenza di percorsi formalizzati per la *Transition Care* (pediatrico – adulto).	Il centro deve disporre di laboratori ad alta tecnologia inseriti nella rete genomica regionale per il sequenziamento genetico.	Attività di ricerca scientifica documentata nel cluster di patologie e forte interconnessione con i network europei ERN.	Inserimento obbligatorio e diretto nel Registro Toscano Malattie Rare (RTMR) integrato con il sistema di prescrizione di farmaci orfani.
Lazio (*Determina -G02070-19-02-2023 LAZIO*, s.d.)	Requisiti strutturale di ambulatori multidisciplinari dedicati con agende di prenotazione prioritarie.	Standard da IRCCS/Grande Policlinico: laboratori di biologia molecolare avanzata e biobanche collegate alle reti nazionali.	Tassativa priorità di progetti di ricerca clinica o biomedica attivi negli ultimi 3 anni per il cluster di malattie rare specifico.	Interoperabilità nativa con i sistemi informativi centralizzati della sanità laziale per il monitoraggio della spesa farmaceutica.
Umbria(*dgr 1289/2023*, s.d.)	Modello accentrato. Il centro deve garantire la continuità assistenziale totale all'interno dell'unico grande polo di riferimento regionale.	Il laboratorio deve coincidere o essere strutturalmente interconnesso con il Centro di Riferimento Regionale di Genetica Medica.	Partecipazione del personale del centro ai programmi istituzionali di formazione continua	Utilizzo della piattaforma unica del Centro di Coordinamento umbro (CCMR) per il debito informativo nazionale.

			coordinati a livello universitario regionale.	
Abruzzo (DGR 72/2026)(Barberini, 2026)	Presenza formale di uno o più specialisti medici referenti specificamente formati e dedicati alla stesura dei PDTA locali.	Accesso ai laboratori di analisi accreditati a livello provinciale, con protocolli di invio campioni verso gli Hub extra-regionali se necessario.	Aggiornamento professionale documentato sul tema delle malattie rare, adozione di protocolli di buona pratica clinica.	Alimentazione del flusso informativo del Registro Regionale attraverso i sistemi aziendali delle singole AST provinciali.

Tabella 3 CRITERI FORMALI PER LO STATUS DI CENTRO DI RIFERIMENTO (REGIONE MARCHE – SUD ITALIA)

REGIONE – ATTO	CRITERIO ORGANIZZATIVO E MULTIDISCIPLINARIETA'	REQUISITI DI DIAGNOSTICA AVANZATA E LABORATORIO	INTEGRAZIONE DELLA RICERCA E FORMAZIONE	CRITERIO INFORMATICO E DI RENDICONTAZIONE
Campania (*DGR-n29-del-250124.pdf*, s.d.)	Molto centralizzato. L'accreditamento richiede la presenza all'interno dello stesso presidio di un ventaglio completo di specialità mediche e chirurgiche d'urgenza.	Il centro deve afferire a un'AOU o IRCCS dotato di laboratori interni di genetica molecolare inseriti stabilmente nella rete dei laboratori Hub campani.	Requisito di produzione scientifica attiva e documentata sul cluster di patologie; stretto legame con le cattedre universitarie per la formazione.	Inserimento nel Registro Regionale Campano Malattie Rare e monitoraggio stretto dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci orfani.
Puglia (*dgr 1647/2023*, s.d.)	Strutturazione di reti cliniche dedicate (ad esempio Rete Ematologica). Viene richiesto il coordinamento formale con i nodi territoriali per la continuità assistenziale.	Accesso a piattaforme di Next Generation Sequencing (NGS) certificate a livello regionale e coordinamento con i centri di screening neonatale.	Partecipazione ai registri di patologia internazionale e conduzione di studi clinici; attività di audit clinico interno periodico.	Utilizzo obbligatorio del sistema informativo Malattie Rare della Regione Puglia (SIMR), integrato con il sistema Edotto per la farmaceutica.
Sicilia (*D.A. n.1237 del 01/12/2023 | Regione Siciliana*, 2023)	Criteri differenziali per macro – aree geografiche (Palermo – Catania – Messina); richiesti percorsi protetti e ambulatori dedicati con agende dedicate.	Standardizzazione dei laboratori di genetica afferenti ai tre grandi poli universitari dell'isola; protocolli di mobilità campioni intra – regionale.	Requisito di formazione continua del personale medico e infermieristico tramite il Centro di Coordinamento Regionale.	Obbligo di inserimento nel Registro Siciliano Malattie Rare (RSMR); l'accreditamento è vincolato alla tempestività di inserimento dei dati.

Calabria (*dca-n-28-2024.pdf*, s.d.)	Presenza di un referente clinico formale per patologia o cluster. I decreti puntano sulla riorganizzazione dei requisiti minimi per frenare la mobilità passiva.	Collegamento funzionale tramite convenzioni esplicite con laboratori di genetica medica e reti di diagnostica avanzata extra – regionali.	Adozione e recepimento formale delle linee guida nazionali ed europee; partecipazione a network di teleconsulto interregionali.	Obbligo di allineamento progressivo al sistema informativo nazionale per l'emissione di codici di esenzione e dei Piani terapeutici.
Sardegna (*Delibera del 29 gennaio 2025 - Assessorato dell'igiene e sanità e dell'assistenza sociale | Delibere - Regione Autonoma della Sardegna*, s.d.)	Presenza di equipe multidisciplinare e Case Management; definizione di modalità operative di raccordo tra centro di riferimento e strutture socio sanitarie territoriali.	Disponibilità o accesso garantito a infrastrutture e piattaforme condivise di diagnostica di laboratorio ad elevata complessità; tracciabilità di campioni biologici.	Ricerca clinica e traslazionale; organizzazione ed erogazione di attività formative rivolte agli operatori di rete sanitaria; promozione di collegamento con i network di riferimento europei.	Obbligo di inserimento e aggiornamento del Registro Regionale e Nazionale; impiego di schede cliniche e strumenti digitali; monitoraggio epidemiologico per la valutazione della qualità dei servizi.

