

**UNIAMO**

FEDERAZIONE ITALIANA  
MALATTIE RARE  
ONLUS

Rare Diseases Italy



# MonitoRare

Terzo rapporto sulla condizione  
della persona con  
Malattia Rara in Italia



anno  
2017

**UNIAMO**

FEDERAZIONE ITALIANA  
MALATTIE RARE  
ONLUS

Rare Diseases Italy



Terzo rapporto sulla condizione  
della persona con  
Malattia Rara in Italia

anno  
2017

## sommario

Prefazione	3
Introduzione	4
Executive summary	6
<b>A. Le malattie rare: una sfida di sistema</b>	<b>10</b>
1. Il nodo delle risorse a sostegno delle persone con malattia rara: dal finanziamento del sistema sanitario nazionale ai fondi sociali e socio-sanitari	10
2. Il settore delle malattie rare in Italia nel quadro europeo	15
2.1 Il quadro europeo	15
2.2 Il contesto italiano	18
3. Le persone con malattia rara in Italia	25
3.1 Il contesto	25
3.2 Le persone con malattia rara nei registri regionali delle malattie rare	27
3.3 Le persone con malattia rara in Italia: un tentativo di stima	30
4. La metodologia di lavoro del terzo rapporto	32
<b>B. La situazione italiana nel contesto europeo</b>	<b>36</b>
<b>C. Il panorama italiano</b>	<b>46</b>
1. Responsabilità Sociale	46
1.1 Associazioni	48
1.2 Informazione	54
1.3 Formazione	61
2 Ricerca	65
2.1 Ricerca e sperimentazioni cliniche	66
2.2 Registri	77
2.3 Biobanche	82
3 Assistenza	86
3.1 Rete per le malattie rare e centri di competenza	88
3.2 Prevenzione: screening e laboratori di genetica	96
3.3 Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	110
3.4 Farmaci	116
3.5 Servizi socio-sanitari, sociali e del lavoro	129
<b>D. Lo stato di implementazione delle azioni previste dal Piano Nazionale 2013-2016</b>	<b>138</b>
1. Il livello nazionale	138
2. Il livello regionale	141
<b>E. Conclusioni</b>	<b>154</b>
Bibliografia	156
Elenco degli acronimi e delle sigle utilizzati	158
Ringraziamenti	159



## prefazione

*Terkel Andersen*

presidente Eurordis, Rare Diseases Europe

Questa estate la triste storia di Charlie Gard ha attirato l'attenzione pubblica in tutto il mondo. Ovunque, la tragica situazione che questo bambino e la sua famiglia stanno affrontando ha risuonato molto intensamente all'interno della comunità dei malati rari. Molti bambini, adulti e famiglie attraversano la stessa esperienza di Charlie e dei suoi genitori. Troppo spesso i pazienti che vivono con una malattia rara e i loro parenti devono affrontare dilemmi per i quali nessuno è, ma neanche dovrebbe essere, preparato. Migliorare la vita di tutti coloro che vivono con una malattia rara è la missione di EURORDIS - Rare Diseases Europe e di ogni Federazione nazionale come UNIAMO e delle sue associazioni in Italia: ci sforziamo costantemente per migliorare la ricerca e assicurare che la diagnosi, l'assistenza medica e le terapie per le persone con una malattia rara siano tempestive, della migliore qualità possibile e accessibili; ci impegniamo ad aumentare la consapevolezza sulle malattie rare, a porre le malattie rare come priorità per la salute pubblica, a far coinvolgere i pazienti a tutti i livelli e a prepararli perché possano essere coinvolti; e, ultimo ma non meno importante, a cambiare lo scenario politico e legale.

Questo lavoro, per sua natura, normalmente porta solo ad un cambiamento incrementale: l'innovazione pionieristica che offre miglioramenti radicali si verifica, ma normalmente andiamo avanti passo per passo. Questo lavoro si svolge in molti settori diversi alla volta.

I dati e le informazioni disponibili in questa terza edizione di *MonitoRare* sono per molti versi incoraggianti. Uno dei rimarchevoli sviluppi è il coinvolgimento attivo di tanti esperti italiani nelle nuove Reti di Riferimento Europee. Sono stati riportati molti progressi nello sviluppo dei registri e sempre più pazienti hanno la possibilità di avere una diagnosi precoce grazie all'attuazione dello screening neonatale. Un altro punto notevole è il tempo relativamente breve tra l'approvazione e la reale disponibilità di nuovi farmaci orfani. Vale tuttavia la pena notare che in alcuni aspetti gli sforzi sembrano variare tra le diverse regioni italiane e immagino che ciò sarà motivo di attenzione nel prossimo Piano Nazionale.

Il grande merito di UNIAMO è di aver affrontato la vasta e complicata sfida di raccogliere informazioni provenienti da settori molto diversi, presentando una "foto" aggiornata degli sviluppi in Italia e di analizzare questi dati confrontandoli con i dati disponibili di altri Stati Membri dell'UE. Tanto più che UNIAMO si è impegnata a fare questo gigantesco sforzo ogni anno. Questo lavoro può e dovrebbe servire come esempio da seguire per altri Paesi.

## introduzione

**Tommasina Iorno**

presidente UNIAMO F.I.M.R. onlus - Rare Diseases Italy

Parlare di malattie rare alla fine del secolo scorso era un'impresa ardua.

Spesso, infatti, i medici e gli altri operatori sanitari avevano difficoltà ad approcciare correttamente il problema in mancanza di adeguate conoscenze.

Nel 1997 è stata fondata a Parigi EURORDIS, l'organizzazione europea delle associazioni di pazienti che oggi è un interlocutore significativo per le commissioni europee DG SANCO e DG RESEARCH e la voce di 30 milioni di persone affette da malattie rare in Europa, rappresentando 738 associazioni di malati in 65 Paesi e coprendo 4000 malattie rare.

EURORDIS sostiene lo sviluppo e la creazione di "alleanze nazionali" per le malattie rare e di Federazioni e network per specifiche malattie.

Molteplici sono già stati i successi che hanno costituito snodi fondamentali per una efficace politica delle Malattie Rare in Europa: adozioni di Regolamenti Europei sui Medicinali Orfani, campagne informative per sensibilizzare sulla necessità di mantenere le malattie rare come Priorità di Sanità Pubblica, promozione di Piani Nazionali, contributo alla designazione di 800 farmaci orfani.

L'obiettivo principale di EURORDIS è quello di **umentare la consapevolezza** dei cittadini, in generale, e delle istituzioni in particolare, sulle **malattie rare e sul loro impatto nella vita quotidiana dei pazienti e dei loro familiari**.

La forza di UNIAMO F.I.M.R. Onlus è stata quella di comprendere l'importanza di seguire attivamente la via tracciata dall'Europa e per l'associazionismo da EURORDIS. Dal 1999, un rappresentante di UNIAMO F.I.M.R. Onlus è componente del Consiglio Direttivo di EURORDIS e del Consiglio Nazionale delle Alleanze. UNIAMO ha condiviso la **strategia migliore per convertire le scelte associative in azioni comuni nei diversi Stati membri**.

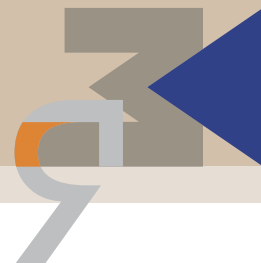
Il nostro sguardo pieno di ottimismo è rivolto alle industrie, ai ricercatori e a tutti coloro che si adoperano per le malattie rare, ed è a loro che rivolgiamo le nostre richieste: la loro attenzione e i loro sforzi sono fondamentali per alimentare la nostra speranza.

Gli aspetti critici più rilevanti delle Malattie Rare sono: la diagnosi, l'andamento cronico e spesso invalidante, la scarsità di percorsi assistenziali adeguati e integrati, la mancanza di terapie specifiche e la difficoltà di accesso alle terapie esistenti, il senso di solitudine davanti alla malattia e l'impatto emotivo. La malattia rara richiede non soltanto una diagnosi, ma anche prevenzione, riabilitazione e sostegno psico-socio-economico che includa il nucleo familiare del paziente.

La Federazione, consapevole che il nostro SSN è ritenuto all'avanguardia, continua a trasferire le buone pratiche del nostro welfare alle alleanze degli altri Paesi membri, nell'ottica di sviluppare azioni di sistema utili per la comunità dei malati rari.

Sebbene finora sia stata la ricerca scientifica ad aver segnato la via delle reti europee, oggi la situazione si rafforza con la qualità dell'assistenza offerta dai "Centri di competenza/Presidi della rete" con le diverse unità operative dove esercitano clinici esperti.

L'Italia dimostra di avere una rete organizzata, grazie al D.M. n. 279/2001, una rete che deve però essere implementata e ulteriormente strutturata, onde renderla conforme alla direttiva europea del-



l'assistenza transfrontaliera che istituisce le reti di riferimento europee, ma anche e soprattutto rispondente ai bisogni e alle esigenze di qualità di vita delle persone affette da malattie rare.

Personalmente ho creduto fin dall'inizio in questa missione. Fin dai primi anni in cui mi sono dedicata al volontariato, ho compreso che le alleanze e le sinergie erano fondamentali per affrontare trasversalmente le questioni delicate e complesse delle malattie rare.

Nel 1999 sono stata una fondatrice della Federazione Italiana Malattie Rare insieme ad altre persone e da sempre, per quello che mi è stato possibile, ho partecipato attivamente alla vita federativa e alle sue innumerevoli attività progettuali, condividendone la missione e la vision.

Ora più che mai sono convinta che il percorso intrapreso, pur non essendo privo di ostacoli e difficoltà, è quello appropriato e ha dato senso e fondamento al mio essere parte in causa e persona con senso di solidarietà e di giustizia sociale che tende spontaneamente ad essere disponibile, dedicandosi agli altri in maniera disinteressata.

## executive summary

È sicuramente difficile provare a fare efficacemente sintesi della fotografia così ampia e ricca di interessanti dettagli come quella evidenziata da questa edizione del rapporto “MonitoRare” che ben si presta a numerosi e ulteriori approfondimenti. Ci proviamo con l’unico intento di offrire alla riflessione alcuni elementi che, più di altri, assumono un ruolo chiave, soprattutto in termini strategici per il futuro dell’assistenza alle persone con malattia rara e alle loro famiglie a livello internazionale, nazionale e locale.

In premessa va ovviamente ricordata l’intervenuta approvazione del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 “*Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all’articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502*” pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 18 marzo 2017, che, fra gli aspetti più rilevanti per le persone con malattia rara, prevede l’innovazione dei **nomenclatori dell’assistenza protesica**, dispone l’**inserimento nei LEA dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie** e **prevede l’aggiornamento dell’elenco delle malattie rare**. Un provvedimento lungamente atteso tanto dalla comunità delle persone con malattia rara e dei loro familiari e rappresentanti associativi quanto dagli operatori e dai professionisti che quotidianamente sono impegnati per garantire alle persone con malattia rara una migliore qualità di vita. Le norme finali e transitorie prevedono che **entro metà settembre 2017 le Regioni e le PPAA adeguino i registri regionali delle malattie rare e le reti regionali per le malattie rare con l’individuazione dei relativi presidi**.

Nei prossimi mesi Regioni e PPAA dovranno altresì dare seguito all’**avvenuta ripartizione delle risorse (25 milioni di euro, relativi alle risorse 2014-2015-2016) per la realizzazione dello screening neonatale esteso** delle malattie metaboliche ereditarie come disciplinato dal Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016 “*Disposizioni per l’avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie*”.

Un terzo, importante fronte, che vedrà attivamente impegnate Regioni e PPAA nel più generale ambito di intervento rivolto alle persone con disabilità, è rappresentato dalla **realizzazione dei programmi di intervento di cui al Fondo per l’assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare** (cd. Fondo per “dopo di noi” di cui alla L. n. 112/2016) i cui requisiti e relative risorse (90 milioni di euro per il 2016) sono state definite con il Decreto del Ministro del lavoro e delle politiche sociali, di concerto con il Ministro della salute e il Ministro dell’economia e delle finanze del 23 novembre 2016 pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 23 febbraio 2017. Con il decreto si è affermata una **visione innovativa delle politiche per le persone con disabilità, in cui al centro degli interventi vi siano i reali bisogni che la persona esprime, rendendola partecipe di una progettazione personalizzata e integrata, a seguito di una adeguata valutazione multidimensionale**. L’intervento è calibrato sugli specifici sostegni di cui la persona necessita, secondo una logica di “budget di progetto” sulla base delle risorse disponibili, e tiene conto di principi fondamentali, quali il rispetto della libertà di scelta e della possibilità di autodeterminarsi della persona con disabilità.

Accanto a questi provvedimenti sicuramente positivi, lungamente attesi nonché tenacemente perseguiti da parte delle persone con malattia rara e dei loro rappresentanti associativi, sono chiaramente evidenti anche alcune aspetti negativi “di sistema”. Ci riferiamo, *in primis*, a:



- **mancata costituzione del Comitato Nazionale previsto dal PNMR 2013-2016;**
- **mancata valutazione del PNMR 2013-2016;**
- **mancato avvio della nuova programmazione di settore.**

Per gli altri aspetti, più puntuali, dei quali si riferisce più ampiamente nel testo del rapporto, si potrebbe provare a riassumere il tutto con l'espressione **“si consolidano i punti di forza mentre persistono le criticità”**.

Alcuni esempi dei punti di forza del sistema delle malattie rare in Italia che la terza edizione di MonitoRare conferma sono:

- **l'accessibilità del farmaco**
  - ▶ **il numero di farmaci orfani complessivamente disponibili è aumentato in cinque anni di 43 unità (87 a fine 2016).** Le nuove autorizzazioni da parte di AIFA nel corso dell'ultimo anno sono state **18**, confermando il trend di crescita rispetto alle 14 del 2015 e alle 13 del 2014;
  - ▶ **i consumi di farmaci orfani sono aumentati del 52% dal 2013 al 2016;**
  - ▶ **la spesa per i farmaci orfani è salita dai 917 milioni di € del 2013 ai 1.393 milioni di € del 2016 (+52%):** nello stesso periodo di tempo **l'incidenza della spesa per i farmaci orfani sul totale della spesa farmaceutica è salita dal 4,7% al 6,1%.**
  - ▶ **il numero di farmaci per le malattie rare compreso nell'elenco della Legge n. 648/1996 è cresciuto dai 13 del 2012 ai 27 del 2016;**
  - ▶ **7.410.210 € l'ammontare delle risorse del Fondo AIFA** (di cui alla Legge 326/2003, Art. 48) utilizzate per persone con malattia rara **nel 2016** (1,1 mln € nel 2015 e meno di 0,2 mln di € nel 2014);
  - ▶ **il numero dei pazienti con programmi di trattamento con farmaci destinati alle malattie rare pur non avendo ricevuto la qualifica di farmaco orfano passa dai 30 del 2012 ai 234 del 2016** mentre i **principi attivi considerati passano da 1 a 3;**
- **la qualità e la copertura dei sistemi di sorveglianza**
  - ▶ **aumenta la copertura dei registri regionali delle malattie rare: la prevalenza sulla popolazione** delle persone inserite nei RRMR sale a **0,34%** dallo 0,30% di MonitoRare 2015. Secondo i dati dei sistemi di sorveglianza più consolidati e completi la stima sul **numero complessivo di persone con malattia rara** nel nostro paese potrebbe arrivare a superare le **850.000** unità con una prevalenza dell'1,45% sulla popolazione.
- **la ricerca**
  - ▶ **aumentano gli studi clinici autorizzati sulle malattie rare:** dai **117 del 2013 (20,0%) ai 160 del 2016 (24,6%);**
  - ▶ **crece la presenza dei gruppi di ricerca italiani nei progetti relativi alle malattie rare inseriti nella piattaforma Orphanet: 20,6% nel 2016 rispetto al 18,3% del 2014;**
  - ▶ **346 progetti di ricerca corrente sulle malattie rare condotti dagli IRCSS nel 2016 (12,0% del totale) per un valore di oltre 15 milioni di euro (12,4% del totale);**
  - ▶ **4,9 milioni di euro (13,5% del totale) le risorse della ricerca sanitaria finalizzata** investite su progetti per le malattie rare.
- **I laboratori clinici**
  - ▶ **costante crescita in questi ultimi cinque anni sia dei laboratori clinici** considerati nel database di Orphanet, che dal 2012 al 2016 passano **da 264 a 279 (+ 5,7%), sia delle malattie testate che quasi raddoppiano**, passando da 794 a 1.497 (+88,5%)



- **la qualità dei centri di competenza**
  - ▶ **l'Italia è al primo posto per numero di *health care providers* (HCPs) membri delle *European Reference Networks* (ERNs):** 189 sui 942 totali (20,1%) e gli HCPs italiani sono presenti in tutte le ERNs eccetto una (solo Francia, Olanda e Belgio sono presenti in tutte e 24 le ERNs). Mediamente vi sono 6 HCPs italiani per ciascuna ERN;
- **l'attiva partecipazione dei pazienti**
  - ▶ **i rappresentanti dei pazienti italiani coinvolti nei 24 *European patient advocacy groups* (ePAGs) formalmente costituiti sono 25 su 142 (17,6%); sono 15 su 24 (62,6%) gli ePAGs in cui è presente almeno un rappresentante italiano;**
  - ▶ **3 rappresentanti dei pazienti con malattia rara sono componenti del neo-costituito "Centro di coordinamento sugli screening neonatali" previsto dall'art. 3 della Legge n. 167 del 19 agosto 2016 "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie";**

L'altra faccia della medaglia è rappresentata dalle criticità che persistono, come:

- **le disomogeneità territoriali nell'accesso ai servizi sanitari, socio-sanitari e sociali** di cui possono essere l'esemplificazione:
  - ▶ le diseguità nella distribuzione geografica degli ospedali italiani che partecipano alle ERNs: il 66,7% (n= 44) degli ospedali che partecipano ad almeno una ERN si trova nelle regioni settentrionali, il 19,7% (n= 13) al centro e appena il 13,6% (n=9) nel mezzogiorno, ...);
  - ▶ la diversa copertura dello SNE (aspetto che dovrebbe essere gradualmente superato con l'approvazione della Legge n. 167/2016 e con l'adozione del Decreto Ministeriale del 23 novembre 2016);
  - ▶ il diverso grado di regolamentazione della somministrazione di terapie farmacologiche e non in ambito scolastico oggetto di specifica disciplina solo in 8 Regioni/PPAA;
  - ▶ la carenza di programmi di sollievo presso strutture di degenza competenti non ospedaliere per le persone con malattia rara previsti o in fieri solo in 9 Regioni/PPAA;
- **la mancata adozione dei necessari strumenti amministrativi per riconoscere e garantire l'adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza da parte dei presidi/centri di competenza;**
- **la mancata adozione di soluzioni gestionali ed amministrative tendenti a valutare la fattibilità di modalità di remunerazione che considerino la complessità della gestione assistenziale della persona con malattia rara nel setting ospedaliero e territoriale.**
- **la mancata istituzione del Tavolo previsto nell'Accordo della Conferenza Stato Regioni del 10 maggio 2007 cui dovrebbero partecipare il Ministero della salute, l'AIFA e le Regioni volto a definire le problematiche connesse all'erogazione dei farmaci orfani ai pazienti in trattamento, rispetto al quale dovrebbero essere anche definite le modalità di coinvolgimento dei rappresentanti delle persone con malattia rara.**

a.

Le malattie rare:  
una sfida di sistema

# a. Le malattie rare: una sfida di sistema

## 1. Il nodo delle risorse a sostegno delle persone con malattia rara: dal finanziamento del sistema sanitario nazionale ai fondi sociali e socio-sanitari

*Romano Astolfo*  
Sinodé

La legge statale determina annualmente il fabbisogno sanitario, ossia il livello complessivo delle risorse del Servizio sanitario nazionale (SSN). Al finanziamento concorre lo Stato attraverso un riparto proposto dal Ministero della Salute sul quale si raggiunge un'intesa in sede di Conferenza Stato Regioni, che viene poi recepita con propria delibera dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE).