Tabella 4 TABELLA COMPARATIVA: CRITERI ERN vs MODELLO ITALIANO E MARCHIGIANO

CRITERIO ERN (BENCHMARK EUROPEO)	**MODELLO NAZIONALE ITALIANO (PNMR 2023 – 2026)**	**MODELLO REGIONE MARCHE (DGR 230/2025)**
Soglie di volume: elevato numero di pazienti per garantire l'expertise clinica.	Standard flessibili: definite per macro – aree o singole reti patologiche, monitorati dal Tavolo Interregionale e dall'ISS.	Hub concentrato: centralizzazione dei volumi complessi sull'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche per raggiungere le soglie minime; delega del follow – up alle AST.
Multidisciplinarietà totale: core team con specialisti dedicati, case manager e supporto psicosociale.	PDTA nazionali: Linee guida standardizzate, ma l'effettiva integrazione del team specialistico varia tra le Regioni.	Team formalizzati: obbligo di composizione multidisciplinare nei centri di riferimento regionali per validare l'emissione dei piani terapeutici (PT).
Transizione pediatrico – adulto: percorsi strutturati e formali per il passaggio di età del paziente.	Raccomandazione PNMR: riconosciuto come punto critico: applicato in maniera frammentata sul territorio nazionale.	Modello Presidio ospedaliero Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche / Presidio materno – infantile "Salesi": integrazione logistica e clinica facilitata dalla vicinanza dei presidi e dai PDTA integrati (ad esempio genetica medica e clinica di ematologia).
Continuità territoriale (Spoke)	Telemedicina PNRR: spinta verso piattaforme nazionali per connettere Hub.	Digitalizzazione Re.Ma.Ra.; modulistica unificata e registrazione diretta sul registro dell'ISS.
Collegamento digitale e clinico con la medicina di prossimità	Collegamenti ospedali e medici di medicina generale (MMG) e pediatri di libera scelta (PLS).	Collegamento tra specialisti d'organo e farmacie territoriali AST per farmaci extra – LEA.
Ricerca, registri e Trial: produzione scientifica attiva e inserimento dati in registri internazionali.	Registri Nazionali (ISS): elevato standard di raccolta dati, interoperabilità parziale con i registri specifici europei.	Benchmarking normativo: monitoraggio Agenzia Regionale Sanitaria basato su indicatori di performance scientifica ed aderenza ai registri per mantenere l'accreditamento.

DISCUSSIONE

Analizzando i criteri formali stabiliti dai rispettivi legislatori, emergono differenze nette su cosa definisca un "centro esperto":

- **ASPETTI CLINICO ORGANIZZATIVI E LA PRESA IN CARICO:** mentre le grandi strutture del Nord collegano l'idoneità del centro alla presenza di strutture fisiche importanti (la Lombardia richiede esplicitamente linee di degenza o Day Hospital ad alta specializzazione, il Veneto esige la reperibilità H24 medica – specialistica per le emergenze legate alle malattie rare), le Marche puntano su criteri più orientati al processo.

La DGR 230/2025 marchigiana valorizza la figura organizzativa del *Case Manager* e ammette la costituzione di team multidisciplinari anche attraverso accordi interaziendali. Questa scelta permette alle Marche di accreditare centri di eccellenza anche strutture non imponenti, purché capaci di coordinare il percorso del paziente in modo formalizzato. La Regione Lazio (DGR Determinazione n. G02069 del 19 febbraio 2023), e la Toscana (DGR n.1378/2023), vincolano l'accreditamento a criteri strutturali rigidi e pesanti, come la presenza di ambulatori dedicati con agende di prenotazione protette ed esclusive o team strutturati su base di Area Vasta; le Marche puntano su requisiti orientati su processi di presa in carico del paziente.

Se analizziamo il restante Sud Italia con la Regione Marche, la Campania adotta criteri formali estremamente selettivi sul piano strutturale: per essere centri di riferimento, un'unità operativa deve essere inserita in un contesto ospedaliero "presente" capace di garantire h24 tutte le principali specialità mediche e chirurgiche d'emergenza. Questa scelta è pensata per rinforzare la gestione delle complicanze all'interno dei grandi policlinici come quello di Napoli.

La Regione Marche, al contrario, pur riconoscendo la centralità dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, declina criteri più flessibili permettendo l'accreditamento di centri anche in Aziende Sanitarie Territoriali periferiche purché garantiscano la presenza formale del *Case Manager* e stringano accordi per effettuare eventuali consulenze multidisciplinari mancanti.

- **ASPETTI TECNOLOGICI E DI RICERCA**: sotto il profilo della diagnostica e della ricerca, Lombardia, Piemonte e Lazio impongono criteri tarati sullo standard degli IRCCS (Biobanche certificate, piattaforme NGS interne, pubblicazioni scientifiche continue con Impact Factor elevato). Nelle regioni del Sud Italia, sotto il profilo della diagnostica genetica e molecolare, la Puglia e la Campania, richiedono che il centro di riferimento abbia un accesso diretto e preferibilmente interno a piattaforme tecnologiche avanzate, e biobanche posizionate

negli Hub di riferimento. Nelle zone del Sud Italia a demografia più frammentata, come la Calabria, la norma ammette e disciplina esplicitamente le convenzioni extra – regionali per la diagnostica avanzata, formalizzando la dipendenza tecnologica da centri esterni per superare i limiti locali.

Le Marche risolvono questa disparità dimensionale centralizzando il requisito tecnologico di massima complessità: le Unità Operative periferiche (ad esempio AST Macerata o Pesaro) possono essere riconosciute come centri di riferimento se dimostrano un accesso documentato alla genetica medica e ai laboratori di alta specializzazione, i quali sono concentrati prevalentemente a livello regionale, nell'asse universitario Azienda Ospedaliera Universitaria delle Marche; il criterio marchigiano, quindi, non richiede che ogni centro possieda il laboratorio di biologia molecolare, ma che sia formalmente inserito nella rete di flusso dei campioni con l'Hub anconetano, sfruttando la rete di trasporto dei campioni biologici interna al Sistema Sanitario Regionale.

- **CRITERI DI DIGITALIZZAZIONE E DEBITO FORMATIVO:** un criterio comune a tutte le realtà analizzate, ma declinato con strumenti diversi, è l'obbligo di digitalizzazione. L'Emilia Romagna è pioniera nel richiedere che il sistema informativo del centro supporti nativamente la Telemedicina per la gestione a distanza del paziente. Su questo specifico punto, le Marche hanno introdotto un criterio estremamente rigido con il Decreto ARS n. 2/2026: la permanenza dello status di Centro di Riferimento è subordinata all'adozione del software unificato dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Rispetto al Veneto e alla Lombardia, che utilizzano sistemi informativi regionali propri poi interfacciati con l'ISS, le Marche richiedono l'uso diretto della piattaforma nazionale, trasformando l'efficienza nel debito informativo epidemiologico in un vero e proprio criterio di accreditamento istituzionale.

Quindi nelle Marche, il debito informativo verso l'ente nazionale non è un semplice adempimento burocratico differito nel tempo (come si osserva parzialmente per la Regione Calabria), ma un requisito di qualità strutturale: se il centro di riferimento non alimenta correttamente e in tempo reale la piattaforma dell'ISS, perde i requisiti per il mantenimento dello status di Centro di Riferimento.

Un'altra differenziazione riguarda la Regione Abruzzo, dove il debito informativo è demandato ai sistemi frammentati delle singole AST provinciali, oppure la Regione Lazio e la Toscana, che utilizzano i registri regionali propri poi interfacciati con i livelli centrali.

Una forte convergenza tra Puglia, Sicilia e Campania è l'utilizzo di registri informatici regionali propri (SIMR, RSMR, RRMR), non solo per scopi epidemiologici, ma come strumenti formali

di controllo della spesa farmaceutica e di monitoraggio dell'erogazione dei farmaci orfani, un tema sentito nei piani di rientro e nel monitoraggio dei LEA al Sud.

Se ci focalizziamo sui criteri normativi formali (requisiti strutturali, organizzativi, clinici e tecnologici) stabiliti dalle Regioni del Centro Italia per concedere a un'unita operativa lo status di centro di riferimento (CdR), il legislatore deve bilanciare la presenza di colossi ospedaliero – universitari e IRCCS concentrati nelle grandi città delle Regioni Lazio e Toscana) con la necessità di garantire l'accessibilità e la qualità assistenziale in territori caratterizzati da piccoli centri o da recenti riforme organizzative (Marche, Umbria, Abruzzo).

PUNTI DI FORZA / CRITICITA' DEI CENTRI MARCHIGIANI

L'analisi dei punti di forza e delle criticità dei centri di riferimento per le malattie rare nella Regione Marche riflette le dinamiche della transizione assistenziale in atto.

Da un lato, la regione vanta un polo ospedaliero – universitario di eccellenza clinica; dall'altro lato, si scontra con la complessa gestione di un territorio geograficamente frammentato e con le sfide tipiche di un sistema sanitario regionalizzato.

PUNTI DI FORZA:

- ***L'Hub ad alta concentrazione clinica:*** l'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche agisce come un polo attrattivo di terzo livello. La concentrazione della casistica complessa e la presenza della Unità Operativa Complessa di Genetica Medica garantiscono competenze diagnostiche e molecolari d'avanguardia, capaci di dialogare direttamente con i Network Europei (come l'accreditamento *EuroBloodNet* per la clinica di Ematologia);
- ***Prossimità logistica pediatrico/adulto:*** la vicinanza strutturale e l'integrazione clinica tra il Salesi e Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche facilitano la continuità delle cure e la formalizzazione dei percorsi di transizione d'età;
- ***Innovazione normativa e digitalizzazione:*** con l'introduzione delle ultime delibere e linee guida regionali, le Marche hanno adottato una modulistica unificata e dematerializzata, automatizzando i flussi informativi e standardizzando l'iter autorizzativo per i farmaci *off- label* e i trattamenti extra – LEA;
- ***Integrazione multidisciplinare formalizzata:*** per l'emissione e il rinnovo dei Piani Terapeutici Individuali (PTI), la normativa marchigiana impone la validazione da parte di team multidisciplinari dedicati, garantendo una valutazione olistica del paziente, superando la frammentazione delle singole visite specialistiche.

CRITICITA'

- ***Frizioni tra centralizzazione ed esigenze periferiche:*** i criteri europei ERN e l'efficacia clinica richiedono di accentrare i volumi di pazienti per mantenere un'elevata expertise. Però la conformazione geografica delle Marche costringe ad una forte decentralizzazione territoriale. Questo dualismo rischia di creare disomogeneità nella capillarità dei servizi di follow – up tra le aree del Nord, del Centro e del Sud della regione;
- ***Carico di mobilità passiva al sud della regione:*** nonostante il potenziamento dei presidi AST Fermo e Ascoli Piceno, queste province risentono ancora dell'attrazione verso i centri delle zone limitrofe (come l'Abruzzo). L'obiettivo è la riduzione della mobilità passiva per la diagnostica e le terapie ordinarie che resta ancora una sfida aperta per la rete territoriale del sud della regione;
- ***Saturazione del personale e risorse del tempo non clinico:*** i clinici e i "*Case Manager*" dei centri di eccellenza marchigiani devono dividersi tra l'attività assistenziali nei reparti e i gravosi compiti amministrativi – scientifici imposti dalle reti nazionali ed europee (inserimento dati nei registri, gestione dei consulti digitali, screening per i trial). La carenza cronica di personale dedicato al coordinamento della rete rappresenta un collo di bottiglia strutturale;
- ***Disomogeneità nell'accesso extra – LEA tra le Aziende Sanitarie Territoriali:*** sebbene la modulistica sia stata standardizzata, la copertura economica dei trattamenti non inclusi nei LEA nazionali (come integratori specifici, parafarmaci o preparati galenici) è legata ai budget distrettuali delle singole Aziende Sanitarie Territoriali, con il rischio di generare una parziale disparità nell'effettiva erogazione dei dispositivi a seconda della residenza del paziente.