Le fonti di finanziamento del fabbisogno sanitario sono, più generalmente, determinate da

- **entrate proprie delle aziende** del Servizio sanitario nazionale (ticket e ricavi derivanti dall'attività intramoenia dei propri dipendenti);
- **fiscaltà generale delle Regioni**: imposta regionale sulle attività produttive - IRAP (nella componente di gettito destinata al finanziamento della sanità), e addizionale regionale all'imposta sul reddito delle persone fisiche - IRPEF;
- **compartecipazione delle Regioni a statuto speciale e delle Province autonome di Trento e di Bolzano**: tali enti partecipano al finanziamento sanitario fino a concorrenza del fabbisogno non soddisfatto dalle fonti descritte nei punti pre-

cedenti, tranne la Regione siciliana, per la quale l'aliquota di compartecipazione è fissata dal 2009 nella misura del 49,11% del suo fabbisogno sanitario (legge 296/2006 art. 1, comma 830);

- **bilancio dello Stato**: esso finanzia il fabbisogno sanitario non coperto dalle altre fonti di finanziamento essenzialmente attraverso la compartecipazione all'imposta sul valore aggiunto - IVA (destinata alle Regioni a statuto ordinario), le accise sui carburanti e attraverso il Fondo sanitario nazionale (una quota è destinata alla Regione siciliana, mentre il resto complessivamente finanzia anche altre spese sanitarie vincolate a determinati obiettivi).

Per ogni esercizio finanziario, in relazione al livello del finanziamento del SSN stabilito per l'anno di riferimento, al livello delle entrate proprie, ai gettiti fiscali attesi e, per la Regione siciliana, al livello della compartecipazione regionale al finanziamento, è determinato, a saldo, il finanziamento a carico del bilancio statale nelle due componenti della compartecipazione IVA e del Fondo sanitario nazionale, sul quale interviene il riparto di cui sopra.

Negli anni Duemila - in particolare nella prima metà della decade 2000-2010 - si è assistito ad una vera e propria esplosione della spesa sanitaria, cresciuta ben oltre la dinamica riscontrata tra i consumi pubblici: a livello nazionale, si è avuto un incremento dai circa 71 miliardi di euro del 2000 agli oltre 100 del 2008 (+40,8%). A fronte di questo dato nazionale, le dinamiche di spesa regionale hanno registrato percorsi molto differenziati (range: da +29,1% a +81,5% nel caso della Regione Lazio, con alcune linee di tendenza chiare: sopra il 50%, oltre ad Abruzzo e Molise, troviamo l'intero meridione, escluse Basilicata e Sardegna). Negli anni successivi il trend di crescita è continuato, ma con incrementi marginali via via più contenuti: si è saliti, infatti, a 104,2 miliardi nel 2009,



a 105,6 nel 2010, a 106,9 nel 2011, a 108,0 nel 2012, fino ad arrivare ai 111 del 2016. Il trend crescente, con la sola eccezione dell'anno 2013, maschera solo parzialmente le difficoltà di copertura del crescente fabbisogno e l'acceso confronto che ha caratterizzato in questi ultimi anni il rapporto fra il livello centrale e le regioni, fortemente condizionati, il primo da esigenze di finanza pubblica e vincoli europei e le seconde dalla necessità di assicurare le prestazioni ai cittadini senza introdurre ulteriori oneri a loro carico. Gli importi finali del finanziamento annuale precedentemente indicati, soprattutto per il periodo più recente – 2010/2016 – sono il risultato dello stanziamento iniziale al netto di tutte le manovre intervenute successivamente, generalmente in termini di riduzione, come riportato più diffusamente nella precedente edizione di *MonitoRare*.

In questa difficile situazione relazionale si è innestato il percorso di approvazione del Patto per la salute 2014-2016 il cui processo “dialogico” è ben rappresentato dall'evoluzione che ne ha contraddistinto la definizione della dotazione di risorse. Inizialmente le somme indicate erano 109 miliardi per il 2014, 112 per il 2015 e 115 per il 2016, compatibilmente con le esigenze di finanza pubblica. L'intesa del luglio 2015, molto sofferta, le ha rideterminate riportandole, per l'anno 2015, a 109 miliardi e, per il 2016, a 113 miliardi. Ma anche questo livello non ha retto alle necessità dei conti pubblici ed è stato rideterminato in 111 miliardi (di cui 800 milioni connessi alla rideterminazione dei LEA). Per questo si è sviluppata un'accesa polemica tra il governo (che ha sostenuto l'incremento di 1 miliardo tra le risorse per il 2015 e quelle per il 2016) e le regioni (che lamentavano la riduzione rispetto agli stanziamenti programmatici del Patto). Non possiamo non evidenziare come in questo continuo sforbicare al ribasso le cifre, uno dei pochi segnali in senso opposto sia venuto proprio dal mondo delle malattie rare con la previsione dell'introduzione dello screening neonatale per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie per la cui terapia, farmacologica o dietetica, esistano evidenze scientifiche di efficacia terapeutica o per le quali vi siano evidenze scientifiche che una diagnosi precoce, in età neonatale, comporti un vantaggio in termini di accesso a terapie



in avanzato stato di sperimentazione e con l'ipotesi di revisione dei LEA con un allargamento dell'elenco delle malattie rare.

Per quanto riguarda il 2017, la Conferenza delle Regioni del 23 febbraio, ha approvato all'unanimità il riparto del Fondo Sanitario Nazionale 2017, la cui dotazione finale è di 109,22 miliardi di euro. Corre l'obbligo di evidenziare come si tratti di una cifra inferiore, non solo a quella dell'anno precedente, ma anche alla previsione della Legge di Bilancio per il 2017 (113 miliardi – Legge n. 232/2016) e a quella prevista dalla Legge di Stabilità del 2016 (112,553 miliardi che a sua volta aveva già ridotto di circa 4 miliardi gli stanziamenti previsti).

Nuovamente, a compensazione di questi elementi di criticità di carattere generale, sono da ricordare alcuni risultati particolarmente positivi per le persone con malattia rara. Il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre



1992, n. 502” pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 18 marzo 2017, dispone, fra le altre cose, l’innovazione dei nomenclatori dell’assistenza protesica, l’inserimento nei LEA dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie e prevede l’aggiornamento dell’elenco delle malattie rare. Per l’attuazione dei nuovi LEA sono stati destinati, già dal 2016, 800 milioni in più di Fondo Sanitario Nazionale. A questi vanno ad aggiungersi le risorse previste per l’avvio dello screening neonatale esteso (SNE) di cui all’art. 1 co. 229 della legge di stabilità per il 2014 (legge 147/2013, 5 milioni dal 2014) e dall’art. 1, co. 167, della legge di stabilità per il 2015 (Legge 190/2014, ulteriori 5 milioni dal 2015): le risorse complessivamente allocate a tale scopo per il triennio – pari a complessivi 25 milioni di euro – sono state oggetto di una specifica intesa in sede di Conferenza Stato Regioni che è divenuta pienamente esecutiva a fine giugno 2017 con la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della delibera del CIPE del 3 marzo 2017 che ripartisce tra le Regioni le risorse in questione per l’attuazione dello screening neonatale metabolico allargato (anni 2014-2016). Per una trattazione più ampia di questo punto si rimanda alla consultazione della Sezione C) paragrafo 3.2.

Per quanto attiene, invece, all’ambito sociale e socio-sanitario, gli interventi per le persone che vivono con una malattia rara rientrano abitualmente nei più gene-

rali programmi di natura sociale e/o specificatamente rivolti alle persone con disabilità/alle persone non autosufficienti, le cui principali fonti di finanziamento sono, rispettivamente, il Fondo Nazionale per le Politiche Sociali (FNPS), da un lato, e il Fondo Nazionale per le Non Autosufficienze (FNNA), dall’altro.

Il FNPS, istituito dall’articolo 59, comma 44 della Legge n. n. 449 del 27 dicembre 1997, è un fondo destinato alle Regioni per lo sviluppo della rete integrata di interventi e servizi sociali, come previsto dalla Legge n. 328/2000. Una quota del Fondo è inoltre attribuita al Ministero del lavoro e delle politiche sociali per gli interventi a carattere nazionale. Si tratta di un Fondo in cui lo Stato interviene, nel quadro delle proprie competenze costituzionali, distribuendo le quote alle Regioni titolari degli interventi, dopo averne definito il riparto con la Conferenza Unificata. Si tratta pertanto di fondi che non finanziano specifiche progettualità - se non marginalmente e solo laddove previsto nell’intesa con le Regioni e le autonomie locali - ma la rete ordinaria di interventi e servizi sociali. Dal 2008 al 2010 i trasferimenti dal livello centrale a quello locale sono stati drasticamente ridotti per sostanzialmente quasi azzerarsi nel 2012 (42,7 milioni di euro di cui solo 10,6 distribuiti destinati al livello locale); negli anni successivi si è assistito ad una ripresa del livello di finanziamento del fondo: 339 milioni di euro nel 2013 e 293 nel 2014. Con la legge di stabilità del 2015 si è provveduto a stabilire una dotazione finanziaria annua, strutturale, di 300 milioni a decorrere dal 2015. La dotazione del fondo del 2015 è quindi salita a 313 milioni di euro per calare leggermente (311,5 milioni di euro rispetto ai 313 previsti) nel 2016.

Su questo fronte sono da segnalare, con preoccupazione, i tagli previsti al FNPS per l’anno 2017 a fronte dell’esigenza di salvaguardia degli equilibri di finanza pubblica: secondo l’ipotesi di riparto, contenuta nell’Intesa raggiunta in Conferenza Stato Regioni del 23 febbraio 2017 l’entità delle risorse che lo Stato andrebbe a trasferire alle Regioni dovrebbe scendere da 313 a 99,8 milioni di euro e, similmente, ci sarebbe un taglio di 50 milioni di euro anche al Fondo Nazionale per le Non Autosufficienze di cui riferiamo successivamente. A fine marzo, Governo e Regioni hanno an-



**Figura 1. La dotazione del Fondo Nazionale Politiche Sociali, Anni 2013-2019**  
(dati in milioni di euro)

	Anno	Dotazione <sup>1</sup>
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 26 giugno 2013	2013	339
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 21 febbraio 2014	2014	293
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 4 maggio 2015	2015	313
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 10 ottobre 2016	2016	311,5
Legge 28 dicembre 2015, n.208 (Stabilità 2016)	2017	313
Legge 28 dicembre 2015, n.208 (Stabilità 2016)	2018	314

nunciato la volontà di non procedere al taglio dei fondi sociali concordati il 23 febbraio: ad oggi, se da un lato, non è ancora stato emanato il Decreto interministeriale che dovrebbe recepire l'intesa raggiunta a febbraio 2017, dall'altro non è ancora stato modificato l'originario accordo raggiunto. Al momento in cui stiamo andando in stampa, giunge la notizia che le Regioni, nella Conferenza Unificata di venerdì 6 luglio 2017, hanno espresso parere favorevole al testo del Decreto sullo schema di decreto legislativo recante disposizioni per l'introduzione di una misura nazionale di contrasto alla povertà, approvato dal Consiglio dei Ministri il 9 giugno 2017, che dovrebbe prevedere anche i 212 milioni che ripristinano la dotazione originariamente prevista dalla Legge di stabilità per il FNPS per l'anno 2017, mentre il FNNA invece dovrà essere reintegrato di 50 milioni con risorse delle Regioni.

Il Fondo Nazionale per le Non Autosufficienze è stato istituito nel 2006 con Legge n. 296 del 27 dicembre 2006 (art. 1, co. 1264), con l'intento di fornire sostegno a persone con gravissima disabilità e ad anziani non autosufficienti al fine di favorirne una dignitosa permanenza presso il proprio domicilio evitando il rischio di istituzionalizzazione, nonché per garantire, su tutto il territorio nazionale, l'attuazione dei livelli essenziali delle prestazioni assistenziali. Tali risorse sono aggiuntive rispetto alle risorse già destinate alle prestazioni e ai servizi a favore delle persone non auto-

sufficienti da parte delle Regioni nonché da parte delle autonomie locali e sono finalizzate alla copertura dei costi di rilevanza sociale dell'assistenza sociosanitaria. La dotazione del FNNA è salita dagli iniziali 100 milioni di euro dell'anno 2007, ai 300 milioni del 2008 fino ai 400 milioni del 2009 e del 2010. Successivamente si è osservata una forte contrazione del 2011 (100 milioni centrati sugli interventi a favore della SLA) e, una nuova ripresa nell'anno 2013 (275 milioni). Nella Legge di stabilità per il 2014 le risorse assegnate al FNNA ammontavano ad euro 350 milioni, ripartite alle Regioni con Decreto interministeriale e dopo un'intesa raggiunta fra Ministeri e Regioni, assieme alle associazioni delle persone con disabilità, il 40% delle risorse per il 2014 sono state destinate ad interventi a favore delle gravissime disabilità, inclusa la SLA. Dal 2014 è stata individuata una quota pari a 10 milioni di euro, attribuita al Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali ai fini della promozione di interventi innovativi in materia di vita indipendente. Con la Legge n. 208 del 28 dicembre 2015 (Legge di Stabilità 2016) il FNNA è stato elevato strutturalmente a 400 milioni di euro annui<sup>2</sup> (massimo storico toccato in precedenza solo nel 2009 a fronte dei 250 milioni di euro annui previsti a decorrere dal 2016 dalla Legge di Stabilità 2016), finalizzato anche al finanziamento degli interventi a sostegno delle persone affette da Sclerosi laterale amiotrofica.

<sup>1</sup> A partire dall'anno 2010 le somme riferite alle Province Autonome di Trento e Bolzano sono rese indisponibili, pur essendo calcolate ai fini dei decreti di riparto (Riferimenti normativi: comma 109 dell'art. 2 della Legge n. 191 del 23 dicembre 2009 e in applicazione della Circolare n. 0128699 del 5 febbraio 2010 del Ministero dell'economia e delle finanze).

<sup>2</sup> Questa è stata la dotazione del fondo per l'anno 2015.

**Figura 2. La dotazione del Fondo Non Autosufficienza, Anni 2013-2019 (dati in milioni di euro)**

	Anno	Dotazione <sup>1</sup>
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro della Salute e il Ministro dell'Economia e delle Finanze e il Ministro per la cooperazione internazionale e l'integrazione con delega alle politiche per la famiglia del 20 marzo 2013	2013	275
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro della Salute e il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 7 maggio 2014	2014	350
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro della Salute e il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 14 maggio 2015	2015	400
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro della Salute e il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 26 settembre 2016	2016	400
Legge 28 dicembre 2015, n.208 (Stabilità 2016)	2017	400
Legge 28 dicembre 2015, n.208 (Stabilità 2016)	2018	400

Fra le notizie positive, va infine, annoverata l'avvenuta intesa fra Stato e Regioni a livello di Conferenza Unificata che ha preceduto l'emanazione del Decreto del Ministero del Lavoro del 23 novembre 2016 che, oltre a disciplinare altri aspetti attuativi della Legge n. 112/2016, stabilisce il riparto dei 90 milioni previsti per l'anno 2016 dalla Legge di Stabilità 2016 per il fondo dedicato al "dopo di noi" istituito dalla Legge n. 112 "Disposizioni in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare" approvata in data 22 giugno 2016. Il Fondo per l'assistenza alle persone con disabilità grave e disabili prive del sostegno familiare prevede successivamente una dotazione di 38,3 milioni di euro per l'anno 2017 e di 56,1 milioni di euro annui a decorrere dal 2018 per sviluppare interventi atti, fra gli altri, ad adottare e potenziare i programmi di intervento rivolti a favorire percorsi di deistituzionalizzazione e a supporto della domiciliarità e per realizzare interventi innovativi di residenzialità diretti alla creazione di soluzioni alloggiative di tipo familiare o di co-housing. La legge inoltre prevede esenzioni ed agevolazioni tributarie per la costituzione di trust, di vincoli di destinazione e di fondi speciali composti di beni sottoposti a vincolo di destinazione in favore dei disabili. Per una trattazione più diffusa di questo punto si rimanda alla Sezione C) par. 3.5.

<sup>3</sup> A partire dall'anno 2010 le somme riferite alle Province Autonome di Trento e Bolzano sono rese indisponibili, pur essendo calcolate ai fini dei decreti di riparto.



## 2. Il settore delle malattie rare in Italia nel quadro europeo

**Romano Astolfo**  
Sinodé

### 2.1 Il quadro europeo

Fin dal 1999 l'Unione Europea ha avviato una serie di misure per affrontare le malattie rare, indicando la "via europea" per le malattie rare. Non è irrilevante osservare come in Europa si cominci a parlare di malattie rare in contemporanea alla nascita di EURORDIS - European Organisation for Rare Disease - l'organizzazione europea dei pazienti, che insieme alle federazioni nazionali di associazioni alleate, è stata capace di essere partner attivo della Commissione Europea. D'altro canto bisogna dare atto alle massime istituzioni europee di aver saputo vedere nei pazienti delle risorse di competenza e di orientamento, per realizzare una programmazione e ad una politica che tenti di dare delle risposte effettive e concrete ai pazienti.

Nel 2007-2008, sulla base dello stimolo di EURORDIS, la Commissione Europea (DG SANCO) ha promosso una consultazione pubblica: "malattie rare una sfida per l'Europa" a cui tutti - cittadini, ricercatori, pazienti, professionisti - hanno potuto inviare risposte ed osservazioni al fine di raccogliere le aree di intervento prioritarie su cui indirizzare le scelte politiche successive. In concomitanza a questo importante momento storico, EURORDIS ha promosso una giornata dedicata alle malattie rare: il 29 febbraio 2008, avente come tema "le malattie rare: una priorità di sanità pubblica" e come slogan "un giorno raro per persone speciali". Tale appuntamento, dapprima europeo, già dal secondo anno è divenuto mondiale, con ogni anno uno slogan e un focus diverso deciso dai pazienti!

EURORDIS ha elaborato un contributo che il Presi-

dente Terkel Andersen e il Direttore Esecutivo Yan Le Cam hanno presentato alla Commissione Europea nei primi giorni di marzo 2008. Successivamente la Commissione Europea ha elaborato un testo di comunicazione pubblica contenente quanto emerso dalla consultazione per il raggiungimento dell'obiettivo generale di un miglioramento dei risultati in campo sanitario e quindi di un aumento del numero di anni di vita in buona salute articolate lungo tre linee d'azione:

- ▶ migliorare il riconoscimento e la visibilità delle malattie rare;
- ▶ supportare l'azione dei Paesi membri per quanto riguarda le malattie rare;
- ▶ sviluppare sul piano europeo la cooperazione, il coordinamento e la regolamentazione nel campo delle malattie rare.

A giugno 2009 sono state approvate le Raccomandazioni del Consilium sulle azioni europee nel campo delle malattie rare, volte ad istituire misure a livello europeo per migliorare le conoscenze sulle malattie rare nonché sulla qualità della vita e sulla cura dei pazienti avente come priorità:

- Piani e strategie;
- Definizione, codifica e classificazione;
- Ricerca;
- Centri di competenza e reti europee di riferimento;
- Riunire a livello europeo le competenze sulle malattie rare;
- Responsabilizzazione delle organizzazioni dei pazienti (empowerment);

Grazie alla sinergia pazienti-istituzioni, ben evidente da questo breve excursus storico, gli anni dal 1999 ad oggi sono stati scanditi da fondamentali atti europei che hanno dato una precisa impronta alle politiche sanitarie per le malattie rare che sono evidenziati in figura: dal regolamento per i prodotti medicinali orfani del 1999 (che ha definito una patologia come rara se ha una prevalenza inferiore a 5 casi ogni 10.000 abitanti), alla già citata Raccomandazione del Consiglio del 8 Giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare, agli ultimi provvedimenti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera (2011) e alle reti europee di riferimento (2014) - European Reference Network (ERN) - che interessano da vicino il settore delle malattie rare, come vedremo sotto. Si ricorda poi anche l'approvazione del Regolamento n.