GAP RISPETTO AGLI STANDARD NAZIONALI / INTERNAZIONALI

La valutazione del gap tra i centri di riferimento delle Marche e gli standard nazionali ed europei, mette in luce lo scarto che intercorre tra l'eccellenza clinica dello specialista e l'infrastruttura organizzativa del sistema regionale.

Nelle Marche, la recente spinta normativa, evolutasi nelle delibere del 2024/2025, ha gettato le basi per colmare questo divario, ma permangono alcuni disallineamenti strutturali ed economici rispetto al benchmark nazionali (modelli come Toscana, Veneto o Lombardia) e internazionali.

✓ **DIVARIO DI RICONOSCIMENTO ISTITUZIONALE delle reti ERN:** i criteri europei prevedono che l'appartenenza a un ERN sia integrata nella programmazione sanitaria locale, con il riconoscimento dell'attività di alta consulenza transnazionale come prestazione medica ufficiale; in gran parte dell'Italia, l'attività delle reti europee grava sul tempo del medico

ospedaliero a titolo volontaristico o accademico. Manca ancora un recepimento nei tariffari regionali e nei contratti di lavoro che riconosca e finanzi le ore impiegate dai clinici dedicate esclusivamente ai flussi europei.

✓ **EQUITA' FINANZIARIA E PRESTAZIONI EXTRA – LEA:** Regioni pioniere nelle malattie rare, come la Toscana con il suo modello di sanità farmaceutica o il Veneto, garantiscono da anni un fondo centralizzato, omogeneo e automatico per l'erogazione dei farmaci in fascia C, galenici ed integratori non coperti dai LEA nazionali; nelle Marche la governance economica è da sempre frammentata tra i budget delle singole Aziende Sanitarie Territoriali (AST). Nonostante l'unificazione della modulistica introdotta con le ultime linee guida, l'effettiva disponibilità finanziaria per i trattamenti di supporto extra – LEA può subire variazioni a seconda della capienza di bilancio dell'AST di residenza del paziente, creando un parziale divario di equità interna rispetto ai modelli regionali più avanzati.

✓ **DIVARIO TECNOLOGICO E DI INTEGRAZIONE DEI DATI (INTEROPERABILITA'):** il Piano Nazionale Malattie Rare e la Commissione Europea insistono per l'interoperabilità totale: il dato inserito a livello locale dal medico dovrebbe fluire nei registri regionali che si interfacciano con l'Istituto Superiore di Sanità, per poi confluire con i macro – registri europei delle singole ERN.

Il sistema informativo marchigiano è uno strumento solido per il monitoraggio epidemiologico locale e la gestione delle esenzioni, ma va a rilento per quanto riguardano i collegamenti in tempo reale sia verso i registri specifici europei, sia per quanto riguarda la mancata integrazione con i software gestionali dei medici di base e pediatri di libera scelta, rallentando la continuità assistenziale ospedale – territorio.

✓ **DIVARIO DI ATTRAZIONE E SOSTENIBILITA' DELLA CASISTICA (CASE – MIX):** per mantenere l'accreditamento ERN, un centro deve garantire volumi minimi di pazienti, molto elevati all'anno per singola patologia rara, per dimostrare il mantenimento delle competenze tecniche e conoscenze specialistiche cliniche; la dimensione demografica delle Marche rende intrinsecamente difficoltosa il raggiungimento dei numeri europei per alcune patologie ultra – rare: per colmare questo gap di volumi, i centri marchigiani devono puntare ad una mobilità attiva (attirare pazienti da fuori regione), scontrandosi però con la concorrenza dei grandi IRCCS e dei colossi ospedalieri delle regioni limitrofe o del Nord Italia.

Il divario marchigiano non è di qualità della cura ma di infrastruttura di sistema. La sfida nei prossimi anni risiede nella piena transizione digitale e nell'allineamento dei modelli di

finanziamento delle AST per garantire un'omogeneità di servizi identica a quella delle regioni italiane di riferimento.

RUOLO INFERMIERISTICO NEI MODELLI DI ECCELLENZA: PROFILO DELL'INFERMIERE *CASE MANAGER*

Nei modelli organizzativi di eccellenza dedicati alle malattie rare, sia a livello nazionale che nei network europei (ERN), la figura dell'infermiere compie un evolutivo salto di paradigma: dalla tradizionale funzione prestazionale si passa ad un profilo di specializzazione clinica, orientato al coordinamento dei percorsi, alla governance e alla ricerca.

La letteratura scientifica analizza concretamente l'impatto *dell'Advanced Practice Nursing (ADP)* nella gestione delle malattie complesse e rare. Gli infermieri diventano un vero e proprio punto di riferimento per il coordinamento delle cure, aiutando i pazienti ad orientarsi tra i vari specialisti all'interno di un sistema sanitario articolato: attraverso l'educazione terapeutica, forniscono strumenti concreti per gestire la malattia in autonomia, restituendo alle famiglie la forza necessaria per affrontare questo percorso complesso. (Dwyer & Somanadhan, 2025).

Lo studio *CONCORD (CoOrdinated Care of Rare Disease),* uno dei più importanti *studi mixed - methods britannici,* (Morris, Hudson, Bloom, Chitty, Fulop, et al., 2022) si è posto l'obiettivo di studiare e mappare i modelli di coordinamento e cure assistenziali per le persone affette da malattie rare. Lo studio ha evidenziato che la mancanza di una figura formale di coordinamento (*Care Coordinator/Nurse Navigator*), causa scompensi nella continuità assistenziale, diagnosi ritardate e un notevole stress psicofisico ed economico sulle famiglie. Un altro studio pubblicato nel giugno 2026 ha analizzato la percezione dei pazienti affetti da malattie rare in relazione al processo di management e sistema assistenziale e viene evidenziato come *....."i sistemi sanitari si trovano a fronteggiare una carenza di conoscenze e risorse, che ostacola un'assistenza efficace." ....."E' essenziale che i professionisti acquisiscano competenze specialistiche e che l'allocazione delle risorse migliori al fine di affrontare le malattie respiratorie come un problema di salute pubblica".* (Soriano-Martin et al., 2026).

Una revisione sistematica pubblicata il 4 settembre 2025, rafforza il concetto della …." *….necessità critica di migliorare la formazione e le risorse a disposizione degli operatori sanitari, in particolare degli infermieri, nella gestione delle malattie rare. Viene segnalata una carenza di conoscenze e protocolli specifici, unitamente alla limitata disponibilità di informazioni affidabili dovuta alla scarsità di registri dedicati. Tali fattori incidono sulla qualità dell'assistenza e generano incertezze a diversi livelli, dalla diagnosi al trattamento fino*

al supporto al paziente. È fondamentale che i corsi di laurea in infermieristica includano contenuti sulle malattie rare e promuovano la ricerca basata sulle evidenze, oltre all'attivazione di specifici percorsi formativi"…..(Muñóz Sánchez et al., 2025).

L'affiancamento continuo di un *Nurse Navigator o Case Manager*, ha dimostrato di ridurre gli accessi impropri in Pronto Soccorso del 30%-40% nei primi dodici mesi di incarico. In ultimo ma non meno importante, non possiamo non citare il "Progetto Infermiere Case Manager nelle Malattie Metaboliche Ereditarie" (AISMME/Ospedale Universitario di Verona) (Redazione, 2026): il focus clinico è incentrato sull'inserimento dell'Infermiere *Case Manager /Nurse Navigator* nell'équipe medica per le malattie metaboliche ereditarie (IMD).

Sulla base dei risultati ottenuti, si è evidenziato come la presa in carico del personale infermieristico dedicato abbatte la frammentazione assistenziale. L'infermiere gestisce personalmente la *transition care*, coordina l'integrazione tra i distretti territoriali e riduce la sensazione di "abbandono" riferita dai caregiver.

Quindi, l'infermiere non si limita solo all'esecuzione dei piani terapeutici, ma assume una funzione di tipo organizzativo, garantendo la continuità assistenziale del paziente nell'integrazione tra Hub ospedaliero, i nodi territoriali e i network internazionali.

La gestione della transizione del paziente pediatrico all'età adulta rappresenta uno dei benchmark più complessi e severi per essere riconosciuto come modello di eccellenza: l'infermiere coordina i protocolli dedicati alla transizione tra i contesti di cura, analizzando l'impatto della transizione sull'autonomia del paziente, valutando l'aderenza terapeutica della persona assistita; inoltre, si fa carico anche dell'educazione terapeutica avanzata nella gestione di trattamenti spesso di alta complessità, attuando percorsi strutturati rivolti a pazienti e caregiver, con l'obiettivo primario di massimizzare l'autonomia in sicurezza presso il proprio domicilio, riducendo gli accessi impropri in Pronto Soccorso e le riospedalizzazioni evitabili.

Gli standard di monitoraggio nazionali ed europei, come abbiamo avuto modo di analizzare, valutano le strutture di riferimento anche per la qualità della documentazione prodotta, la ricerca scientifica e i flussi informativi: il professionista sanitario è chiamato a garantire l'accuratezza e la qualità dei dati clinici, nonché la partecipazione attiva alla stesura di linee guida, Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali e trial clinici, focalizzandosi sugli *outcome* dell'assistenza infermieristica come la qualità della vita, la gestione del dolore, l'aderenza alla terapia. Nelle strutture come l'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche e nei presidi distrettuali delle Aziende Sanitarie Territoriali, l'infermiere agisce come *Case Manager* o Referente Operativo della presa in carico attraverso la *continuos care*, ovvero la transizione del

paziente pediatrico dal Presidio Ospedaliero materno - infantile “Salesi”, ai reparti specialistici dell’adulto dell’Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, oppure verso i presidi territoriali delle AST di riferimento.

All’infermiere spetta anche il ruolo di coordinamento dei consulti transfrontalieri (CPMS); nella struttura hub che è anche membro ERN, l’infermiere *case manager* collabora alla raccolta del materiale clinico – strumentale e alla preparazione delle schede digitali per l’invio dei casi clinici sulla piattaforma Clinical Patient Management System (CPMS).

Inoltre supervisiona l’applicazione dei singoli Percorsi Diagnostico – Terapeutici assistenziali (PDTA), verificando che gli esami di screening, i follow up multidisciplinari e i controlli strumentali avvengano nelle corrette tempistiche.

La delibera regionale sulla continuità terapeutica ospedale – territorio (DGR 1402/2023 – “Linee di indirizzo regionali per la continuità terapeutica ospedale – territorio”) e le normative sulle erogazioni extra – LEA, pongono l’infermiere al centro della sicurezza della somministrazione attraverso questi ambiti di intervento:

- *Terapie avanzate:* somministrazione presso le unità operative e day hospital di farmaci ad alto costo, prodotti biotecnologici compresa la sorveglianza delle reazioni avverse e l’eventuale segnalazione e inserimento dei dati di farmacovigilanza:
- *Continuità domiciliare:* all’interno del territorio, l’infermiere delle cure domiciliari è incaricato nella gestione e somministrazione dei trattamenti di continuità terapeutica a domicilio per pazienti fragili o in condizioni di immobilità;
- *Presa in carico del piano di fornitura dei presidi medici*, come medicazioni avanzate o alimenti a fini speciali.