536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano. Il tutto senza dimenticare gli investimenti promossi sul versante della ricerca attraverso il sesto e il settimo programma quadro europeo per la ricerca prima (2000-2006 e 2007-2013) e ora con Horizon 2020 e il Terzo programma Salute.

Le ERNs sono network europei di centri di expertise, prestatori di assistenza sanitaria e laboratori che forniranno un quadro di riferimento per i percorsi sanitari dei pazienti affetti da malattie rare integrando un elevato livello di competenze in grado di rafforzare la collaborazione e agevolare la condivisione di conoscenze attraverso l'Unione Europea anche nei Paesi dove l'expertise non è presente. I centri costituenti le ERNs devono dimostrare di avere competenza, esperienza, capacità di gestire l'informazione, i collegamenti in rete con le altre strutture socio-sanitarie che prendono in carico il paziente, un'organizzazione adatta per la presa in carico globale del paziente e la risposta ad ogni suo problema di salute attraverso lo sviluppo di linee guida sulle migliori pratiche cliniche per la diagnosi e le cure ed infine delle collaborazioni stabili e prestrutturate con le associazioni dei malati. Le ERN stesse devono dimostrare capacità organizzative e di efficiente collegamento interno, abilità nel promuovere l'accesso a strumenti comuni come i registri e la disponibilità a collegarsi con le strutture assistenziali che collaborano nel fornire prestazioni ai malati anche con infrastrutture per la teleconsulenza e la telemedicina.



La Direttiva 2011/24/EU del Parlamento e del Consiglio Europeo del 9 marzo 2011 sui diritti dei cittadini per quanto riguarda l'assistenza sanitaria transfrontaliera afferma che le ERN possono migliorare l'accesso alla diagnosi e la prestazione di cure di alta qualità a tutti i pazienti che si trovano in condizioni tali da richiedere un'elevata quantità di risorse o di conoscenze

e possono rappresentare anche dei focal point per la formazione medica e la ricerca, la disseminazione delle informazioni e la valutazione, in special modo per le malattie rare. La direttiva mira dunque a incentivare gli Stati Membri a sostenere lo sviluppo continuo delle reti europee di riferimento. Le reti europee di riferimento sono basate sulla partecipazione volontaria dei Centri di expertise dei vari Paesi membri, ma la Commissione ha poi sviluppato criteri e condizioni che i network sono tenuti a rispettare per ricevere supporto dalla Commissione. In linea con queste premesse, la Commissione Europea, in attuazione della Direttiva sull'assistenza sanitaria transfrontaliera 24/2011, ha deciso di istituire le reti europee di riferimento sulle malattie rare individuando Centri di valenza europea. L'applicazione tecnica della Direttiva ha richiesto la creazione di due gruppi di esperti, delegati di ciascun Paese costituente l'Unione Europea (il Cross Border Expert Group e il Cross Border Committee), che hanno avuto il ruolo di definire, con gli Atti delegati e gli Atti di esecuzione, i criteri per selezionare i centri potenzialmente parte delle reti e le singole reti o ERN, globalmente considerate. Al termine di questi processi, sono stati definiti con Decisione delegata della Commissione e Decisione di esecuzione, il 10 marzo 2014, i criteri e le condizioni che devono soddisfare le reti di riferimento europee e i prestatori di assistenza sanitaria (*health care provider - HCP*) per poter far parte di una rete di riferimento europea. Nel giugno 2015 sono stati definiti i 21 diversi gruppi di patologie rare a cui le ERNs dovranno essere rispondenti. Infine, il 16 marzo 2016, nell'ambito del programma Salute, è stata pubblicata la call "HP-ERN-2016" ("ERN-2016 - European Reference Networks – Framework Partnership Agreement") relativa al bando europeo per l'istituzione degli European Reference Networks (ERN) sulle malattie rare. Obiettivo del bando, la cui scadenza era lo scorso 21 giugno 2016) è fornire un sostegno finanziario alle ERNs approvate, per una durata massima di 5 anni (2017-2021): tutte e 24 le ERNs (vd. box di approfondimento), che ad oggi coinvolgono 942 HCP provenienti da 313 ospedali<sup>4</sup> in 25 Stati Membri (più la Norvegia), hanno applicato con successo a questo

<sup>4</sup> Si tenga presente che un HCP può afferire a più ERN.



bando ottenendo un contributo di 200.000 € annui per 5 anni. Le reti di riferimento europeo sono entrate in funzione a marzo 2017.

Accanto a questi provvedimenti va ricordata l'importante attività di orientamento e indirizzo svolta dalla Rare Disease Task Force, prima, e da European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) poi (fino al luglio 2013) e ora dall'European Commission Expert Group on Rare Diseases (ECEGRD) (vd. riquadro dei relativi provvedimenti). In particolare si ritiene utile ricordare in questa sede alcuni dei documenti prodotti da EUCERD come le "Raccomandazioni sui criteri di qualità per i centri di competenza per le malattie rare nei Paesi membri", del 24 ottobre 2011 e le "Raccomandazioni sulle reti europee di riferimento per le malattie rare", del 31 gennaio 2013 che hanno rappresentato elementi importanti di riferimento per l'introduzione delle reti europee di riferimento (ERN - European Reference Network) e a cui ha fatto seguito nel giugno 2015 un'integrazione ad opera del Commission Expert Group on Rare Diseases (ECEGRD), "Reti Europee di riferimento sulle malattie rare: addendum alla Raccomandazioni EUCERD del gennaio 2013". Molto importante è anche la "Raccomandazione EUCERD sugli indicatori chiave per i Piani/le Strategie Nazionali per le Malattie Rare" del 6

giugno 2013. Con tale documento, sulla base dell'esperienza realizzata nel progetto EUROPLAN<sup>5</sup>, è stato definito, per la prima volta, un sistema di riferimento per confrontare lo stato dell'arte dei diversi Paesi nel settore delle malattie rare. La raccomandazione fornisce, infatti, un elenco di 21 indicatori (che coprono, con un diverso grado di dettaglio, tutte le diverse aree della "Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare"), la cui finalità è quella di assicurare la possibilità di rilevare, su base annuale, dati e informazioni rilevanti sul processo di pianificazione e di implementazione dei piani/delle strategie nazionali sulle malattie rare nei diversi Paesi Membri. La sezione B) del presente rapporto rappresenta un esempio delle possibili modalità di applicazione di questa raccomandazione.

## Approfondimento



**"Nessun paese possiede le conoscenze e le capacità per curare, da solo, tutte le malattie rare e complesse"**

*Vytienis Andriukaitis*

*Commissario europeo per la Salute e la sicurezza alimentare*

### CRITERI FONDAMENTALI ERN

- ▶ Centrata sul paziente e a direzione clinica.
- ▶ 10 membri in almeno 8 paesi.
- ▶ Solida valutazione indipendente.
- ▶ Rispetto dei criteri della rete e degli Stati membri.
- ▶ Autorizzazione e approvazione da parte delle autorità nazionali.

<sup>5</sup> Il progetto EUROPLAN (European Project for Rare Disease Plans Development, 2008-2011) è stato co-finanziato dalla Commissione Europea (DG-SANCO) ed è stato coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità

## ELENCO ERN

1	ERN BOND	Rete di riferimento europea per le malattie ossee
2	ERN EURACAN	Rete di riferimento europea per i tumori degli adulti (tumori solidi)
3	ERN ReCONNET	Rete di riferimento europea per le malattie del tessuto connettivo e muscoloscheletriche
4	ERN CRANIO	Rete di riferimento europea per le anomalie cranio-facciali e le patologie otorinolaringoiatriche
5	Endo-ERN	Rete di riferimento europea per le malattie endocrine
6	ERN EYE	Rete di riferimento europea per le malattie oculari
7	ERNICA	Rete di riferimento europea per le anomalie ereditarie e congenite
8	ERN PaedCan	Rete di riferimento europea per i tumori pediatrici (emato-oncologia)
9	ERN Euro BloodNet	Rete di riferimento europea per le malattie ematologiche
10	ERN RARE-LIVER	Rete di riferimento europea per le malattie epatiche
11	MetabERN	Rete di riferimento europea per patologie metaboliche ereditarie
12	ERN RITA	Rete di riferimento europea per l'immunodeficienza, le malattie autoinfiammatorie e autoimmuni
13	ERN ITHACA	Rete di riferimento europea per le malformazioni congenite e le disabilità intellettive rare
14	VASCERN	Rete di riferimento europea per le malattie vascolari multisistemiche
15	ERN-RND	Rete di riferimento europea per le malattie neurologiche
16	ERN EURO-NMD	Rete di riferimento europea per le malattie neuromuscolari
17	ERKNet	Rete di riferimento europea per le malattie renali
18	ERN Skin	Rete di riferimento europea per le malattie cutanee
19	ERN EUROGEN	Rete di riferimento europea per le malattie e i disturbi urogenitali
20	ERN LUNG	Rete di riferimento europea per le malattie respiratorie
21	ERN GENTURIS	Rete di riferimento europea per le sindromi tumorali di predisposizione genetica
22	ERN EpicARE	Rete di riferimento europea per l'epilessia
23	ERN TRANSPLANT-CHILD	Rete di riferimento europea per i trapianti pediatrici
24	ERN GUARD HEART	Rete di riferimento europea per le malattie cardiache

## 2.2 Il contesto italiano

L'Italia è stata da subito protagonista del percorso dell'Unione Europea e già nel Piano Sanitario Nazionale (PSN) 1998-2000, strumento dove sono esplicitati i principi, le priorità e gli obiettivi da raggiungere per la tutela della salute, ha identificato nelle malattie rare un'area di priorità in sanità pubblica. Da questo

momento in poi, tutti i PSN successivi hanno confermato l'interesse per le malattie rare e la necessità di intraprendere azioni integrate in questo settore.

I programmi di sanità pubblica si propongono di:

- ▶ garantire a tutti i cittadini una diagnosi appropriata e tempestiva;
- ▶ diffondere le conoscenze scientifiche disponibili;
- ▶ sostenere la ricerca di base e la ricerca clinica.



Il provvedimento specifico, attualmente in vigore, che per la prima volta individua specifiche misure a favore delle malattie rare, è il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001, “Regolamento di istituzione della Rete Nazionale delle Malattie Rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie”.

I principali elementi di questa norma sono quelli di aver definito una lista ufficiale di malattie rare, di aver legato la possibilità di godere di particolari benefici da parte dei pazienti alla formulazione di una diagnosi da parte dei centri individuati dalle regioni, di obbligare le regioni ad individuare questi centri in modo formale e di istituire un sistema di monitoraggio. In particolare il meccanismo principale è proprio il legame che c'è tra la possibilità di godere di una particolare esenzione dalla compartecipazione al costo delle prestazioni e l'aver una diagnosi formulata da un centro formalmente riconosciuto come competente nel seguire le persone con una certa patologia.

Il regolamento prevede la realizzazione di una rete diagnostica, clinico assistenziale ed epidemiologica, costituita da presidi accreditati appositamente individuati dalle Regioni, stabilisce il diritto all'esenzione per le malattie rare incluse nell'elenco allegato al decreto ed istituisce il Registro nazionale delle malattie rare presso l'Istituto Superiore di Sanità, al quale i registri regionali/interregionali inviano periodicamente dei dati.

In seguito alla Legge Costituzionale n. 3/2001, contenente la riforma del titolo V della Costituzione, il livello centrale e le Regioni hanno convenuto sulla necessità di un'azione di coordinamento sovra-regionale nel settore delle malattie rare ed hanno siglato specifici accordi in sede di Conferenza Stato/Regioni (nel 2002, nel 2007 e nel 2010). L'accordo del 2007 ha fissato, tra gli altri punti, i criteri per l'individuazione di presidi nazionali dedicati alla diagnosi e cura di pazienti con patologie a bassa prevalenza (<1/1.000.000). Fondamentale in questo nuovo assetto istituzionale l'azione svolta dal Tavolo Tecnico

Interregionale Malattie Rare costituito in seno alla Commissione Salute del Coordinamento delle Regioni e Province Autonome. Non a caso l'Italia è stata l'unico Paese ad avere definito un sistema di accreditamento istituzionale dei centri di competenza per le malattie rare fino al 2014, anno in cui anche la Francia ha definito il proprio.

I progetti europei EUROPLAN I e II hanno rappresentato un volano per l'avvio della riflessione che ha portato in diversi Paesi membri all'approvazione di piani/strategie per le malattie rare. In Italia, le due conferenze nazionali EUROPLAN (Firenze 10-12 novembre 2010, Roma 27-28 gennaio 2014), sono state organizzate da UNIAMO F.I.M.R. onlus con il coinvolgimento di uno steering committee nel quale sono stati inseriti tutti i principali portatori di interesse del settore. La prima conferenza aveva l'obiettivo di difendere un sistema di metodologie, procedure, casi di studio e indicatori per supportare la definizione del piano nazionale per le malattie rare, la seconda di portare un contributo fattivo al processo di adozione e miglioramento del Piano Nazionale Malattia Rara 2013-2016, di cui nel frattempo era stata distribuita il 18 dicembre 2012 una prima bozza, elaborata da un ristretto gruppo di lavoro di nomina ministeriale, nel quale non sono stati coinvolti rappresentanti dei pazienti. La seconda conferenza di EUROPLAN ha sottolineato ulteriormente l'importanza dell'aspetto partecipativo e, attraverso il coinvolgimento delle associazioni di pazienti e di un nutrito gruppo di rappresentanti di vari enti e organizzatori protagonisti del settore, ha permesso di ribadire e dare ulteriormente forza alle istanze in parte già sviluppate anche nell'ambito della consultazione pubblica che era stata attivata dal Ministero della Salute sulla bozza del PNMR permettendo così alla voce dei pazienti e dell'intera comunità dei malati rari di essere più incisiva ed ascoltata<sup>6</sup>.

Il periodo di gestazione del PNMR ha visto la contemporanea approvazione di altri importanti provvedimenti a livello nazionale mirati, da un lato, a favorire

<sup>6</sup> Il processo di adozione del PNMR è stato oggetto della tesi di laurea in Scienza Politica della dott.ssa Maria Calderone dal titolo “L'adozione del Piano Nazionale delle Malattie Rare 2013-2016: una ricostruzione del processo decisionale” che ha messo in evidenza come “il processo che ha portato alla stesura del PNMR, quale decisione politica, risponda al modello della razionalità limitata di H. Simon, in quanto tratta di un ambito particolarmente ricco di incertezze, in continua evoluzione e fortemente influenzato da diversi fattori”.

l'accessibilità al farmaco (Legge 8 novembre 2012, n. 189 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute", art. 12 comma 3 e Decreto legge 21 giugno 2013, n. 69 "Disposizioni urgenti per il rilancio dell'economia", art. 44) e, dall'altro lato, all'approvazione di un percorso in via sperimentale, con un finanziamento di 5 milioni di euro, per l'introduzione dello screening neo-natale esteso (Legge 147 del 27 dicembre 2013 "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di stabilità 2014)", Articolo 1, Comma 229). L'art. 1, co. 167, della legge di stabilità per il 2015 (Legge 190/2014) ha poi previsto in via permanente l'incremento, pari a 5 milioni di euro a decorrere dal 2015, dell'autorizzazione di spesa prevista per lo screening neonatale, in via sperimentale, per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie. Il percorso di attuazione della previsione contenuta nella Legge stabilità 2014 si è presto intrecciato con l'iter legato all'approvazione del progetto di legge S. 998 "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie" presentato al Senato in data 06/08/2013, è diretto a rendere obbligatoria, con l'inserimento nei livelli essenziali di assistenza, l'effettuazione dello screening neonatale per la diagnosi precoce di patologie ereditarie, già previsto dall'art. 1, co. 229, della legge di stabilità per il 2014. L'anno 2016 ha segnato dei decisi passi in avanti su questo fronte con l'approvazione, prima, della Legge n. 167 del 19 agosto 2016 "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie" (di cui mancano però ancora alcuni provvedimenti attuativi) e, successivamente, con l'adozione del Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016 "Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie" per la necessità di dare al contempo piena attuazione alle previsioni di cui all'art. 1 co. 229 della legge 147/2013. Con questo ultimo provvedimento è stato individuato l'elenco delle 46 malattie metaboliche ereditarie (fenilchetonuria inclusa) oggetto di screening neonatale che costituiscono il panel di base comune a livello nazionale.

Il decreto prevede anche le modalità di aggiornamento del predetto elenco (con periodicità almeno triennale) in relazione all'evoluzione nel tempo delle evidenze scientifiche in campo diagnostico-terapeutico per le malattie metaboliche ereditarie. L'art. 7 del Decreto disciplina, infine, la copertura degli oneri economici e i criteri di riparto dei fondi sui quali è stata successivamente sancita l'intesa in sede di Conferenza Stato Regioni nella seduta del 22 dicembre 2016 che è divenuta pienamente esecutiva a fine giugno 2017 con la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della delibera del CIPE del 3 marzo 2017 che ripartisce tra le Regioni i 25 milioni di euro per l'attuazione dello screening neonatale metabolico allargato (anni 2014-2016). Per una trattazione più ampia di questo punto si rimanda alla consultazione del paragrafo 3.2 Prevenzione della Sezione C.

Il Piano Nazionale Malattie Rare 2013 – 2016 adottato con l'approvazione in sede di Conferenza Stato – Regioni del 16 ottobre 2014 costituisce un tassello fondamentale nella costruzione di una strategia unica, integrata e globale di approccio alle malattie rare, ma deve essere considerato solo un punto di partenza in un processo di azioni urgenti e necessarie che devono essere condivise da tutto il sistema socio-sanitario e applicate per rispondere ai diversi bisogni assistenziali ma anche sociosanitari e sociali delle persone con malattia rara.





Il periodo immediatamente successivo all'approvazione del PNMR e tutto il biennio 2015-2016 è stato molto intenso per le malattie rare sul versante dell'attività parlamentare, oltre che per quanto attiene al dibattito sullo screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie cui si è fatto cenno sopra, anche per la realizzazione dell'indagine conoscitiva sulle malattie rare (deliberata in data 18 marzo 2015) sulla quale per diversi mesi sono stati impegnati gli onorevoli che fanno parte della Commissione XII Affari Sociali della Camera dei Deputati. Il documento conclusivo, frutto anche delle numerose audizioni che hanno coinvolto tutti gli stakeholder di settore, è stato approvato nella seduta della commissione del 28 luglio 2015 e identifica alcune possibili linee di intervento per il futuro che potrebbero trovare la loro appropriata collocazione nel prossimo Piano nazionale Malattie Rare 2017-2020, del quale, tuttavia, non si hanno particolari notizie. Anche sulla base delle evidenze raccolte nelle prime tre edizioni di *MonitoRare*, il nuovo strumento di programmazione dovrebbe mirare a ridurre ulteriormente la variabilità dei servizi offerti ai pazienti, facilitandone l'accessibilità e investendo sulla possibilità di ottenere diagnosi più precoci e precise, a predisporre piani di trattamento sempre più personalizzati e inclusivi degli aspetti socio-professionali, a facilitare l'accesso ai farmaci off-label o prodotti all'estero, anche attraverso il fondo AIFA. Dal punto di vista operativo le conclusioni dell'indagine conoscitiva auspicavano alcuni risultati nel frattempo successivamente raggiunti come la revisione dei LEA, l'aggiornamento dell'elenco delle malattie rare e l'introduzione dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie accanto ad altri ancora lungi dall'essere portati in porto come l'istituzione del Comitato Nazionale, previsto dal PNMR 2013-2016, ma non ancora attivo. Le conclusioni ribadivano anche l'opportunità di coinvolgimento del paziente esperto, la semplificazione dei percorsi di accesso alle cure (ai farmaci in particolare), la selezione dei Centri di riferimento per le malattie rare e la loro partecipazione alle reti europee sulla base di criteri oggettivi e trasparenti, la creazione di reti di consulenza a distanza, l'interoperabilità tra sistemi e flussi informativi e, infine, la semplificazione normativa per favorire la cura delle persone con malattia rara.