L’infermiere, quindi assume un ruolo cardine nell’ambito organizzativo – assistenziale: con la Legge n.175/2021 “Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani”, (*LEGGE 10 novembre 2021, n. 175 - Normattiva*, s.d.) e il successivo Decreto della Giunta Regione Marche n.1789/2023 “Riordino della rete nazionale malattie rare”, l’infermiere viene integrato nel team multidisciplinare sia a livello di Coordinamento Regionale che di singola unità operativa.

Con la legge regionale n. 19/2022, il ruolo infermieristico subisce una profonda evoluzione istituzionale ed organizzativa, strutturandosi come colonna portante della nuova sanità territoriale. La legge disciplina all’art. 36 l’istituzione del Servizio delle Professioni Sanitarie Infermieristiche, assumendo una propria dignità gestionale, partecipando attivamente all’organizzazione dei percorsi assistenziali.

L'allegato tecnico della Legge Regionale 19/2022 recepisce i modelli strutturali per la medicina di prossimità, ridefinendo il posizionamento del ruolo infermieristico, puntando sul reclutamento e stabilizzazione dell'Infermiere di Famiglia e di Comunità, per "ricoprire il ruolo di *Case Manager* per la gestione di patologie complesse o rare, garantendo la presa in carico globale dell'assistito." Alcune competenze specifiche dell'IFoC si articolano in:

- Valutazione multidimensionale a domicilio; analisi dell'autonomia del pz e impatto della patologia sul nucleo familiare;
- Certificazione dei bisogni assistenziali;
- Punto di contatto territoriale: dialoga a livello locale tra famiglia – medico di medicina generale (MMG) e Pediatra di libera Scelta (PLS);
- Partecipazione all'elaborazione e all'attivazione del piano assistenziale integrato (PAI) con le unità di valutazione multidimensionale;
- Agisce come supporto nel sostenere la *transition care* nel passaggio pediatrico – adulto.

Nonostante queste premesse innovative, la realtà dei sistemi sanitari regionali risente della criticità riguardante la sovrapposizione di funzioni: nei centri di riferimento spesso non è prevista una risorsa infermieristica dedicata, ma al professionista sanitario viene richiesto di frazionare la propria attività tra l'assistenza clinico – assistenziale in reparto o negli ambulatori, e i compiti organizzativi richiesti dai network nazionali ed europei.

CONCLUSIONI

Lo studio condotto ha permesso di tracciare un quadro dettagliato e comparativo dell'assetto organizzativo dei Centri di Riferimento per le Malattie Rare della Regione Marche, mettendo in luce il posizionamento rispetto agli standard delle altre Regioni italiane e ai criteri di eccellenza definiti dalle Reti di Riferimento Europee (ERN).

Dall'analisi emerge come la Regione Marche, attraverso il recepimento del Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR 2023 – 2026) e successivamente l'emanazione della Delibera di Giunta Regionale n. 230/2025 e dei relativi decreti attuativi, abbia intrapreso un percorso di riordino dell'assetto organizzativo volto a coniugare la centralizzazione delle competenze ad alta specializzazione con la prossimità dell'assistenza territoriale.

A differenza dei modelli adottati da Regioni come la Lombardia o il Veneto, che pongono rigidi requisiti riguardanti il numero di posti letto o alla presenza di infrastrutture di ricerca interne come IRCCS, la normativa marchigiana adotta una visione maggiormente orientata al processo assistenziale, valorizzando la presenza di team multidisciplinari e la presenza formale del *Case*

Manager, nonché l'adozione vincolante del software unificato dell'Istituto Superiore di Sanità per l'implementazione dei Registro Nazionale(*Decreto ARS 2_2026*, s.d.).

Alla luce di quanto sopra esposto, emergono alcune considerazioni operative per il management sanitario e le politiche regionali:

- *Omogeneizzare l'accesso ai trattamenti extra – LEA*, superando la frammentazione economica tra i budget delle singole AST tale da garantire un accesso uniforme a tutti i pazienti;
- *Istituzionalizzare la figura del Case Manager:* occorre integrare risorse infermieristiche dedicate esclusivamente al coordinamento della rete delle malattie rare e dell'integrazione con le ERN;
- *Potenziamento dei percorsi di transizione pediatrico – adulto:* la priorità principale consiste nell'ulteriore strutturazione di protocolli operativi per il passaggio della presa in carico dall'età pediatrica (Presidio materno - infantile "Salesi") all'età adulta (Presidio Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche e strutture territoriali), garantendo continuità assistenziale.

Il presente lavoro si focalizza principalmente sull'analisi documentale, normativa e istituzionale, confrontando testi legislativi e delibere organizzative a livello nazionale ed europeo. I principali limiti identificati risiedono nella natura di tipo qualitativo senza integrare indicatori di esito clinico o dati quantitativi diretti sui risultati avuti sulla riorganizzazione e sui tempi di diagnosi per i pazienti marchigiani.

Poiché inoltre la riorganizzazione della rete regionale e l'applicazione dei decreti attuativi sono processi in fase di implementazione e di evoluzione, l'analisi riflette lo stato dell'arte normativo aggiornato, ma gli effetti operativi concreti sul territorio richiederanno tempi di consolidamento più lunghi per effettuare una misurazione precisa dei risultati.

Le prospettive future di ricerca sulle modalità governance e di presa in carico delle malattie rare apre importanti scenari oggetto di studi in futuro:

- *valutazione di impatto sul ruolo infermieristico:* con la conduzione di studi osservazionali per misurare l'efficacia dei modelli di case management nella gestione delle malattie rare;
- *monitoraggio dei flussi di mobilità sanitaria:* l'influenza dell'impatto delle nuove politiche organizzative regionali riguardante la riduzione della mobilità passiva dei pazienti verso altre regioni vicine;

- *sviluppo di indicatori di qualità per le ERN:* esiste la possibilità concreta di definire indicatori di performance assistenziale condivisi a livello nazionale ed europeo, che integrino formalmente le attività di consulenza transfrontaliera.