La nuova stagione, il cui traguardo non è solo raggiungere gli obiettivi del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, ma ridurne le debolezze e criticità, per renderlo uno strumento sempre più rispondente ai nuovi emergenti bisogni delle persone con malattia rara e dei loro familiari richiede di prestare attenzione a tre piani in particolare:

- la dimensione regionale, per verificare la corretta applicazione delle disposizioni normative anche attraverso il coinvolgimento attivo dei rappresentanti dei pazienti nei gruppi di coordinamento regionale per le malattie rare, non solo dove già istituiti ma anche in quelli di nuova istituzione;
- la dimensione nazionale grazie all'intervenuta revisione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e all'aggiornamento dell'elenco delle malattie rare di cui all'Allegato A del DM n. 279/2001 oltre che per recepire il Regolamento n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano;
- la dimensione internazionale, per essere in grado di rispondere adeguatamente alle nuove sfide lanciate dall'Europa con l'approvazione della 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 e, strettamente collegata a questa, degli European Reference Networks (ERN), ovvero le Reti Europee di Riferimento nonché al recepimento del Regolamento n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano.

Sul primo punto, riferiamo in maniera puntuale nel contributo relativo allo stato di implementazione delle azioni previste dal Piano Nazionale 2013-2016 che è possibile trovare nella Sezione D del rapporto che ben evidenzia i progressi delle reti regionali per le malattie rare.

Sul secondo punto, va positivamente riscontrata l'intervenuta approvazione del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" pubblicato nella

Gazzetta Ufficiale del 18 marzo 2017, che, fra le altre cose, innova i nomenclatori dell'assistenza protesica (art. 17), dispone l'inserimento nei LEA dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie (art. 38 comma 2) e prevede l'aggiornamento dell'elenco delle malattie rare (art. 52 e allegato 7). Le norme finali e transitorie prevedono che le disposizioni di cui all'art. 52 e all'Allegato 7 entrino in vigore dal 180° giorni dalla data di entrata in vigore del DPCM (ovvero dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale): entra tale data (metà settembre 2017) le Regioni e le PPAA sono chiamate ad adeguare i registri regionali delle malattie rare e le reti regionali per le malattie rare con l'individuazione dei relativi presidi. Il DPCM dispone l'introduzione di 110 nuove malattie rare nell'elenco, i cui maggiori oneri sono stimati in 12,3 milioni di euro e la contemporanea eliminazione di alcune patologie dall'elenco (n=6) in quanto non ne rispettano i criteri di definizione, in *primis* quello epidemiologico della rarità<sup>7</sup> (es. Trisomia 21, che ha una prevalenza superiore a 1 caso su 2.000 abitanti della popolazione generale). Dall'elenco continuano ad essere esclusi buona parte dei tumori rari. I principi guida che hanno orientato il lavoro di revisione delle patologie inserite nella proposta di decreto, svolto in collaborazione tra il Ministero della Salute, che si è avvalso del supporto dell'ISS, e Tavolo tecnico interregionale malattie rare, sono stati:

- la rarità,
- l'appropriatezza.
- la correttezza e chiarezza nella definizione delle malattie,
- la dinamicità dell'elenco,
- l'equità.

La struttura dell'elenco di cui all'Allegato 7 del citato DPCM sui nuovi LEA è di particolare interesse. Il nuovo elenco delle malattie rare esentate dalla partecipazione al costo è, infatti, organizzato ad albero su 3 livelli:

- i macro-gruppi di malattie (es. malattie infettive e parassitarie, tumori, malattie delle ghiandole endocrine, ...)
- i sotto-gruppi (es. per le malattie del metabolismo:

difetti congeniti del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi; difetti congeniti del metabolismo del ciclo dell'urea e iperammoniemie ereditarie; difetti congeniti del metabolismo e del trasporto dei carboidrati escluso diabete mellito, etc. etc.)

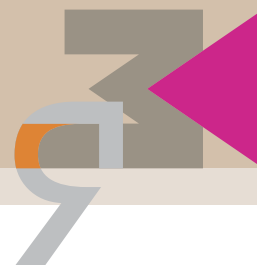
- alcuni esempi di malattie afferente ai gruppi

I sottogruppi sono quindi riportati non in termini esaustivi ma esemplificativi. Essi sono comunque potenzialmente collegabili alla classificazione Orphanet. L'esplosione delle entità comprese nei sotto-gruppi porterà all'inclusione di un numero di malattie rare tale da avvicinare sempre più l'elenco delle patologie presenti nell'elenco delle entità della classificazione Orphanet, pur rimandando distinta la finalità dei due elenchi, l'uno collegato a diritti esigibili, l'altro a scopi nosologici.

Per quanto riguarda il livello europeo, giova ricordare che il ruolo dello Stato membro rispetto agli ERN è quello di fornire una dichiarazione scritta di approvazione (endorsement) per il prestatore di assistenza sanitaria, attestante che la sua partecipazione ad una costituenda rete di riferimento europea (ERN) è conforme ai criteri definiti a livello europeo come pre-requisito per la partecipazione alle reti ERN. Per poter adempiere a tale compito di Ministero della Salute ha istituito, come previsto dall'art. 13 comma 2 del Decreto legislativo n. 38 del 4 marzo 2014, l'Organismo Nazionale di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo delle reti di riferimento europee "ERN", con il compito di definire le modalità di partecipazione dei Centri italiani alle ERN<sup>8</sup>. Un fondamentale impulso all'attività di tale organismo è venuto dalla Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome che in data 20 ottobre 2015 ha approvato il documento recante "Proposta operativa per la partecipazione alle reti europee di eccellenza (ERN) delle reti regionali di assistenza per malati rari" per stimolare l'adozione di provvedimenti atti a consentire agli ospedali italiani di non perdere questa importante opportunità. La stessa proposta, supportata dalle associazioni d'utenza italiane e dalla loro rappresentanza presso la Comunità Europea, è stata anche approvata dall'assemblea del Consiglio Superiore di Sanità (CSS) e presentata come

<sup>7</sup> Gli altri sono i criteri individuati dal Decreto Legislativo n. 124/1998 in materia di esenzione che comprendono la gravità clinica, il grado di invalidità e l'onerosità della quota di partecipazione derivante dal costo dell'intervento assistenziale

<sup>8</sup> L'organismo ha una durata di 36 mesi dalla data di insediamento, salvo proroghe.



**Tabella riassuntiva dei principali provvedimenti a livello nazionale e comunitario**

Anno	ITALIA	EUROPA
1999		Decisione 1295/1999/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 29 aprile 1999 "Programma di azione comunitaria per le malattie rare"
1998	Piano Sanitario Nazionale 1998-2000	
2000		Regolamento n. 141/2000/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani
2001	Decreto del Ministro della Sanità del 18 maggio 2001, n. 279	
2002	Accordo Conferenza Stato Regioni del 11 luglio 2002 (rep. 1485)	
2006	Piano Sanitario Nazionale 2006-2008	
2007	Accordo Conferenza Stato Regioni del 10 maggio 2007(rep. 103)	
2008	Decreto Ministero della Salute del 15 aprile 2008	Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato Economico e Sociale Europeo e al Comitato Delle Regioni "Le malattie rare: una sfida per l'Europa"
2009		Raccomandazione del Consiglio del 8 Giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02)
2010	Accordo Conferenza Stato Regioni del 8 luglio 2010 (rep. 76)	
2011		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
2013	Legge 147 del 27 dicembre 2013 "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di stabilità 2014)", Articolo 1, Comma 229)	
2014	Decreto legislativo n. 38 del 04 marzo 2014 "Attuazione della direttiva 2011/24/UE concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera, nonché della direttiva 2012/52/UE, comportante misure destinate ad agevolare il riconoscimento delle ricette mediche emesse in un altro stato membro" Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, adottato con Accordo Conferenza Stato Regioni del 16 ottobre 2014 (rep. 140) Legge 190 del 23 dicembre 2014 "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di stabilità 2015)", Articolo 1, Comma 167	Decisione delegata della Commissione del 10.3.2014 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 Decisione di esecuzione della Commissione del 10.3.2014 che stabilisce criteri per l'istituzione e la valutazione delle reti di riferimento europee e dei loro membri e per agevolare lo scambio di informazioni e competenze in relazione all'istituzione e alla valutazione di tali reti Regolamento n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano
2015	Accordo Conferenza Stato Regioni del 22 gennaio 2015 (rep. 4) sulla teleconsulenza ai fini di potenziare il funzionamento delle reti regionali per i malati rari	
2016	Legge n. 167 del 19 agosto 2016 "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie" Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016 "Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie"	
2017	Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502"	



proposta tecnica del CSS al Ministro della Salute. In sintesi la proposta prevedeva, fermo restando la necessità di rispettare i requisiti qualitativi e quantitativi richiesti dalla Commissione Europea, la costituzione di un consorzio per ciascuna ERN, costituito attraverso un apposito statuto, a cui far partecipare gli ospedali selezionati sulla base di determinati criteri per ciascun gruppo (in particolare, la casistica di utenza seguita), il Ministero della Salute, le Regioni e PPAA., i rappresentanti delle Associazioni di utenza). Questa ipotesi, per la cui descrizione più puntuale si rimanda all'edizione precedente del rapporto, non ha ad ora avuto seguito: i gli ospedali italiani hanno poi autonomamente partecipato alla Reti di riferimento europeo come singoli HCP. Per prendere visione dello stato dell'arte della partecipazione degli HCP italiani alle ERN si rimanda al par. 3.1 della Sezione C).

- Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD), “Raccomandazioni sui test genetici transfrontalieri delle malattie rare nell’Unione Europea”, 19 novembre 2015
- Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD), “Raccomandazioni per sostenere l’integrazione delle malattie rare nelle politiche e nei servizi sociali”, Aprile 2016

EUCERD/ECGERD Principali provvedimenti nel periodo 2012-2016

- EUCERD “Raccomandazioni sui criteri di qualità per i centri di competenza per le malattie rare nei Paesi membri”, 24 ottobre 2011
- EUCERD “Raccomandazione del Comitato di Esperti dell’Unione Europea sulle Malattie Rare sul miglioramento delle decisioni informate basate sul Valore Clinico Aggiunto dei Farmaci Orfani (CAVOMP)”, Settembre 2012
- EUCERD “Raccomandazioni sulle reti europee di riferimento per le malattie rare”, 31 gennaio 2013
- EUCERD “Raccomandazioni chiave sulla raccolta e registrazione di dati relativi ai paziente con malattia rara”, 5 giugno 2013
- EUCERD “Raccomandazioni sugli indicatori chiave per i piani/le strategie nazionali sulle malattie rare”, 6 giugno 2013
- Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD) “Raccomandazione sulle modalità di miglioramento delle codifica delle malattie rare nei sistemi informativi sanitari”, adottata al terzo meeting del Gruppo di Esperti sulle malattie rare della Commissione, 12-13 novembre 2014
- Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD), “Reti Europee di riferimento sulle malattie rare: addendum alla Raccomandazioni EUCERD del gennaio 2013”, 10 giugno 2015



## 3. Le persone con malattia rara in Italia

**Romano Astolfo**  
Sinodè

**Stefania Porchia**  
Sinodè

### 3.1 Il contesto

Giunti alla terza edizione del rapporto *MonitoRare*, che contiene moltissime informazioni su presidi/centri per le malattie rare, screening, sperimentazioni cliniche e farmaci, anche in un'ottica di confronto con altri Paesi grazie ad indicatori di varia natura, non è ancora facilmente disponibile il numero di malati rari presenti oggi in Italia, sebbene vada dato atto del fatto che l'Italia sia uno dei pochi Paesi ad avere introdotto (e da tempo) un sistema di sorveglianza sulle malattie rare. Parliamo del numero di pazienti presenti nei registri regionali delle malattie rare che può costituire una buona stima delle persone con malattia rara in Italia, quantomeno in relazione alle patologie classificate nel Decreto Ministeriale n. 279/2001. Anche disponendo di questa grandezza sarebbe comunque una stima per difetto di tutte le persone con malattia rara presenti in Italia ma comunque una importante indicazione per qualsiasi politica sanitaria evidence based.

Il DM ministeriale suddetto, coerentemente con l'architettura istituzionale del SSN, istituiva i registri regionali delle malattie rare (RRMR, primo livello di raccolta e sistematizzazione delle informazioni relative alle persone con malattia rara) e il registro nazionale (RNMR, secondo livello alimentato periodicamente dai RRMR con un dataset minimo di dati condiviso). Come già specificato nei due precedenti rapporti, ormai tutte le regioni italiane si sono attrezzate con un registro regionale delle malattie rare, con modelli e strumenti a volte molto diversi tra di loro che rendono non sempre immediatamente confrontabili i dati presenti nei diversi RRMR. I motivi di queste differenze

sono molteplici e sono stati oggetto negli ultimi anni prima dell'Accordo Conferenza Stato Regioni del 10 maggio 2007 e poi di un grossissimo sforzo di omogeneizzazione grazie al lavoro dei Coordinamenti regionali e del Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare che ha prodotto nel 2011 e nel 2013 dei documenti tecnici contenenti proposte operative utili per migliorare la raccolta e validazione dei dati. In particolare, si sono create delle reti di regioni che, attraverso il registro, riescono a supportare i processi assistenziali, a scambiare informazioni sulle persone con malattia rara tra i diversi nodi della rete assistenziale, creando la necessaria base di informazione condivisa per una assistenza che integra il luogo di cura specialistico (centro/presidio) e quello di vita della persona. Si sono quindi aggiunti importantissimi elementi in grado di garantire una diagnosi, una presa in carico e una cura sempre più efficace ed efficiente (sistema informativo condiviso, con diversi gradi di implementazione, tra le seguenti Regioni: Veneto, PA di Trento e PA di Bolzano, Emilia-Romagna, Liguria, Campania, Puglia, Sardegna, Umbria). Alcune di queste regioni (es. Emilia Romagna) pubblica annualmente sul proprio sito ufficiale un report facilmente accessibile sul numero e la tipologia di persone con malattia rara presenti nel RRMR mentre altre regioni forniscono i dati a richiesta. Altre regioni hanno, invece, utilizzato il registro delle malattie rare non tanto come strumento di presa in carico ma come elemento di censimento delle persone con malattia rara che, in una logica di accountability, viene annualmente o addirittura in tempo reale aggiornato e pubblicato fornendo il numero e il tipo di malati rari presi in carico in modo che queste informazioni possano essere disponibili a tutti i soggetti interessati es. (Lombardia, Toscana). Altre ancora hanno definito dei propri strumenti collegati alle modalità organizzative che ci si è dati in regione sul settore delle malattie rare senza, però, collegare i registri alla presa in carico e senza rendere disponibile il lavoro svolto ai malati, ai professionisti sanitari e ai cittadini in generale.

Per quanto riguarda il livello nazionale e quindi i dati del RNMR gestito dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, nel secondo rapporto *MonitoRare* pubblicato a luglio 2016 avevamo scritto:

*“... in quest'ultimo anno si è sviluppato anche a livello italiano, il lavoro di individuazione dei centri di*

competenza candidati ad entrare negli European Reference Network, la cui prima call si è chiusa nello scorso mese di giugno. Al fine di individuare i centri sulla base dell'effettiva esperienza nelle diverse patologie si è convenuto, in accordo con il Ministero della Salute, che il numero di pazienti seguiti fosse il principale indicatore di riferimento e pertanto le regioni hanno proceduto ad aggiornare al 31.12.2014 i dati inviati al Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità e relativi al numero di persone con malattia rara presenti nel territorio regionale e afferenti ai diversi centri accreditati per le

malattie rare. Questo percorso si è ormai concluso e a breve, come anticipato, dopo la necessaria validazione da parte dei soggetti interessati, dovrebbero essere resi pubblici dal CNMR-ISS i dati raccolti attraverso la pubblicazione di una versione aggiornata dei precedenti rapporti. Ad oggi (luglio 2016) i dati in questione non sono ancora stati pubblicati in tutti i siti regionali.”

A maggio 2017 sono stati pubblicati dall'Istituto Superiore di Sanità i dati ricevuti dalle regioni riferiti al 31.12.2014<sup>9</sup> che aggiornano il precedente quadro contenente l'analisi dei dati 2001-2012<sup>10</sup>. Da questa pub-

#### **Numerosità dei record del database nazionale e dei suoi subset nell'RNMR\***

Regioni di invio dei dataset	Record			
	dataset regionali	dataset regionali presenti nel database nazionale	subset 1	subset 2
Abruzzo	1307	1305	1254	103
Basilicata	614	614	609	24
Calabria	2830	2830	2805	128
Campania	10385	10382	10070	538
Emilia-Romagna	17746	17761	17268	465
Friuli Venezia Giulia	2283	2283	2283	**
Lazio	26713	26663	25263	852
Liguria	4911	4909	4627	212
Lombardia	26285	26282	25218	874
Marche	5230	5212	5105	246
Molise	533	531	528	7
Pa Bolzano	2596	2596	2572	39
Pa Trento	670	670	664	11
Piemonte	18090	18087	17995	555
Puglia	7549	7539	7335	208
Sardegna	4257	4252	4208	86
Sicilia	7802	7797	7628	237
Toscana	25695	25695	25576	1269
Umbria	1708	1708	1657	36
Valle D'aosta	93	93	92	6
Veneto	28283	28283	27865	711
Totale	195598	195492	190622	6607

\* Il Database nazionale risulta dall'esclusione dei duplicati con stesso CF, patologia e Presidio risultanti dopo aver riunito in un unico file tutti i dataset regionali. Il subset 1 è ottenuto escludendo i duplicati con stesso CF e stessa patologia dal database nazionale. Il subset 2 è costituito dai record del subset 1 che presentano stesso CF.

\*\* Il Friuli Venezia Giulia non fornisce al Registro Nazionale Malattie Rare i codici fiscali per i casi segnalati, pertanto questa analisi non evidenzia duplicati che coinvolgono le segnalazioni da questa Regione.



blicazione emergono interessanti elementi riferiti ai registri regionali delle malattie rare con il valore aggiunto del disporre di una lettura nazionale. La tabella precedente, tratta dall'ultimo rapporto appena menzionato, riporta la numerosità dei data-set regionali (sprue celiaca esclusa) mettendo in evidenza i record doppi sia tra le regioni che all'interno della stessa regione. Come indicato nella pubblicazione dell'ISS, "da questa tabella si può notare che il database nazionale è costituito da 195.492 record. Il subset 1 è costituito da 190.622 record e pertanto sono stati eliminati 4.870 record duplicati di tipo 2 presenti nel Database nazionale (CF e patologia uguali e diverso Presidio di segnalazione). Infine, il subset 2 è costituito da 6.607 record del subset 1 che hanno lo stesso CF (questi record hanno necessariamente diagnosi diverse), relativi a 3.273 casi."

Per disporre di un dato più aggiornato sul numero di

persone con malattia rara è stato quindi necessario operare un ulteriore lavoro di rilevazione presso i siti regionali o direttamente presso i RRMR.