La sfida futura per la Regione Marche, risiede nella capacità di trasformare un impianto normativo solido e allineato alle direttive nazionali ed europee in un'operatività quotidiana integrata, dove l'assistenza infermieristica rappresenta il collegamento indispensabile tra l'eccellenza clinica scientifica e la vita quotidiana della persona assistita.

BIBLIOGRAFIA

2023-05-25 finale PSSR-FINALE.pdf. (s.d.). Recuperato 20 agosto 2026, da https://static.regione.marche.it/portals/3/Aree_attivita/Programmazione_organizzazione/2023-05-25%20finale%20PSSR-FINALE.pdf

Auvin, S., Irwin, J., Abi-Aad, P., & Battersby, A. (2018). The Problem of Rarity: Estimation of Prevalence in Rare Disease. *Value in Health*, *21*(5), 501–507. https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.03.002

Aymé, S. (2001). [Rare diseases: A long ignored public health problem]. *Revue D'epidemiologie Et De Sante Publique*, *49*(4), 329–330.

Barberini, I. (2026, marzo 16). *Malattie rare in Abruzzo, una delibera per riorganizzare la rete e garantire cure continue*. Osservatorio Malattie Rare. https://www.osservatoriomalattierare.it/news/attualita/22842-malattie-rare-in-abruzzo-una-delibera-per-riorganizzare-la-rete-e-garantire-cure-continue

Caruso, F., Maione, G., Comazzi, G., Mazzali, B., Fermi, A., Sertori, M., Franco, P., Terzi, C. M., Guidesi, G., & Tironi, S. (s.d.). *Presidente ATTILIO FONTANA Assessori regionali MARCO ALPARONE Vicepresidente ROMANO MARIA LA RUSSA ALESSANDRO BEDUSCHI ELENA LUCCHINI GUIDO BERTOLASO FRANCO LUCENTE*.

Chiesi Global Rare Diseases Releases Report on the Burden of Care for Rare Diseases and Its Economic Impact on European Citizens. (s.d.). Recuperato 4 agosto 2026, da https://chiesirarediseases.com/media/report-on-the-burden

CIDP Italia aps – Associazione italiana dei pazienti di neuropatie disimmuni. (2025, luglio 25). https://www.cidp.it/

D.A. n.1237 del 01/12/2023 | Regione Siciliana. (2023, dicembre 27). https://www.regione.sicilia.it/istituzioni/servizi-informativi/decreti-e-direttive/n1237-01122023

Dca-n-28-2024.pdf. (s.d.). Recuperato 4 agosto 2026, da https://www.gomrc.it/files/simonecarullo/malattie-rare/frontespizio-dca-n-28-2024.pdf

DECISIONE DELEGATA DELLA COMMISSIONE - del 10 marzo 2014—Relativa ai criteri e alle condizioni che devono soddisfare le reti di riferimento europee e i prestatori di assistenza sanitaria che desiderano aderire a una rete di riferimento europea—(2014/286/UE)CAPO ICAPO IICAPO IIICAPO IV. (s.d.). Recuperato 22 settembre 2026, da https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014D0286

Decisione di Esecuzione 2014/287/UE. (s.d.).

Decreto ARS 2_2026. (s.d.).

Delibera del 29 gennaio 2025—Assessorato dell'igiene e sanità e dell'assistenza sociale | Delibere—Regione Autonoma della Sardegna. (s.d.). Recuperato 21 agosto 2026, da https://delibere.regione.sardegna.it/delibera/75078

Determina -G02070-19-02-2023 LAZIO. (s.d.).

Dgr 1289/2023. (s.d.). Recuperato 4 agosto 2026, da https://www.regione.umbria.it/documents/18/261348/DGR+1289_2023+Piano+Nazionale+Malattie+Rare+2023-2026.pdf/05d80d8e-484a-40ac-bc59-7c370a7191e8

Dgr 1647/2023. (s.d.). Recuperato 4 agosto 2026, da https://burp.regione.puglia.it/documents/20135/2242816/DEL_1647_2023.pdf/e0357a16-17d2-6e4a-b761-afc6bede4b2e?t=1704191977407

DGR n. 230/2025. (s.d.). Recuperato 20 agosto 2026, da https://www.norme.marche.it/NormeMarche/atto/detail.html?id=2420381&type=scad

utiDelibereGiunta&page=0&ordinamento=data_atto&tipoOrdinamento=desc&limit=10

DGR n. 230/2025 e integrazioni. (s.d.).

DGR_00380_1050_18112024_pdf. (s.d.). Recuperato 20 agosto 2026, da https://www.regione.piemonte.it/governo/bollettino/abbonati/2024/47/attach/dgr_00380_1050_18112024.pdf

DGR-1460_2023-recep-Piano-Malattie-rare.pdf. (s.d.). Recuperato 4 agosto 2026, da https://www.farmindustria.it/app/uploads/2023/12/DGR-1460_2023-recep-Piano-Malattie-rare.pdf

DGR-n29-del-250124.pdf. (s.d.). Recuperato 21 agosto 2026, da https://www.aslcaserta.it/wp-content/uploads/2025/01/DGR-n29-del-250124.pdf

Directors, A. B. of. (2015). Clinical utility of genetic and genomic services: A position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine*, *17*(6), 505–507. https://doi.org/10.1038/gim.2015.41

Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera. (s.d.).

Dwyer, A. A., & Somanadhan, S. (2025). Nursing's Role in Advancing Care for Rare Genetic Diseases. *Nursing Clinics of North America, Health and Genes: Expanding Foundational Nursing Knowledge*, *60*(2), 349–368. https://doi.org/10.1016/j.cnur.2024.12.005

European Reference Networks—Public Health—European Commission. (2026, luglio 28). https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/european-reference-networks_en

Garber, J. E., & Offit, K. (2005). Hereditary cancer predisposition syndromes. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *23*(2), 276–292. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.10.042

La Rete nelle Malattie Rare—Rete Malattie Rare OdV. (2024, luglio 3). https://retemalattierare.it/malattie-rare/rete-nelle-mr/

LEGGE 10 novembre 2021, n. 175—Normattiva. (s.d.). Recuperato 4 agosto 2026, da https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:2021;175

Leggi e regolamenti regionali LEGGE REGIONALE n.31/2022 delle Marche. (s.d.). Recuperato 22 settembre 2026, da https://www.consiglio.marche.it/banche_dati_e_documentazione/leggi/dettaglio.php?idl=2276#art8

Malattie rare. (s.d.). ISS. Recuperato 4 agosto 2026, da https://www.iss.it/centro-nazionale-per-le-malattie-rare

Malattie rare USL Toscana. (s.d.). Recuperato 4 agosto 2026, da https://www.uslnordovest.toscana.it/malattie-rare

Malattie rare—Commissione europea. (2025, luglio 30). https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/rare-diseases_it

Malattie rare—Public Health—Commissione europea. (2026, luglio 28). https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/rare-diseases_it

McPherson, E. (2006). Genetic Diagnosis and Testing in Clinical Practice. *Clinical Medicine & Research*, *4*(2), 123–129. https://doi.org/10.3121/cmr.4.2.123

Mordenti, M., Tremosini, M., Locatelli, M., Gnoli, M., Forni, C., Pedrini, E., Boarini, M., & Sangiorgi, L. (2023). Cost-effectiveness of bringing a nurse into an Italian genetic day

clinic: A before and after study. *BMC Health Services Research*, *23*(1), 1278. https://doi.org/10.1186/s12913-023-10238-8

Morris, S., Hudson, E., Bloom, L., Chitty, L. S., Chitty, L., Fulop, N. J., Fulop, N., Hunter, A., Jones, J., Kai, J., Kerecuk, L., Kokocinska, M., Leeson-Beevers, K., Ng, P. L., Ng, P., Parkes, S., Ramsay, A. I., Ramsay, A., Simpson, A., … Walton, H. (2022). Co-ordinated care for people affected by rare diseases: The CONCORD mixed-methods study. *Health and Social Care Delivery Research*, *10*(05), 1–220. https://doi.org/10.3310/LNZZ5321

Morris, S., Hudson, E., Bloom, L., Chitty, L. S., Fulop, N. J., Hunter, A., Jones, J., Kai, J., Kerecuk, L., Kokocinska, M., Leeson-Beevers, K., Ng, P. L., Parkes, S., Ramsay, A. I., Simpson, A., Sutcliffe, A., Taylor, C., & Walton, H. (2022). Context. In *Co-ordinated care for people affected by rare diseases: The CONCORD mixed-methods study*. NIHR Journals Library. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578756/

Muñóz Sánchez, I., Martínez-Linares, J. M., Rodríguez-Blanque, R., Cortés-Martín, J., Reinoso-Cobo, A., Lechuga Carrasco, B., & Sánchez-García, J. C. (2025). Nurses' Knowledge of Rare Diseases: A Systematic Review. *Nursing Reports*, *15*(9), 321. https://doi.org/10.3390/nursrep15090321

Nazionale, A. (2025, febbraio 27). *Malattie rare—Anffas*. Anffas.net. https://www.anffas.net/it/informati/news-dallitalia/malattie-rare/

Nocelli, F. M., & Acquaroli, F. (s.d.). *DGR 230/2025 regione marche*.

Piano nazionale per le malattie rare: Italia. (s.d.). *EURORDIS-Rare Diseases Europe*. Recuperato 4 agosto 2026, da https://www.eurordis.org/rare-disease-policy/national-policy/national-plan-for-rare-diseases-italy/piano-nazionale-per-le-malattie-rare-italia/

Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States. (s.d.). Recuperato 27 agosto 2025, da https://www.genome.gov/10001733/genetic-testing-report

Quaid, K. A. (2017). Chapter 10—Genetic testing for Huntington disease. In A. S. Feigin & K. E. Anderson (A c. Di), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 144, pp. 113–126). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801893-4.00010-9

Redazione. (2026, febbraio 13). *Malattie metaboliche, prosegue a Verona il progetto Infermiere Case Manager di AISMME*. Osservatorio Malattie Rare. https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/malattie-metaboliche/22749-malattie-metaboliche-prosegue-a-verona-il-progetto-infermiere-case-manager-di-aismme

Ricerca Atti amministrativi—Regione Emilia-Romagna. (s.d.). Recuperato 21 agosto 2026, da https://servizissiir.regione.emilia-romagna.it/deliberegiunta/servlet/AdapterHTTP?action_name=ACTIONRICERCADELIBERE&operation=leggi&cod_protocollo=GPG/2022/1136&ENTE=1

Senger, B. A., Ward, L. D., Barbosa-Leiker, C., & Bindler, R. C. (2016). Stress and coping of parents caring for a child with mitochondrial disease. *Applied Nursing Research*, *29*, 195–201. https://doi.org/10.1016/j.apnr.2015.03.010

Soriano-Martin, P., Ruiz-González, C., Alias-Castillo, A. J., Roman, P., Martinez-Ortigosa, A., Bertini-Pérez, D., & Font Jímenez, I. (2026). Lived Experiences of Patients With Rare Diseases and Healthcare System Barriers: A Phenomenological Study. *Journal of Nursing Management*, *2026*(1), 6754802. https://doi.org/10.1155/jonm/6754802

UNIAMO – Federazione Italiana Malattie Rare. (s.d.). Recuperato 4 agosto 2026, da https://uniamo.org/

WHO releases new International Classification of Diseases (ICD 11). (s.d.). Recuperato 27 agosto 2025, da https://www.who.int/news/item/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-(icd-11)