### 3.2 Le persone con malattia rara nei registri regionali delle malattie rare

Il lavoro di ricostruzione del numero di persone con malattia rara presenti nei registri regionali è stato realizzato innanzitutto attraverso l'analisi dei documenti presenti nei siti regionali anche per verificare l'accessibilità di queste informazioni per i pazienti e le loro organizzazioni di riferimento. Con questa modalità si è riscontrata la presenza in internet di informazioni aggiornate e validate relativamente alle seguenti re-

**Figura 1: Numero di persone con malattia rara di cui al DM n. 279/2001 (esclusa la celiachia) inserite nel Registro Regionale delle Malattie Rare residenti in Regione e fuori Regione in carico a Presidi/Centri accreditati dalla Regione**

Regione/ Provincia Autonoma	Data di riferimento	N. persone con MR residenti in regione	Popolazione residente al 1° gennaio 2017 (demo - istat)	Prevalenza (calcolata sul to- tale dei residenti in regione)	N. persone con MR residenti fuori regione	Tasso di attrazione (casi fuori regione/su totale casi)
Lombardia	31/12/2015	24.904	10.019.166	0,25%	4.817	16,2%
PA Bolzano	31/12/2016	2.591	524.256	0,49%	563	17,9%
PA Trento	31/12/2016	1.058	538.604	0,20%	125	10,6%
Veneto	31/12/2016	30.729	4.907.529	0,63%	5.835	16,0%
Liguria	31/12/2016	5.748	1.565.307	0,37%	2.348	29,0%
Emilia-Romagna <sup>11</sup>	Marzo 17	20.701	4.448.841	0,47%	4.267	17,1%
Lazio	31/12/2015	19.404	5.898.124	0,33%	7.601	28,1%
Campania <sup>12</sup>	16/07/2015	12.093	5.839.084	0,21%	n.d.	n.d.
Puglia <sup>13</sup>	31/05/2016	10.171	4.063.888	0,25%	1.218	10,7%
Sardegna	31/12/2016	5.032	1.653.135	0,30%	21	0,4%
<b>TOTALE</b>		<b>160.584</b>	<b>43.200.371</b>	<b>0,37%</b>	<b>40.957</b>	<b>25,5%</b>

<sup>9</sup> Taruscio D., Rocchetti A., Torrerri P., Ferrari G., Kodra Y., Salerno P., Vittozzi L., "Il Registro Nazionale Malattie Rare nel contesto nazionale e internazionale. 3° Rapporto (dati al 31 dicembre 2014)" 2017, (Rapporti ISTISAN I7/8)

<sup>10</sup> Kodra Y, Ferrari G, Salerno P, Rocchetti A, Taruscio D. Il Registro nazionale e i Registri Regionali e Interregionali delle malattie rare. Rapporto 2001-2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN I5/I6).

<sup>11</sup> Regione Emilia-Romagna, Il Registro regionale per le malattie rare dell'Emilia-Romagna - Analisi dei dati di attività 2007-2016 e confronto con altri flussi informativi - Ottava Edizione, Marzo 2017

<sup>12</sup> Dal materiale pubblicato non è chiaro se il valore indicato si riferisca a tutte le persone con malattia rara in carico ai presidi/centri della regione o solo alle persone residenti in Campania.

<sup>13</sup> Coordinamento Regionale Malattie Rare, "Malattie Rare in Puglia" Analisi dei dati al 31/05/2016

gioni: Lombardia, Liguria, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Campania e Puglia. Si ritiene che questo sia un valore aggiunto importante per queste regioni che condividono in maniera chiara, trasparente e facilmente accessibile delle informazioni che, pur ad un livello macro, possono essere importanti anche per i diversi stakeholder per capire il fenomeno e per orientare delle scelte a qualsiasi livello organizzativo. Ci si augura, perciò, che questa strada di trasparenza e di accountability venga in futuro percorsa da tutte le regioni italiane in modo da fornire anche ai pazienti la possibilità di disporre di dati epidemiologici sulla propria area territoriale e, in futuro, sulle diverse macro-tipologie di patologie. Premesso questo, va comunque esplicitata la positiva collaborazione fornita dai Centri di Coordinamento Regionali per le malattie rare nel mettere a disposizione su richiesta di UNIAMO F.I.M.R. Onlus i dati in questione, grazie anche al positivo rapporto di collaborazione con il Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare della Conferenza delle Regioni. L'integrazione dei due percorsi di raccolta delle informazioni ha permesso di desumere la situazione indicata in Figura 1.

Oltre ai dati raccolti e presentati in tabella, che si ritengono abbastanza omogenei da poter essere sommati, è disponibile on line anche il dato della regione Toscana<sup>13bis</sup> che viene aggiornato in tempo reale. Non è stato possibile utilizzare questo dato assieme agli altri in quanto la Regione Toscana registra non solo le patologie previste dal DM n. 279/2001 ma anche altre patologie rare non incluse nel predetto elenco. I dati recuperati per la Regione Toscana relativi al 9 luglio 2017 riportavano 28.153 persone con malattia rara (inclusa anche la sprue celiaca) in carico ai centri della Toscana e residenti in regione, pari allo 0,75% della popolazione residente al 1° gennaio 2017, con una prevalenza più elevata rispetto alle altre regioni. Sempre sul sito alla stessa data si indicava in 14.162 le persone con malattia rara seguite dai centri toscani ma residenti fuori regione e quindi con un tasso di attrazione pari al 33,5%, anche questo maggiore delle altre regioni per gli stessi motivi di cui sopra.

Sono quindi disponibili, sufficientemente aggiornati e validati, i dati relativi a 10 Regioni/Province Autonome che, con una popolazione residente complessiva di quasi 39 milioni di abitanti<sup>14</sup>, rappresentano il 71,3% della popolazione totale nazionale: si tratta quindi di una buona rappresentazione della realtà italiana.

A partire dal numero assoluto di persone con malattia rara registrato nei presidi/centri accreditati di una regione e ivi residenti e dalla popolazione residente è possibile calcolare la prevalenza di malati rari. Si tratta ovviamente di una sottostima del numero totale perché:

- 1) non vengono considerate le persone con malattia rara residenti nella regione ma in carico in presidi/centri fuori regione;
- 2) vengono considerate le sole persone con malattia rara contemplata nell'elenco di malattie rare approvate con il DM n. 279/ 2001 che sappiamo essere già superato dall'approvazione del nuovo elenco di cui all'Allegato 7 del DPCM del 12 gennaio 2017 di aggiornamento dei LEA;
- 3) vengono considerate le persone con malattia rara inserire nei RRMR la cui copertura non è detto che sia esaustiva.

Questi elementi fanno sì che il tasso di prevalenza calcolato rapportando il numero di persone con malattia rara residenti in regione e seguiti da presidi/centri della regione alla popolazione residente abbia ancora una notevole variabilità da regione a regione tanto che si passa dallo 0,21% della Campania allo 0,63% del Veneto cioè il triplo: questa variabilità si traduce con un indice medio complessivo di prevalenza pari a 0,34% (nella prima edizione di Monitorare, l'analogo valore era pari a 0,30 sulla base dei dati disponibili per una popolazione di 38,7 milioni di abitanti). Alcune di queste differenze derivano dalle modalità utilizzate per alimentare il RRMR, altre sono, invece, attribuibili alla ancora non completa copertura delle persone con malattia rara seguite dai presidi/centri regionali. Ad esempio, il valore relativamente basso della Regione Lombardia è dovuto probabilmente ad un progressivo popolamento del RRMR da parte dei presidi/centri accreditati, ancora lungi dal completarsi. Proprio per

<sup>13bis</sup> Il RRMR della Toscana comprende anche persone con malattie rare non incluse nel DM n. 279/2001 e le persone celiache

<sup>14</sup> Dati al primo gennaio 2017 ricavati dal sito ISTAT <http://demo.istat.it/>



questo motivo, per avere una panoramica più completa di tutte le persone con malattia rara residenti nel proprio territorio la Regione Lombardia esegue ogni anno anche un lavoro di *data-linkage* con i dati amministrativi sulle esenzioni per patologie rare. Da questo interessante lavoro<sup>15</sup> emerge che altre 35.860 persone residenti in Lombardia, oltre a quelle presenti nel RRMR, hanno l'esenzione per una delle patologie presenti nel DM n. 279/2001. Questo porta ad avere una prevalenza complessiva, considerando le due fonti di dati pari allo 0,58%, un dato molto più vicino a quanto registrato in due situazioni abbastanza consolidate come la Regione Veneto e la PA di Bolzano. Il contenuto tasso di prevalenza di altre regioni come Campania, Puglia e Sardegna è, invece, sicuramente determinato dall'ancora relativamente recente introduzione del RRMR, per il quale è stato stipulato un accordo con la Regione Veneto: si tratta quindi di un sistema che deve ancora andare a regime (come confermano anche i dati della Puglia riportati in Figura 2). Confrontando gli ultimi valori disponibili con quelli contenuti nella prima edizione di *MonitoRare* (vd. Figura 2) si può notare come i dati non siano ancora stabili ma in poco tempo abbiano fatto registrare un notevole aumento non ascrivibile tanto ad un incremento del numero di persone con malattia rara quanto alla "messa a sistema" dei registri, ovvero alla migliorata

capacità dei diversi presidi/centri di intercettare le situazioni, registrarle e quindi averne traccia.

Come si può notare dalla Figura 2, negli intervalli di tempo considerati, che nella maggior parte dei casi sono pari a 12 mesi ma in altri sono più lunghi come per la Regione Emilia Romagna per la quale il periodo fra i due momenti di rilevazione è superiore ai 2 anni, in tutte le regioni (a parte la Regione Lazio) c'è stato un notevole incremento del numero di persone con malattia rara presenti nei RRMR non giustificabile dall'insorgenza di nuovi casi ma sicuramente dal fatto che molti RRMR devono ancora andare pienamente a regime. Questo ci fa supporre che stiamo andando sempre più verso un buon utilizzo dei RRMR e quindi, al di là delle informazioni di carattere epidemiologico, nella capacità del sistema sanitario di intercettare e farsi carico delle persone con malattia rara.

Un'altra interessante informazione che si può trarre dai dati dei RRMR è il tasso di attrazione, calcolato come rapporto tra le persone con malattia rara in carico ad un presidio/centro della regione ma residenti fuori regione e il totale delle persone con malattia rara presenti nel RRMR (somma tra residenti e non residenti). Anche su questo elemento ci sono ancora molte differenze che, però, in questo caso possono

**Figura 2. Numero di persone con malattia rara inserite nel Registro Regionale delle Malattie Rare e residenti in Regione in carico a Presidi/Centri accreditati dalla Regione: il confronto con i dati del primo rapporto *MonitoRare*.**

Regione	Dati pubblicati nel primo rapporto ( <i>MonitoRare</i> 2015)		Ultimi dati disponibili ( <i>MonitoRare</i> 2017)		Variazione ( <i>MonitoRare</i> 2017 - <i>MonitoRare</i> 2015)	
	Data di riferimento	N. persone con MR residenti in regione	Data di riferimento	N. persone con MR residenti in regione	Valore Assoluto	Valore Percentuale
Lombardia	31/12/2014	21.429	31/12/2015	24.904	3.475	16,2%
Veneto	30/06/2015	26.909	31/12/2016	30.729	3.820	14,2%
Liguria	30/06/2015	4.503	31/12/2016	5.748	1.245	27,6%
Emilia-Romagna	31/12/2014	15.003	Marzo 17	20.701	5.698	38,0%
Lazio	31/12/2014	20.117	31/12/2015	19.404	-713	-3,5%
Puglia	14/05/2015	9.145	31/05/2016	10.171	1.026	11,2%

<sup>15</sup> Centro di Coordinamento Istituto Di Ricerche Farmacologiche Mario Negri Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, Registro Lombardo Malattie Rare (ReLMaR), Rapporto al 31 dicembre 2015

anche essere considerate lo specchio di quanto le regioni siano “attraenti” per i pazienti. Si nota infatti che quasi un terzo (29%) delle persone con malattia rara seguite da presidi/centri della Liguria provengono da fuori regione e il 28% di quelli del Lazio. In tutte le regioni considerate (a parte la Sardegna per ovvie ragioni) si registra un tasso di attrazione superiore al 10%: considerando complessivamente i dati a nostra disposizione, si registra che un malato su 5 (20%) è seguito da presidi/centri fuori della propria regione di residenza. Gran parte delle regioni di cui sono disponibili i dati sono quelle in cui, per la propria storia, sono presenti i maggiori centri di riferimento per le persone con malattia rara e quindi questo è un dato che si può spiegare per la tipologia di malattie seguite che necessitano di alta specializzazione. D'altra parte, interpretando i desideri delle persone con malattia rara, ci si domanda se un obiettivo che ci si potrebbe porre come sistema sanitario è di diminuire questa percentuale in modo che i malati e le loro famiglie non siano costretti a lunghi e costosi spostamenti che incidono sulla qualità della vita dei malati e delle famiglie e anche sulla loro disponibilità economica.

L'altra faccia della medaglia del tasso di attrazione è il tasso di fuga, calcolato come rapporto tra il sottogruppo di persone con malattia rara seguite al di fuori della propria regione di residenza e il totale di tutte le persone con malattia rara residenti nella regione considerata. Rispetto a questo valore non si è riusciti a rilevare l'informazione in tutte le regioni rispetto alle quali erano disponibili gli altri dati ma, per avere una idea della variabilità si può riportare il tasso di fuga complessivo fornito dalla regione Veneto pari al 2,1% mentre quello riportato dalla regione Puglia<sup>15bis</sup> risulta essere di gran lunga superiore: il 44% degli adulti e il 36% dei bambini. E' evidente che questa forbice fotografa una realtà territoriale molto diversa che incide senza dubbio sulla qualità della vita delle persone con malattia rara e delle loro famiglie.

### 3.3 Le persone con malattia rara in Italia: un tentativo di stima

Con i dati a disposizione che, come detto, coprono oltre il 64% della popolazione italiana, è interessante, come esercizio teorico, provare a stimare il numero complessivo di persone con malattia rara, come già fatto nella prima edizione di *MonitoRare* nella quale, limitando l'analisi alle sole malattie inserite nel DM n. 279/2001, erano state stimate dalle 300.000 alle 330.000 persone con malattia rara in Italia<sup>16</sup>.

Con i dati a nostra disposizione attualmente possiamo provare a ricalcolare il numero totale utilizzando due distinti scenari di riferimento:

- il primo, cd. “scenario prudenziale” utilizza come parametro di calcolo sull'intera popolazione la prevalenza complessiva calcolata con i dati disponibili dai RRMR;
- il secondo cd. “scenario consolidato” utilizza come parametro di calcolo sull'intera popolazione la media ponderata in base alla popolazione residente del tasso di prevalenza di 3 situazioni comparabili e maggiormente consolidate: Regione Veneto, Regione Lombardia (utilizzando il dato corretto del RRMR integrato con il data-linkage dei dati amministrativi delle esenzini) e la PA di Bolzano.

Il dato relativo alla stima delle persone con malattia rara in Italia è stato calcolato applicando la prevalenza indicata in Figura 1 (ovvero 0,34%) alla popolazione totale italiana e poi aumentando il valore ottenuto del 20% che è il tasso di attrazione complessivo (che ricordiamo corrisponde alla percentuale di persone con malattia rara proveniente da fuori regione seguiti nei presidi/centri della regione) ottenuto con i dati più recenti disponibili. I dati relativi a questi due scenari sono rappresentati nella Figura 3.

Figura 3 Stima del numero complessivo di persone con malattia rara di cui al DM n. 279/2001 (celiachia esclusa) in Italia secondo due diversi scenari di riferimento

Scenario	Tasso di prevalenza	Stima persone con malattia rara in Italia
Scenario prudenziale	0,34%	245.425
Scenario consolidato	0,59%	430.246

<sup>15bis</sup> <https://www.sanita.puglia.it/ricerca-centri-malattie-rare-per-nome>

<sup>16</sup> Secondo l'elenco delle malattie rare di cui al DM n. 279 del 2001, esclusa la Celiachia



Con la progressiva “messa a regime” dei RRMR, si affina la capacità di intercettare nei sistemi di sorveglianza le persone con malattia rara e sale anche la stima sul loro reale numero complessivo che, potrebbe arrivare a 430.000 unità anche considerando le sole patologie inserite nella lista del DM n. 279/2001 (ad esclusione della sprue celiaca).

Da ultimo è utile ricordare quanto scritto nella premessa del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 dove si afferma che “Si può stimare che la prevalenza dei malati rari complessivamente considerati sia dal 50 al 100% superiore a quella stimata per il solo elenco del DM n. 279/2001, cioè da 7,5 a 10 per 1000 residenti.” Applicando la formula in questione ai dati della Figura 3, con la stessa modalità di stima già utilizzata nella prima edizione di MonitoRare e quindi applicando all'estremo inferiore del range definito precedentemente la stima minima e all'estremo superiore la stima massima, arriviamo a dire con una buona approssimazione che il numero complessivo di tutte le persone

con malattia rara in Italia può ragionevolmente collocarsi nell'intervallo compreso tra 370.000 e 860.000 persone con una prevalenza tra lo 0,61% e l'1,45%. Sono sicuramente numeri importanti ma, purtroppo, ancora poco stabili. Su questo aspetto sarà, inoltre, interessante vedere nel medio-breve termine gli effetti dell'aggiornamento dei LEA e, in particolare, dell'elenco delle malattie rare: come detto in precedenza entro il 180° giorno dalla data di entrata in vigore del decreto regioni e le provincie autonome sono, infatti, chiamate ad adeguare alle nuove disposizioni normative anche i RRMR. Un altro, fondamentale, contributo per riuscire a rendere meno sfocata la “fotografia” del fenomeno.

Non resta che augurarsi che questo esercizio, per ora ancora teorico, possa nel tempo diventare un elemento sempre più certo, disponibile, aggiornato che possa guidare la programmazione sanitaria in tutta Italia offrendo anche una base certa rispetto alla quale definire obiettivi chiari e verificabili.



## 4. La metodologia di lavoro del terzo rapporto

**Romano Astolfo**  
Sinodè

**Stefania Porchia**  
Sinodè

Fin dalla positiva esperienza del primo rapporto sulla condizione della persona con malattia rara in Italia, presentato il 23 luglio 2015 a Roma a Palazzo Montecitorio nella sala della Regina, l'intento del rapporto è quello di offrire a tutti i portatori di interesse del settore delle malattie rare un appuntamento annuale nel quale operare una fotografia del sistema nazionale e dei diversi sistemi regionali per l'assistenza alle persone con malattia rara contestualizzate nel più generale quadro internazionale. Il valore aggiunto derivante dall'essere promosso e realizzato dalla Federazione che a livello nazionale rappresenta le associazioni di utenza del settore delle malattie rare evidenzia il ruolo fondamentale che il paziente riveste nel sistema nel quale si pone come interlocutore centrale e nel quale, a sua volta, necessita di informazioni valide e attendibili per poter comprenderne pienamente i meccanismi di funzionamento ed esercitare un ruolo attivo sia in fase programmatica che valutativa.

Per raggiungere questo importante obiettivo è essenziale, da un lato, poter disporre per i vari contesti considerati di elementi oggettivi sui quali fondare le proprie considerazioni (e abbiamo visto sopra come questo sia difficile a cominciare dalla stessa quantificazione del numero di persone con malattia rara), dall'altro lato di avere dei termini di confronto (temporali, territoriali o di letteratura) che ci permettano di formulare delle riflessioni a partire dai dati rilevati. Senza dimenticare che tutti questi elementi sono fortemente determinati e orientati dagli inter-

venti normativi che negli anni hanno concorso a disciplinare gli assetti istituzionali e organizzativi del settore delle malattie rare, che sono stati brevemente richiamati nel capitolo 2 di questa sezione.

I materiali che seguono, possono essere divisi in tre macro-sezioni in funzione del contesto di riferimento. Come già avvenuto in occasione della prima edizione del rapporto si è operata un confronto fra la situazione italiana e il più generale contesto europeo (Sezione B) utilizzando gli indicatori definiti dalla "Raccomandazione EUCERD sugli indicatori chiave per i Piani/le Strategie Nazionali per le Malattie Rare" del 6 giugno 2013<sup>17</sup>.

La Sezione C), alla quale è dedicata la parte più ampia di questo rapporto, offre, invece, una focalizzazione più specifica sul contesto nazionale e regionale che è stato disaggregato in tre macro-filoni di analisi, a loro volta disaggregabili in più aree di intervento:

- ▶ La responsabilità sociale
  - Associazioni/Empowerment
  - Informazione
  - Formazione
- ▶ La ricerca
  - Ricerca e sperimentazioni cliniche
  - Registri
  - Bio-banche
- ▶ L'assistenza
  - Rete per le malattie rare e centri di competenza
  - Prevenzione (screening)
  - PDTA
  - Farmaci

Proseguendo nel percorso avviato nelle precedenti edizioni del rapporto, per ciascuna area di intervento sono stati individuati degli indicatori di riferimento, alcuni dei quali sono stati direttamente desunti dagli indicatori previsti per il monitoraggio del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016; mentre altri sono stati ricavati dall'esperienza maturata da UNIAMO F.I.M.R. onlus in questi anni, in particolare, nell'organizzazione e gestione delle Conferenze Nazionali del

<sup>17</sup> Nella seconda edizione del rapporto questa analisi non era stata sviluppata a questo livello di dettaglio in quanto non essendo più stato aggiornato il rapporto annuale EUCERD sullo stato dell'arte delle attività per le malattie rare in Europa (i cui ultimi dati disponibili erano aggiornati a fine 2013) non era stato possibile desumere da fonte certa e attendibile tutti i valori degli indicatori definiti dalla raccomandazione EUCERD citata.



progetto EUROPLAN del 2010 e del 2013/2014<sup>18</sup>, dalle competenze sviluppate nella partecipazione ai vari gruppi di coordinamento regionale per le malattie rare nei quali la Federazione è coinvolta e, ultimo, ma non meno importante, dalle conoscenze acquisite e dalle relazioni intessute nei numerosi progetti e iniziative sviluppate con i diversi portatori di interesse del settore delle malattie rare (Ministero della Salute, Regioni e Province Autonome, ISS CNMR, Agenas, Federazioni e Società scientifiche dei medici, Fondazione Telethon, TNGB, Farindustria, CARD, Case Farmaceutiche, ... ..). Ciascun paragrafo della Sezione C prevede una breve introduzione sull'oggetto, generalmente sviluppata riprendendo, da un lato le previsioni contenute sul tema nella "Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare" e dall'altro i contenuti del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016. Seguono, se presenti, i principali provvedimenti approvati sull'oggetto nel corso dell'ultimo quinquennio<sup>19</sup> sia a livello europeo (da parte di Commissione, Consiglio, EUCERD ora CEGRD, ...) sia a livello nazionale (da parte di Ministero, Conferenza Unificata, Conferenza Stato-Regioni, ...). A questa prima parte descrittiva del contesto e del tema, segue la presentazione, in forma grafica o tabellare, di alcune evidenze (dati, indicatori) secondo uno schema comune nel quale sono esplicitati:

- l'obiettivo informativo
- la fonte di riferimento
- il periodo di riferimento
- la tipologia dell'informazione: input, processo, output, outcome
- l'area di obiettivo del PNMR di riferimento, ovvero
  1. Rete
  2. Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio
  3. Nomenclatura e codifica
  4. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
  5. Empowerment / Associazioni

6. Ricerca
7. Formazione
8. Informazione
9. Prevenzione
10. Farmaci
11. Sostenibilità economica

Poiché l'azione valutativa si sostanzia di due componenti fondamentali, ovvero la misurazione e il giudizio, a questa prima serie di elementi oggettivi (norme, provvedimenti, raccomandazioni, dati, ...), seguono alcuni commenti di sintesi e di riflessioni sulle principali evidenze rilevate.

Infine, nel box "Approfondimenti" sono riportati, laddove pertinenti, ulteriori elementi inerenti il tema oggetto di discussione: sia in termini di definizioni utilizzate (una sorta di "glossario") che di buone pratiche e/o di esperienze significative che si ritiene opportuno portare all'attenzione del lettore oppure di approfondimenti in termini di analisi specifiche (come nel caso dello studio sulla ricerca nel campo delle malattie rare in età evolutiva di cui al par. 2.1 oppure nel caso dell'analisi dell'impatto della Legge n. 648/1996 sui tempi di accesso ai farmaci per malattie rare di cui al par. 3.4) nonché di specifiche iniziative promosse da UNIAMO F.I.M.R. onlus.

Un ulteriore paragrafo della sezione C) è dedicato alla presentazione della situazione sul versante degli aspetti socio-sanitari, sociali e del lavoro, in quanto, pur non essendo considerati nel Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, rappresentano degli aspetti fondamentali per garantire la qualità della vita delle persone con malattia rara.

I dati presentati sono stati raccolti considerando generalmente come periodo di riferimento:

- a. il quinquennio 2012-2016: il 2012 è, infatti, l'anno in cui la prima bozza di Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 è stata presentata ufficialmente;
- b. la data del 31.12.2016, laddove non erano disponibili dati in serie storica.

È in questa maniera disponibile una sorta di "fotografia" che confronta la situazione iniziale, al momento

<sup>18</sup> La seconda Conferenza Nazionale EUROPLAN è stata realizzata nell'ambito del work-package n. 4, coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, dell'EUCERD Joint Action (2012-2015).

<sup>19</sup> Laddove rilevante sono stati inseriti anche provvedimenti degli anni precedenti, soprattutto nei casi in cui i relativi aspetti attuativi siano stati disciplinati nel quadriennio 2012-2015.

dell'avvio del PNMR, del sistema italiano delle malattie rare che ci auguriamo possa offrire un utile contributo al processo di monitoraggio e valutazione che dovrà necessariamente accompagnare lo sviluppo del Piano che, per la prima volta, viene quest'anno specificatamente approfondito nella Sezione D) del Rapporto nella quale viene sviluppato un'analisi sul grado di attuazione delle attività previste del PNMR 2013-2016 anche come stimolo rispetto alla elaborazione del nuovo Piano Nazionale Malattie Rare, a partire dalla valutazione del Piano 2013-2016.

Il lavoro svolto, grazie alla fondamentale collaborazione di numerose persone in rappresentanza di diversi enti/organizzazioni che qui ringraziamo<sup>20</sup>, pur nell'apprezzabilità del tentativo di sintesi e di organicità reso possibile dalla ricchezza di informazioni comunque disponibili nel nostro Paese relativamente alle malattie rare, soprattutto se consideriamo la realtà di altri Paesi europei, non è tuttavia esente da alcuni limiti, soprattutto per alcune sub-aree territoriali, che riteniamo corretto esplicitare in una logica di miglioramento continuo del proprio operare, anche al fine di migliorare le future edizioni del rapporto:

- la scarsa disponibilità di informazioni sulle malattie rare nei flussi informativi correnti;
- l'impossibilità di recuperare alcune informazioni con il dettaglio di effettivo interesse per problemi di classificazione dei sistemi informativi o di raccolta delle informazioni in essere;
- l'obsolescenza di alcune delle informazioni riportate;
- la carenza di dati sul ritardo diagnostico e l'assenza di dati di outcome relativi alle persone con malattia rara.

Con i limiti di cui sopra, ci auguriamo comunque che la lettura delle pagine che seguono possa aiutare a meglio comprendere la realtà italiana e, a partire da un quadro oggettivo e condiviso, ad individuare i percorsi che possono essere implementati per migliorare la qualità della vita delle persone con malattia rara in Italia.

<sup>20</sup> Gli enti/organizzazioni che hanno collaborato alla stesura del rapporto fornendo dati, indicazioni e suggerimenti sono più diffusamente ricordati nella sezione dei "Ringraziamenti" alla fine del documento.



La situazione italiana  
nel contesto europeo

# b ■ La situazione italiana nel contesto europeo

**Romano Astolfo**

Sinodè

**Paola Bragagnolo**

Sinodè<sup>21</sup>

La “Raccomandazione EUCERD sugli indicatori chiave per i Piani/le Strategie Nazionali per le Malattie Rare” del 6 giugno 2013, ha definito, per la prima volta, un sistema di riferimento per confrontare lo stato dell’arte dei diversi Paesi nel settore delle malattie rare. La raccomandazione fornisce, infatti, un elenco di 21 indicatori la cui finalità è quella di assicurare la possibilità di rilevare, su base annuale, dati e informazioni rilevanti sul processo di pianificazione e di implementazione dei piani/delle strategie nazionali sulle malattie rare nei diversi Paesi Membri. I 21 indicatori coprono, con un diverso grado di dettaglio, tutte le diverse aree della Raccomandazione del Consiglio 2009 come evidenziato in tabella.

Nonostante i limiti metodologici di alcuni degli indicatori proposti (di cui si è riferito nella prima edizione di “MonitoRare” a cui si rimanda), il merito della Raccomandazione EUCERD è molto importante perché orienta alla raccolta di una base comune di informazioni di rilevante valore di cui non solo la Commissione Europea può disporre per verificare l’implementazione della “Raccomandazione del Consiglio Europeo dell’8 giugno 2009 su un’azione nel settore delle malattie rare” ma che anche i singoli Stati Membri possono avere a disposizione sia per verificare dove si posizionano nel confronto con gli altri Paesi sia per elaborare

degli indicatori a livello nazionale, con i necessari adattamenti del caso, per monitorare i propri Piani/Strategie.

Nella prima edizione di “MonitoRare” è stato presentato un quadro sintetico di confronto su scala europea utilizzando sia i prodotti delle Conferenze EUROPLAN II, previste nell’ambito del work-package n° 4 dell’EUCERD Joint Action (2012-2015), che i contenuti del Rapporto EUCERD 2014 (Parte V) nel quale, in forma discorsiva, era stata tratteggiata la situazione (“lo stato dell’arte sulle malattie rare”) di ogni Paese a tutto il 2013 con un particolare approfondimento su quanto specificatamente realizzato nell’ultimo anno di riferimento. Pur trattandosi di informazioni non recentissime, e non sempre disponibili con il dettaglio richiesto dalla Raccomandazione di EUCERD, il materiale raccolto è stato molto utile per farsi un’idea più chiara della (positiva) situazione italiana nel più generale panorama europeo.

Nell’ambito della nuova Joint Action sulle malattie Rare – “RD-Action” (Giugno 2015-Maggio 2018), uno specifico work-package coordinato dal team della prof.ssa Kate Bushby dell’Università di Newcastle (UK) ha il compito di aggiornare lo stato dell’arte sulle malattie rare attraverso la compilazione di un questionario online. La compilazione è a cura e sotto la responsabilità di un Data Contributing Committee in ciascun Paese che è costituito dai rappresentanti presso il Commission Expert group, dal coordinatore di Orphanet per il Paese e dall’Alleanza Nazionale di riferimento delle persone con malattia rara. Nel nostro Paese hanno contribuito con questi ruoli il Prof. Dallapiccola, la

<sup>21</sup> Un particolare ringraziamento a Simona Bellagambi, rappresentante di UNIAMO F.I.M.R. onlus nel Consiglio Direttivo e nel Consiglio delle Alleanze di EURORDIS e Advisor EURORDIS nel progetto EUROPLAN, per la preziosa collaborazione fornita nel recupero di parte delle informazioni considerate in questo capitolo.

<sup>22</sup> Basti qui ricordare che alcune, importanti aree, come l’ambito dello screening neo-natale (es. numero di patologie considerate e percentuale di popolazione coperta) o la presenza di meccanismi per l’assunzione off-label di farmaci, non sono attualmente comprese nell’elenco degli indicatori chiave di EUCERD.

<sup>23</sup> Rodwell C., Aymé S., eds., “2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe”, July 2014



ID	Indicatore	Area/e delle Raccomandazioni al Consiglio (2009)
1	Esistenza di regolamenti , leggi o equivalenti decisioni nazionali ufficiali, che supportano l'attuazione e lo sviluppo di un Piano Nazionale per le malattie rare	1
2	Esistenza di un Comitato di esperti sulle malattie rare	1
3	Rappresentanza ufficiale e permanente dei pazienti nelle fasi di sviluppo, monitoraggio e valutazione del Piano	6
4	Adozione della definizione EU di malattia rara	2
5	Presenza di una politica nazionale per la creazione di Centri di Competenza per le malattie rare	4
6	Numero di Centri di Competenza nazionali e regionali rispondenti alla politica nazionale	4
7	Partecipazione dei Centri di Competenza nazionali e/o regionali alle Reti Europee di riferimento (ERN)	4
8	Il Piano/Strategia supporta lo sviluppo di e la partecipazione a un sistema di informazione sulle malattie rare	2
9	Esistenza di Help Line per le malattie rare	2, 6
10	Presenza di una politica nazionale sullo sviluppo, adattamento e attuazione di linee guida di pratica clinica	2
11	Tipo di classificazione/codifica usato dal sistema sanitario	2
12	Esistenza di una policy nazionale sui registri e la raccolta di dati sulle malattie rare	2, 3
13	Esistenza di programmi e/o progetti di ricerca per le malattie rare	3
14	Partecipazione in iniziative di ricerca europee e internazionali	3
15	Numero di Prodotti Medicinali Orfani (OMP) con l'autorizzazione dell'UE al commercio disponibili nel Paese	5
16	Esistenza di un sistema governativo per l'uso compassionevole dei medicinali	5
17	Esistenza di programmi di supporto all'integrazione dei malati rari nella loro vita quotidiana	6
18	Esistenza di una policy/decisione per assicurare la sostenibilità a lungo termine del Piano/Strategia	7
19	Ammontare dei fondi pubblici allocati al Piano/Strategia	7
20	Fondi pubblici specifici allocati per la ricerca sulle malattie rare	3
21	Fondi pubblici specificatamente allocati per progetti/azioni di ricerca sulle malattie rare per anno dall'inizio del piano	3

prof.ssa Facchin e la dott.ssa Bellagambi per UNIAMO FI.M.R. Onlus. I dati conclusivi non sono stati ancora pubblicati ma, grazie ad EURORDIS, sono stati resi disponibili per questa edizione di "MonitoRare" i primi draft reports che hanno consentito di ricavare gli schemi comparativi riportati nelle tabelle che seguono che considerano la situazione di oltre 20 Paesi rispetto ai 21 indicatori chiave di EUCERD<sup>24</sup>.

Non è questa la sede nella quale discutere nel dettaglio le evidenze relative al più generale contesto europeo: ci limitiamo quindi ad evidenziare alcuni primi, importanti, risultati di questo confronto fra i vari Paesi, per

mettere in evidenza le caratteristiche che, in positivo e in negativo, distinguono il sistema Italia (per il quale è riportato anche uno specifico confronto sulla situazione a fine 2015 e a fine 2016), rimandando a successivi e più completi approfondimenti l'esame particolareggiato della situazione europea.

Il confronto con le più aggiornate informazioni disponibili a livello europeo conferma il quadro abbastanza positivo del contesto italiano nel suo complesso. Ci riferiamo in particolare:

- al modello organizzativo delle reti regionali delle malattie rare, in accordo con la policy nazionale, e al-

<sup>24</sup> In realtà i dati presentati si riferiscono a 20 indicatori in quanto per il ventunesimo "Fondi pubblici specificatamente allocati per progetti/azioni di ricerca sulle MR per anno dall'inizio del piano" non sono disponibili dati con il grado di dettaglio richiesto.

l'eccellenza di diversi centri di competenza confermato anche dai dati sulla partecipazione agli *European Reference Networks* (ID 5-6-7), per i quali si rimanda alla Sezione C) par. 3.1;

- all'esistenza di più help-lines istituzionali di riferimento per le malattie rare (ID 8-9);
- nel sistema di sorveglianza e monitoraggio implementato su base regionale/interregionale e nazionale (ID 11-12);
- al buon posizionamento del sistema italiano sul fronte della ricerca, pur in assenza di finanziamenti o di programmi di ricerca specificatamente dedicati alle malattie rare (ID 13-14), come confermano anche i dati presentati nella Sezione C) par. 2.1 del rapporto;
- nell'accessibilità del farmaco anche attraverso i diversi percorsi definiti nel tempo (ID 15-16) di cui si parla più diffusamente nella Sezione C) par. 2.4 del rapporto.

Per contro, in negativo, va invece, evidenziato come permanga la mancata costituzione, con un evidente ritardo rispetto agli altri Paesi, del cd. "Comitato Nazionale"<sup>25</sup> (ID 2-3) rappresentativo di tutti i diversi portatori di interesse del settore, con il compito di sovra-intendere allo sviluppo, all'implementazione e alla valutazione del Piano/della Strategia Nazionale per le malattie rare.

Un altro aspetto di criticità che va rilevato è l'assenza di finanziamenti specificatamente dedicati all'implementazione del PNMR (ID 18): pur essendo una situazione condivisa con molti Paesi a livello europeo, dove la sostenibilità degli interventi previsti dal Piano/dalla Strategia Nazionale per le malattie rare è garantita attraverso il finanziamento generale del sistema sanitario, rappresenta a tutti gli effetti un elemento di criticità, soprattutto, in un momento di particolare innovazione e di profondi cambiamenti organizzativi.

Confrontando, infine, sempre attraverso la lente degli indicatori chiave di EUCERD (vd. box di approfondimento), la situazione italiana a fine 2016 con l'analogo periodo dell'anno precedente, si può notare, in nega-

tivo, oltre che la già citata mancata costituzione del Comitato Nazionale (ID 2), anche il mancato avvio della nuova programmazione o quantomeno delle azioni prodromiche come la valutazione del PNMR 2013-2016 (ID 1-2-3). Per contro, in positivo, va segnalata l'incremento del numero di farmaci orfani con l'auto-rizzazione dell'UE al commercio disponibili in Italia (ID 15) e la positiva partecipazione degli HCP provider italiani alle ERN (ID 7). Ad integrazione di questi elementi, va segnalata, come già ricordato, l'approvazione del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 18 marzo 2017, che, fra le altre cose, innova i nomenclatori dell'assistenza protesica e prevede l'aggiornamento dell'elenco delle malattie rare. Lo stesso provvedimento prevede anche l'inserimento nei LEA dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie (peraltro oggetto già della Legge n. 167/2016) individuando le relative risorse necessarie al suo avvio. Grazie a questo ultimo provvedimento l'Italia si pone al primo posto a livello europeo in termini di numero di screening neonatali obbligatori (vd. box di approfondimento).

<sup>25</sup> Estratto dal PNMR 2013-2016: "Quale strumento di governo del sistema, appare necessaria l'istituzione di un Comitato Nazionale che veda la partecipazione di tutti i soggetti coinvolti (il Ministero della salute e gli altri Ministeri interessati, le Regioni, l'AIFA, l'ISS, Agenas e le Associazioni dei pazienti), con il compito di delineare le linee strategiche da attuare nei settori della diagnosi e dell'assistenza, della ricerca, della tutela e promozione sociale, della formazione, informazione e del sistema informativo, di indicare le priorità di impiego delle risorse dedicate alle MR e svolgere attività di monitoraggio".


**Indicatori di contesto - Piano/ Strategia nazionale sulle malattie rare (2016)**

Paese	1. Approvazione di Piano/Strategia per MR	2. Presenza di un Comitato di esperti sulle MR	3. Rappresentanza dei MR nel processo di sviluppo del Piano/Strategia	4. Adozione della definizione UE di MR	18. Esistenza di una policy per assicurare la sostenibilità a lungo termine del Piano/Strategia	19. Ammontare dei fondi pubblici allocati al Piano/Strategia
Austria	Si	Si	Si	Si	No	
Belgio	Si	Si	Si	Si	Si	15.000.000 €/anno
Bulgaria	Si <sup>26</sup>	Si	No	Si	No	
Croazia	Si	Si	Si	Si	No	
Cipro	Si	Si	Si	Si	No	
Repubblica Ceca	Si	Si	Si	Si	No	
Danimarca	Si	Si	Si	Si	No	
Finlandia	Si	Si	Si	Si	No	
Germania	Si	Si	Si	Si	No	
Ungheria	Si <sup>27</sup>	Si	Si	Si	No	
Irlanda	Si	Si	Si	Si	No	
Italia	Si	No	No <sup>28</sup>	Si	No	
Lettonia	Si <sup>29</sup>	No	No <sup>30</sup>	Si	No	
Lituania	Si	Si	Si	Si	No	
Malta	No	No	No	Si	No	
Olanda	Si	No	Si	Si	Si	ND
Portogallo	Si	Si	Si	Si	Si	ND
Romania	Si	Si	Si	Si	Si	1.009.193.000 €/anno
Repubblica Slovacca	Si	Si	Si	Si	Si	240.000 €/anno <sup>31</sup>
Slovenia	Si	Si	Si	Si	No	
Spagna	Si	Si	Si	Si	No	
Svezia	No	No	No	No	No	
Regno Unito	Si	Si	Si	Si	No	

Fonte: Elaborazione Sinodè sui dati dei draft report “State of the Art for Rare Diseases – Activities in EU Member States and Other European Countries” prodotti per ciascun Paese nell’ambito della Joint Action sulle malattie rare “RD-Action”

<sup>26</sup> Il Piano è scaduto nel 2013.

<sup>27</sup> Il Piano è stato adottato ma è ancora in fase di approvazione per l’intervenuta ri-organizzazione del sistema sanitario ungherese.

<sup>28</sup> Solo consultazione prima dell’approvazione formale del documento.

<sup>29</sup> La Lettonia ha già approvato un Piano per il periodo 2014-2015: attualmente è in fase di discussione il Piano 2017-2020

<sup>30</sup> Solo consultazione.

<sup>31</sup> A queste risorse dedicate specificatamente al Piano si aggiungono quelle del budget generale della sanità



**Indicatori di contenuto – Centri di competenza, ERN e Sistema di informazione (2016)**

Paese	5. Policy nazionale per i CdC	6. Numero di CdC in linea con la definizione	7. Partecipazione dei CdC alle ERNs <sup>32</sup>	8. Sistema di informazione sulle MR	9. Help line
Austria	Si	2	Si	Si - Orphanet	No <sup>33</sup>
Belgio	Si	7	Si	Si - Orphanet	Si
Bulgaria	Si	11	Si	Si - Orphanet	Si
Croazia	Si	9	Si	Si - Orphanet	Si
Cipro	Si	2	Si	Si - Orphanet	No
Repubblica Ceca	ND	ND	Si	Si - Orphanet	Si
Danimarca	Si	2	Si	No	Si
Finlandia	Si	16	Si	Si - Orphanet	Si
Germania	No (lander)	-	Si	Si - Orphanet	Si (associazioni)
Ungheria	Si	4	Si	Si - Orphanet	Si
Irlanda	Si	5	Si	No	Si
Italia	Si	199	Si	Si - Orphanet	Si
Lettonia	No	-	Si	Si - Orphanet	No
Lituania	Si	18	Si	Si - Orphanet	No
Malta	No	-	No	No	No
Olanda	Si	ND <sup>34</sup>	Si	Si - Orphanet	Si
Portogallo	Si	6	Si	Si - Orphanet	Si (associazioni)
Romania	Si	ND	Si	Si - Orphanet	Si (associazioni)
Repubblica Slovacca	No	-	No	Si - Orphanet	No
Slovenia	No	-	Si	Si - Orphanet	Si
Spagna	Si	46	Si	Si - Orphanet	Si
Svezia	No	15 <sup>35</sup>	Si	Si - Orphanet	No
Regno Unito	Si, in progress	-	Si	Si - Orphanet	Si

Fonte: Elaborazione Sinodè sui dati dei draft report “State of the Art for Rare Diseases – Activities in EU Member States and Other European Countries” prodotti per ciascun Paese nell’ambito della Joint Action sulle malattie rare “RD-Action”

<sup>32</sup> Sito DG Salute e Sicurezza Alimentare della Commissione Europea

<sup>33</sup> Solo su base regionale

<sup>34</sup> Informazione non disponibile

<sup>35</sup> In Svezia sono 62 i CdC designati coerentemente con la definizione adottata a livello nazionale: di questi 15 rispettano i criteri EU-CERD.


**Indicatori di contenuto – Registri e Ricerca (2016)**

Paese	11. Tipo di classificazione/ codifica usato dal SSN	12. Esistenza di una policy nazionale sui registri di MR	13. Esistenza di programmi/ progetti di ricerca per le MR	14. Partecipazione in E-Rare e/o IRDiRC	20. Esistenza di specifici fondi pubblici per la ricerca sulle MR
Austria	ND	No	Si* <sup>36</sup>	Si, E-Rare	No
Belgio	ICD10, ICD-O, OMIM, Snomed, HPO, ISCN, LOINC	Si	Si*	Si, E-Rare e IRDiRC	No
Bulgaria	ND	No	Si*	No	No
Croazia	ICD10	No	Si*	No	No
Cipro	ND	No	Si*	No	No
Repubblica Ceca	Orpha Code <sup>37</sup>	No	ND	Si, IRDiRC	No
Danimarca	ND	No	No	No	No
Finlandia	ICD10	Si	No	Si, IRDiRC	No
Germania	ICD 10 + Orpha Code	No	Si	Si, IRDiRC	Si
Ungheria	ND	No	Si*	Si, E-Rare	Si
Irlanda	Orpha Code	No	Si*	No	Si
Italia	ICD10 + Orpha Code <sup>38</sup>	Si	Si*	Si, E-Rare e IRDiRC	No
Lettonia	Orpha Code <sup>39</sup>	No	Si*	Si, E-Rare	No
Lituania	ICD-10-AM/ACI/ACS	No	Si*	No	Si
Malta	Orpha Code	No	No	No	No
Olanda	ND	No	Si	Si, E-Rare e IRDiRC	Si
Portogallo	ND	No	Si	Si, E-Rare	No
Romania	ICD10	No	Si*	Si, E-Rare	No
Repubblica Slovacca	ICD10 + Orpha Code	No	No	No	No
Slovenia	ND	No	Si*	No	Si
Spagna	ICD - Orpha Code, ICD-O, SNOMED-CT, ERA-EDTA, OMIM	Si	Si*	Si, IRDiRC	Si
Svezia	Orpha Code	No	No	No	No
Regno Unito	ICD10	Si	Si*	Si, IRDiRC	Si

Fonte: Elaborazione Sinodè sui dati dei draft report “State of the Art for Rare Diseases – Activities in EU Member States and Other European Countries” prodotti per ciascun Paese nell’ambito della Joint Action sulle malattie rare “RD-Action”

<sup>36</sup> Con l’asterisco è indicata la presenza di progetti specifici per le malattie rare finanziati all’interno di programmi generali di ricerca.

<sup>37</sup> In fase di introduzione.

<sup>38</sup> Orpha Code utilizzato solo in alcune Regioni.

<sup>39</sup> Solo limitatamente ad alcuni registri di patologie..

**Indicatori di contenuto – Terapia e Assistenza (2016)**

Paese	10. Presenza di una policy nazionale su sviluppo, adattamento e attuazione linee guida cliniche	15. Farmaci orfani con autorizzazione EU al commercio disponibili nel Paese	16. Esistenza sistema per uso compassionevole dei farmaci	17. Programmi a supporto all'integrazione dei malati rari nella vita quotidiana
Austria	No	91	No	No
Belgio	No	78	Si	Si, generale
Bulgaria	No	20	No	Si, generale
Croazia	Si	ND	ND	Si, generale
Cipro	No	ND	ND	Si, generale
Repubblica Ceca	ND	ND	ND	No
Danimarca	Si	75	No	No
Finlandia	No	100	ND	Si, generale
Germania	Si	ND	Si	Si, generale
Ungheria	No	ND	ND	Si, generale
Irlanda	No	ND	Si	No
Italia	No	87	Si	Si, generale
Lettonia	No	29	Si	Si, generale
Lituania	Si	32	ND	Si, generale
Malta	In progress	-	Si	Si, generale
Olanda	Si	ND	ND	ND
Portogallo	Si	90	ND	Si
Romania	No	60	Si	ND
Repubblica Slovacca	Si	15	ND	Si, generale
Slovenia	Si	39	ND	Si, generale
Spagna	Si	ND	Si	Si
Svezia	Si	78	Si	Si, generale
Regno Unito	Si	ND	ND	Si, generale

Fonte: Elaborazione Sinodè sui dati dei draft report “State of the Art for Rare Diseases – Activities in EU Member States and Other European Countries” prodotti per ciascun Paese nell’ambito della Joint Action sulle malattie rare “RD-Action”



## Approfondimento



### Le patologie oggetto di screening neo-natale nei Paesi EU

Paese	N° patologie oggetto di screening neo-natale
Austria	24
Belgio	13-11 <sup>40</sup>
Bulgaria	3
Croazia	2
Cipro	3
Repubblica Ceca	18
Danimarca	17
Finlandia	20
Germania	14 <sup>41</sup>
Ungheria	26
Irlanda	6
Italia	46 (3-58) <sup>42</sup>
Lettonia	3
Lituania	4
Malta	2
Olanda	31
Portogallo	26
Romania	2
Repubblica Slovacca	13
Slovenia	2
Spagna	7
Svezia	24
Regno Unito	14

Fonte: Elaborazione Sinodè sui dati dei draft report “State of the Art for Rare Diseases – Activities in EU Member States and Other European Countries” prodotti per ciascun Paese nell’ambito della Joint Action sulle malattie rare “RD-Action”

<sup>40</sup> A seconda dell’area geografica (13 nella parte francofona, 11 nella parte fiamminga).

<sup>41</sup> Dato relativo al 2013.

<sup>42</sup> A seconda della Regione, alcune oggetto di screening nell’ambito di programmi sperimentali.

## La fotografia della realtà italiana attraverso gli indicatori EUCERD (al 31.12)

ID	Indicatore	ITALIA (2015)	ITALIA (2016)
1	Esistenza di regolamenti, leggi o equivalenti decisioni nazionali ufficiali, che supportano l'attuazione e lo sviluppo di un PNMR	Si, PNMR 2013-2016	Si, PNMR 2013-2016
2	Esistenza di un Comitato di esperti sulle malattie rare	No. La sua costituzione è prevista nel PNMR 2013-2016 e prevede la rappresentanza degli stakeholder	No. La sua costituzione è prevista nel PNMR 2013-2016 e prevede la rappresentanza degli stakeholder
3	Rappresentanza ufficiale e permanente dei pazienti nelle fasi di sviluppo, monitoraggio e valutazione del Piano	No, solo consultazione in fase di sviluppo	No, solo consultazione in fase di sviluppo
4	Adozione della definizione EU di malattia rara	Si, le misure del Piano / strategia vengono applicate utilizzando la definizione UE	Si, le misure del Piano / strategia vengono applicate utilizzando la definizione UE
5	Presenza di una politica nazionale per la creazione di Centri di competenza per le malattie rare	Si, esistente, pienamente attuato	Si, esistente, pienamente attuato
6	Numero di Centri di competenza nazionali e regionali rispondenti alla politica nazionale	Tutti (n=199) 3,3 centri per milione di abitanti	Tutti (n=199) 3,3 centri per milione di abitanti
7	Partecipazione dei Centri di Competenza nazionali e/o regionali alle Reti Europee di riferimento (ERN)	In corso	Si (n=66)
8	Il Piano/Strategia supporta lo sviluppo di e la partecipazione a un sistema di informazione sulle malattie rare	Si, nazionale, regionale e partecipazione in ORPHANET	Si, nazionale, regionale e partecipazione in ORPHANET
9	Esistenza di Help Line per le malattie rare	Si, nazionali e regionali sostenute da finanziamenti pubblici e/o privati (per pazienti e professionisti)	Si, nazionali e regionali sostenute da finanziamenti pubblici e/o privati (per pazienti e professionisti)
10	Presenza di una politica nazionale sullo sviluppo, adattamento e attuazione di linee guida di pratica clinica	No	No
11	Tipo di classificazione/codifica usato dal sistema sanitario	ICD9-CM - ICD10 + Orpha code (in alcune Regioni)	ICD9-CM - ICD10 + Orpha code (in alcune Regioni)
12	Esistenza di una policy nazionale sui registri e la raccolta di dati sulle malattie rare	Si (RNMR e Registri regionali MR)	Si (RNMR e Registri regionali MR)
13	Esistenza di programmi e/o progetti di ricerca per le malattie rare	Progetti per le MR finanziati all'interno del programma generale di ricerca	Progetti per le MR finanziati all'interno del programma generale di ricerca
14	Partecipazione in iniziative di ricerca europee e internazionali	Si, E-Rare, IRDiRC, RD Connect	Si, E-Rare, IRDiRC, RD Connect
15	Numero di Prodotti Medicinali Orfani (OMP) con l'autorizzazione dell'UE al commercio disponibili nel Paese	66	87
16	Esistenza di un sistema governativo per l'uso compassionevole dei medicinali	Si	Si
17	Esistenza di programmi di supporto all'integrazione dei malati rari nella loro vita quotidiana	Si, le persone con MR possono accedere ai programmi generali per le persone con disabilità	Si, le persone con MR possono accedere ai programmi generali per le persone con disabilità
18	Esistenza di una policy/decisione per assicurare la sostenibilità a lungo termine del Piano/Strategia	No, l'assistenza delle malattie rare è finanziata all'interno del FSN ripartito alle regioni	No, l'assistenza delle malattie rare è finanziata all'interno del FSN ripartito alle regioni
19	Ammontare dei fondi pubblici allocati al Piano/Strategia	Nessun fondo erogato in maniera dedicata e strutturata.	Nessun fondo erogato in maniera dedicata e strutturata.
20	Fondi pubblici specifici allocati per la ricerca sulle malattie rare	No	No
21	Fondi pubblici specificatamente allocati per progetti/azioni di ricerca sulle malattie rare per anno dall'inizio del piano	Informazione non disponibile <sup>43</sup>	Informazione non disponibile <sup>44</sup>

<sup>43</sup> / <sup>44</sup> Vi sono progetti specifici per le malattie rare finanziati all'interno di programmi generali di ricerca.



# C. Il panorama italiano

## 1. Responsabilità Sociale

**Romano Astolfo**  
Sinodè

**Paola Bragagnolo**  
Sinodè

La Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02) riprende la riflessione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che ha "definito la responsabilizzazione del paziente come un prerequisito per la salute e ha promosso una collaborazione proattiva e una strategia di autosufficienza volta a migliorare gli esiti sanitari e la qualità della vita dei pazienti che soffrono di affezioni croniche"<sup>45</sup>. In tal senso, la Raccomandazione ricorda che il ruolo dei gruppi di pazienti indipendenti è cruciale sia in termini di sostegno diretto ai singoli affetti dalla malattia, sia in termini di lavoro che essi svolgono collettivamente per migliorare le condizioni della comunità di pazienti affetti da malattie rare nel suo insieme e per le generazioni future. Per questo la Raccomandazione ha previsto che gli Stati membri perseguano l'obiettivo di coinvolgere i pazienti e i loro rappresentanti nel processo di elaborazione di politiche e promuovano le attività dei gruppi di pazienti. Tale attenzione è stata ribadita anche nel Piano Nazionale Malattie rare adottato con l'accordo in Conferenza Stato Regioni del 16 ottobre 2014 nel quale si afferma che "l'obiettivo principale ... è lo sviluppo di una

*Estratto dalla Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02)*

### VI. RESPONSABILIZZAZIONE DELLE ORGANIZZAZIONI DEI PAZIENTI

18. di consultare i pazienti e i loro rappresentanti sulle politiche nel settore delle malattie rare e di facilitare l'accesso dei pazienti ad informazioni aggiornate su dette malattie

19. di promuovere le attività svolte dalle organizzazioni di pazienti, quali sensibilizzazione, rafforzamento delle capacità e formazione, scambio di informazioni e migliori pratiche, costituzione di reti e coinvolgimento dei pazienti molto isolati;

strategia integrata, globale e di medio periodo per l'Italia sulle malattie rare, centrata sui bisogni assistenziali della persona e della sua famiglia e **definita con il coinvolgimento di tutti i portatori di interesse**" prevedendo quale strumento di governo del sistema "l'**istituzione di un Comitato Nazionale che veda la partecipazione di tutti i soggetti coinvolti** (il Ministero della salute e gli altri Ministeri interessati, le Regioni, l'AIFA, l'ISS, Agenas e **le Associazioni dei pazienti**)". Alle associazioni delle persone con malattia rare è stato poi dedicato un paragrafo specifico degli obiettivi del PNMR 2013-2016 per incoraggiarne la partecipazione ai percorsi assistenziali e ai processi decisionali. Se la previsione normativa sul Comitato Nazionale rimane, purtroppo, ad oggi ancora largamente disattesa, va salutato con favore il coinvolgimento di alcuni (n=3) rappresentanti dei pazienti con malattia rara nel neo-costituito "Centro di coordinamento sugli screening neonatali" previsto dall'art. 3 della Legge n. 167 del 19 agosto 2016 "Disposizioni in materia di accerta-

<sup>45</sup> <http://www.euro.who.int/Document/E88086.pdf>



*menti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie”* (vd. box di approfondimento).

Da ricordare, in materia di associazionismo, l'approvazione della Legge n. 106 del 6 giugno 2016, “Delega al Governo per la riforma del Terzo Settore, dell'impresa sociale e per la disciplina del servizio civile universale” attraverso la quale si è finalmente data una chiara e unitaria definizione di natura, ambiti di azione, finalità e confini del terzo settore. Secondo i dati più recenti disponibili sul sito del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, sono oltre 6,5 milioni i cittadini italiani che fanno attività di volontariato, di cui 4,1 milioni in maniera strutturata all'interno di una delle oltre 300.000 organizzazioni del terzo settore, diverse delle quali interessano anche il mondo delle persone con malattia rara: 1 associazione su 3, infatti, opera nel campo dell'assistenza sociale e 1 su 4 direttamente in ambito sanitario. Mentre ci accingiamo ad andare in stampa, a circa tre anni dal lancio delle linee guida di Riforma Terzo Settore, anche gli ultimi provvedimenti attuativi della Legge n. 106/2016 giungono al traguardo: codice del Terzo Settore, impresa sociale e cinque per mille sono stati, infatti, varati in via definitiva dal Consiglio dei Ministri a fine giugno 2017, dopo un confronto costruttivo con le Commissioni delle due Camere che ha consentito di migliorare il testo e rispondere ad alcune esigenze largamente diffuse. La nuova normativa mette a disposizione del Terzo Settore risorse pari a 190 milioni che saranno investite in nuovi incentivi fiscali, nella nascita di un Fondo progetti innovativi, nello sviluppo del Social bonus, nel lancio dei Titoli di solidarietà, oltreché in un incremento della dotazione del Fondo per il Servizio Civile in modo da accrescere, anche per il 2018, i posti disponibili per i giovani che lo vogliono fare. In particolare il Codice del Terzo settore introduce una disciplina organica - sia civilistica che fiscale - per tutti gli enti di terzo settore. Un ruolo essenziale nella nuova regolazione sarà incentrato sul Registro Unico del Terzo Settore: uno strumento che sarà avviato, gestito e aggiornato dalle Regioni ma che utilizzerà un'unica piattaforma nazionale. L'obiettivo è il superamento della frammentazione dei troppi registri oggi esistenti: l'accesso al Fondo progetti, al cinque per mille, agli incentivi fiscali sarà possibile solo attraverso l'iscrizione al Registro.

Le novità principali contenute nel Codice del Terzo Settore riguardano:

- 1) l'acquisizione facilitata della personalità giuridica per le Associazioni;
- 2) l'ampliamento dei settori di attività di interesse generale in cui possono operare gli Enti Terzo Settore (ETS);
- 3) la nascita delle Reti associative (vd. box di approfondimento);
- 4) l'istituzione e la regolamentazione del Nuovo Registro Unico del Terzo Settore;
- 5) la riforma dei Centri di Servizio per il Volontariato;
- 6) la nascita di un Fondo per sostenere i progetti e le iniziative degli ETS;
- 7) una riforma del regime fiscale degli Enti di Terzo Settore;
- 8) l'introduzione di un “social bonus” per la valorizzazione degli immobili pubblici destinati agli Enti di Terzo Settore;
- 9) la nascita dei “titoli di solidarietà” quali strumenti per orientare il risparmio verso le opere degli Enti di Terzo Settore;
- 10) un aumento delle detrazioni e deduzioni per le erogazioni liberali destinate agli ETS;
- 11) l'abolizione della tassa di registro per le transazioni di immobili di una parte degli Enti di Terzo Settore.

*Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016*

### **3.5 ASSOCIAZIONI / EMPOWERMENT**

*I processi decisionali per definire gli interventi, la programmazione dei servizi e la loro valutazione dovranno avvalersi del bagaglio di conoscenza e competenza, derivate dall'esperienza, dei pazienti e dei loro familiari*

*Principali provvedimenti a livello italiano nel periodo 2012-2016*

- Legge 6 giugno 2016, n. 106 “Delega al Governo per la riforma del Terzo Settore, dell'impresa sociale e per la disciplina del servizio civile universale”
- Legge n. 167 del 19 agosto 2016 “Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie”



## Approfondimento

**Le reti associative secondo il Codice del Terzo Settore**

Il Codice del Terzo Settore individua le reti associative di secondo livello quali enti di terzo settore costituiti in forma di associazioni riconosciute e non che:

- associano, anche indirettamente attraverso gli enti ad esse aderenti, un numero non inferiore a 500 enti del terzo settore o, in alternativa, almeno 100 fondazioni del terzo settore le cui sedi legali o operative siano presenti in almeno cinque regioni o province autonome;
- svolgono attività di coordinamento, tutela, rappresentanza, promozione o supporto degli enti del terzo settore loro associati e delle loro attività di interesse generale anche allo scopo di accrescerne e promuoverne la rappresentatività presso i soggetti istituzionali.

Le reti associative esercitano anche attività di:

- monitoraggio dell'attività degli enti associati;
- promozione e sviluppo delle attività di controllo, anche sotto forma di autocontrollo e di assistenza tecnica nei confronti degli enti associati;

e possono accedere al fondo per i progetti innovativi degli enti associativi.

**I.1 Associazioni***Obiettivo informativo***Numero di associazioni dei pazienti con malattia rara registrate sul sito di Orphanet: il dato europeo e il dato italiano**

Anno	Numero di associazioni registrate al 31.12	... di cui italiane
2012	2.467	265
2013	2.557	303
2014	2.562	323
2015	2.716	332
2016	2.537	318

Fonte	Periodo di riferimento
Orphanet	2012-2016

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	5

*Commento*

La crescita e il consolidamento di Orphanet come strumento di informazione di riferimento per le ma-

lattie rare è confermata anche dal numero in valore assoluto e dal relativo incremento negli ultimi anni delle associazioni di malattia rara registrate sul sito di Orphanet: da 2.467 nel 2012 a 2.716 nel 2015 (+10%). Rispetto all'anno precedente, nel 2016 si osserva una diminuzione di circa 180 unità nel numero delle associazioni registrate, dovuta al fatto che Orphanet, proprio nel 2016, ha eliminato dal suo database tutte le associazioni di pazienti per malattie che non risultano essere più definite come rare in quanto non rientrano nella soglia di prevalenza stabilita a livello europeo di 1 persona ogni 2.000 abitanti. Nonostante ciò, a fine 2016, abbiamo comunque 70 associazioni in più rispetto a quelle registrate a fine 2012 (più 2,8%). È, inoltre, interessante osservare come l'incremento in termini percentuali sia di gran lunga superiore per le associazioni italiane che passano dalle 265 del 2012 alle 318 del 2016 (+20,0%), portando così il "contingente" italiano a rappresentare il 12,5% delle associazioni registrate sul sito di Orphanet (era il 12,2% nel 2015). Le malattie rare "coperte" da almeno una associazione di pazienti presente e attiva sul territorio italiano, secondo i dati del sito di Orphanet, sono 448 e rappresentano il 6,6% del totale delle malattie rare (dati al 31.12.2015).



### Obiettivo informativo

#### Distribuzione delle Associazioni per Regione: numero e tasso per 100.000 abitanti

Regione	Anno 2015			Anno 2016		
	N	%	Tasso x 100.000	N	%	Tasso x 100.000
Abruzzo	4	1,2%	0,30	4	1,3%	0,30
Basilicata	1	0,3%	0,17	1	0,3%	0,17
Calabria	1	0,3%	0,05	1	0,3%	0,05
Campania	11	3,3%	0,19	11	3,5%	0,19
Emilia Romagna	29	8,7%	0,65	28	8,8%	0,63
Friuli Venezia G.	7	2,1%	0,57	5	1,6%	0,41
Lazio	66	19,9%	1,12	67	21,1%	1,14
Liguria	12	3,6%	0,76	10	3,1%	0,64
Lombardia	80	24,1%	0,80	76	23,9%	0,76
Marche	5	1,5%	0,32	5	1,6%	0,32
Molise	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00
Trentino Alto Adige	20	6,0%	1,89	4	1,3%	0,38
Piemonte	11	3,3%	0,25	21	6,6%	0,48
Puglia	5	1,5%	0,12	11	3,5%	0,27
Sardegna	11	3,3%	0,66	4	1,3%	0,24
Sicilia	33	9,9%	0,65	11	3,5%	0,22
Toscana	4	1,2%	0,11	32	10,1%	0,85
Umbria	2	0,6%	0,22	2	0,6%	0,22
Valle d'Aosta	1	0,3%	0,79	0	0,0%	0,00
Veneto	29	8,7%	0,59	25	7,9%	0,51
TOTALE	332	100%	0,55	318	100,0%	0,52

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Orphanet	2016	Output	5

#### Commento

Complessivamente le associazioni nazionali registrate sul sito [www.orpha.net](http://www.orpha.net) sono 318 (al 31.12.2016): al riguardo va precisato che Orphanet raccoglie informazioni sulle sedi nazionali onde evitare informazioni ridondanti. Il numero delle associazioni che si occupano di patologie rare è infatti sicuramente più elevato: giusto per fare un esempio, secondo il censimento delle Associazioni d'utenza per le malattie rare, realizzato dal Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare nel periodo 2012-2013, a livello nazionale

erano presenti 1.079 sedi operative e 695 sedi legali di associazioni, diverse delle quali anche non di rilievo nazionale. Le variazioni intervenute nel corso del 2016 non hanno alterato la distribuzione regionale né in riferimento ai valori assoluti né al rapporto rispetto alla popolazione. Il valore medio è 0,52 sedi di associazioni per 100.000 abitanti (in leggero calo rispetto allo 0,55 del 2015 per i motivi di cui si è detto sopra), con forti oscillazioni interregionali: dal valore nullo del Molise, all'1,14 del Lazio. In particolare, si evidenzia come 5 delle 6 regioni in cui il tasso di presenza delle asso-

ciazioni di malattia rara per 100.000 è inferiore a 0,20 sono collocate nel Mezzogiorno: Molise, Calabria, Puglia, Basilicata e Campania. Anche per rispondere a questa evidente diseguità di distribuzione UNIAMO F.I.M.R. Onlus ha ideato il progetto “VOCIFERARE – La voce del paziente raro” per rafforzare la rappresentanza delle associazioni dei pazienti con malattia rara nelle regioni del Sud, ambito di intervento della Fondazione con il Sud che co-finanzia l’iniziativa (vd. box di approfondimento).



Il progetto “VOCIFERARE”, ideato da UNIAMO F.I.M.R. Onlus in collaborazione con 13 associazioni affiliate, promuove interventi di sensibilizzazione, formazione, accompagnamento e comunicazione per favorire l'azione delle organizzazioni dei pazienti e migliorare la situazione delle persone con malattia rara nelle regioni del Sud attraverso un processo di empowerment individuale, organizzativo e di comunità. Coerentemente con le finalità del “Bando Volontariato 2015 - Reti Nazionali” che lo co-finanzia, il progetto intende promuovere il consolidamento della presenza nella regioni del Sud dell'associazionismo di malattia rara, che a sua volta favorisce il raggiungimento di un duplice obiettivo di rafforzamento della rete nazionale – attraverso un maggiore radicamento territoriale che aumenta la capacità della Federazione di essere rappresentativa delle istanze delle persone con malattia rara – e di consolidamento della presenza di interlocutori associativi validi e competenti a livello regionale per favorire lo sviluppo del volontariato del settore e migliorare le condizioni delle persone con malattia rara.

Il piano di intervento è duplice: da un lato, attraverso l'integrazione di percorsi formativi (anche a distanza) e supporti consulenziali di accompagnamento, per aumentare la capacità di gestione, comunicazione, trasparenza e visibilità verso l'esterno delle singole associazioni; dall'altro lato, per migliorare la capacità di lavoro di rete attraverso la presenza di facilitatori e strumenti che supportino il coordinamento su base territoriale delle associazioni del settore in una logica di azione integrata con la dimensione nazionale.

Il progetto è rivolto ai referenti delle associazioni di persone con malattia rara e/o loro famigliari (secondo le stime più aggiornate dovrebbero essere circa 280 le sedi operative di realtà associative nelle 6 Regioni considerate) e all'intera base associativa delle relative associazioni (stimabili in circa 17.000 persone) attraverso i differenti piani di azione previsti dal progetto (ricognizione, sensibilizzazione, formazione, accompagnamento, comunicazione). A beneficiare della rinnovata qualificazione delle attività promosse saranno, ovviamente, anche tutte le persone con malattia rara e/o loro famigliari che risiedono nel territorio considerato. Beneficiari indiretti del progetto sono anche le istituzioni, gli stakeholder di settore e la comunità in senso lato, in quanto potranno tesoriizzare la presenza sul territorio di persone altamente qualificate e competenti sul tema delle malattie rare. La migliorata conoscenza del panorama associativo a livello territoriale ottenuta tramite la mappatura iniziale e il lavoro di rete, l'aumentata competenza acquisita attraverso la partecipazione agli eventi formativi e le azioni di supporto messe in campo, concorreranno infatti a definire figure di rappresentanti associativi “esperti”: interlocutori attivi nei confronti delle istituzioni a livello locale e regionale anche attraverso il loro coinvolgimento negli organismi di partecipazione deputati.

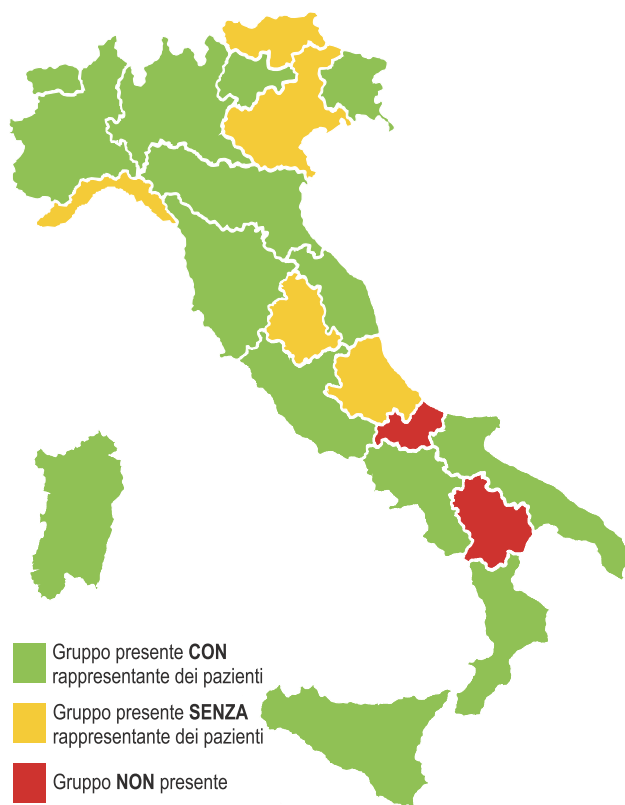
Particolare attenzione sarà dedicata alla promozione dell'associazionismo di volontariato operante nel settore, anche alla luce della intervenuta riforma, valorizzandone l'operato, qualificandone le attività e semplificandone/supportandone la gestione operativa (es. gestione dei contatti associativi, canali di comunicazione, rendicontazione sociale).

Il progetto è esteso ai territori delle regioni Basilicata, Calabria, Campania, Puglia e Sicilia ed è stato avviato all'inizio del mese di giugno 2017 con le prime riunioni del gruppo di pilotaggio per concludersi a fine 2018.



Obiettivo informativo

**Presenza dei rappresentanti delle associazioni dei pazienti nei gruppi di indirizzo regionale sulle malattie rare**



Fonte	Periodo di riferimento
Rilevazione Uniamo 2017	2016
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	1,5

Commento

Pur non essendo obbligati dalla normativa vigente, diverse Regioni hanno sentito l'esigenza in questi anni, di costituire, accanto al Centro di Coordinamento regionale per le malattie rare (di cui all'Accordo Conferenza Stato Regioni del 10 maggio 2007) un ulteriore strumento di supporto al governo del sistema delle malattie rare su base regionale che possiamo definire, come una sorta di **organismo di partecipazione a**

**livello regionale sulle malattie rare**<sup>46</sup>. Non è quindi casuale che lo stesso PNMR arrivi ad identificare quale indicatore per misurare il raggiungimento dei risultati la *"partecipazione formale dei rappresentanti delle associazioni dei malati in attività di programmazione nazionale e regionale in materia di MR"*. Del livello nazionale si è già detto sopra; per quanto riguarda, invece, il livello regionale questo organismo di partecipazione, già definito nel precedente rapporto anche come **gruppo di indirizzo regionale sulle malattie rare**<sup>47</sup>, ha assunto denominazioni diverse in funzione del contesto, degli obiettivi e dei soggetti coinvolti. A titolo esemplificativo, è sufficiente qui ricordare l'esperienza di alcuni territori come la Regione Lombardia (*"Gruppo di lavoro"*), la Regione Piemonte (*"Tavolo Tecnico-Specialistico"*), la Regione Marche (*"Coordinamento Regionale Malattie Rare"*), la Regione Puglia (*"Coordinamento regionale delle malattie rare"*), la Regione Sardegna (*"Comitato Tecnico Regionale sulle Malattie Rare"*) e, da ultima, la Regione Sicilia (*"Coordinamento regionale per le malattie rare"*). La Regione Liguria, invece, con la delibera 22 del 22.02.2017 ha istituito il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) Biomedicina, Malattie Rare e Malattie Senza Diagnosi. La diversità di denominazione esprime chiaramente anche una diversità di funzioni e si è tradotta, nella realtà dei fatti, in esperienze che si sono declinate in maniera molto eterogenea (a partire dal coinvolgimento o meno delle persone con malattia rara e/o dei loro rappresentanti associativi) pur mantenendo alcuni elementi di trasversalità. Questa esperienza è ormai diffusa e prevede il coinvolgimento anche dei rappresentanti dei pazienti in 15 regioni/province autonome (l'area vasta Piemonte e Valle D'Aosta, Lombardia, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Marche, Lazio, Campania, Puglia, Sardegna, P.A di Trento, Emilia Romagna e da ultime Sicilia e Calabria che ne hanno disciplinato la costituzione nel 2016 e Liguria nel 2017); a queste si aggiunge l'Emilia Romagna dove è, invece, stata formalizzata la partecipazione delle associazioni dei pazienti nelle determine di istituzione dei gruppi tecnici per le diverse malattie

<sup>46</sup> Le denominazioni utilizzate su base regionale, infatti, differiscono nella formulazione utilizzata che, però, può essere sinteticamente riassunta come da proposta.

<sup>47</sup> Questa prima definizione è stata coniata nell'ambito del progetto "Carosello" che è stato realizzato nel 2014-2015 da UNIAMO F.I.M.R. onlus, grazie al co-finanziamento del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali.

rare. In Abruzzo il gruppo è stato costituito senza la presenza dei rappresentanti dei pazienti. Nella Regione Umbria le rappresentanze associative sono coinvolte ma tale partecipazione non è ancora stata oggetto di un provvedimento formale di ufficializzazione, come nel caso del Veneto. Anche le modalità di individuazione dei rappresentanti delle persone con malattia rara sono state diversificate sia nel numero che nelle modalità adottate per la loro definizione: si tratta di aspetti non irrilevanti in termini di riconoscimento del ruolo svolto dall'associazionismo di settore che richiedono di essere ulteriormente elaborati per garantire una rappresentanza piena, corretta ed efficace dei pazienti nei processi decisionali che riguardano le malattie rare, in linea con quanto previsto dal par. 3.5 del Piano Nazionale delle Malattie Rare 2013-2016 nel quale si afferma che "la partecipazione delle organizzazioni dei pazienti nei processi decisionali dovrà avvenire secondo un principio di rappresentanza". Questo organismo di partecipazione non è ovviamente l'unica modalità possibile di inclusione delle persone con malattia rara nei processi decisionali che

li riguardano: ad esempio in Regione Veneto e nelle Province Autonome di Bolzano e di Trento, come in Lombardia e in Friuli Venezia Giulia (tanto per fare degli esempi), i rappresentanti dei pazienti sono stati formalmente coinvolti anche nei lavori di definizione dei percorsi assistenziali dei malati, insieme ai centri di competenza, ai rappresentanti dei MMG e dei PLS e dei Distretti sia per la componente sanitaria che sociale.

## Approfondimento

Nelle more di un'auspicata ed adeguata previsione normativa, anche per prevedere su base regionale quanto il PNMR 2013-2016 ha già previsto sul piano nazionale in termini di "Comitato Nazionale", nell'ambito del progetto "Carosello", a partire dalla preliminare condivisione delle esperienze realizzate in questi anni in alcune Regioni, si è provato a concordare una prima definizione del "gruppo di indirizzo regionale sulle malattie rare" che poi UNIAMO F.I.M.R. Onlus ha ulteriormente sviluppato ad inizio 2016 attraverso un percorso formativo condiviso con i propri affiliati per addivenire alla nuova definizione di "**organismo di partecipazione a livello regionale sulle malattie rare**" – che abbiamo visto essere altro rispetto al *Centro di Coordinamento Regionale e/o Interregionale sulle malattie rare* ma che con quest'ultimo può avere un rapporto diverso in funzione della cornice normativa e degli assetti istituzionali ed organizzativi esistenti su base locale. I box rappresentano un estratto dei risultati di questo lavoro di definizione.

### Definizione

Organismo di partecipazione a livello regionale sulle malattie rare, di natura continuativa nel tempo, con il coinvolgimento di rappresentanze di tutti i portatori di interesse del settore, che svolge funzioni consultive e propositive, di orientamento e indirizzo, rispetto alla programmazione e valutazione del sistema delle malattie rare.



### **Finalità**

L'organismo di partecipazione a livello regionale sulle malattie rare rappresenta uno strumento tecnico di supporto alla Regione per la governance e la gestione della rete per le malattie rare. In particolare, l'organismo supporta la Regione/il Centro di Coordinamento Regionale per le malattie rare nella definizione delle strategie per la prevenzione, sorveglianza, diagnosi, terapia, riabilitazione e presa in carico socio-sanitaria delle malattie rare attraverso lo svolgimento di attività di natura consultiva e propositiva al fine di facilitare il percorso delle persone con malattia rara attraverso la definizione di un luogo di confronto e scambio fra tutti gli attori in gioco.

### **Compiti**

L'organismo di partecipazione a livello regionale sulle malattie rare esprime orientamenti e valutazioni, formula pareri e proposte sui seguenti aspetti:

- a) i bisogni sanitari, socio-sanitari e sociali emergenti delle persone con malattia rara, anche al fine di informare correttamente la programmazione regionale;
- b) le proposte di patologie rare da inserire su base regionale nell'elenco delle esenzioni di cui al DM 279/2001 (extra LEA) e/o di eventuali altre prestazioni extra LEA a favore delle persone con malattia rara;
- c) i criteri per l'individuazione dei presidi della rete delle malattie rare e, più generalmente, le indicazioni organizzative sulla rete delle malattie rare;
- d) i criteri per la valutazione dei presidi della rete delle malattie rare, anche ai fini della loro candidatura agli ERN (European Reference Network);
- e) la struttura dei Piani Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) per le malattie rare e il processo da seguire per la loro definizione;
- f) le misure in materia di screening neo-natale, ricerca, accessibilità del farmaco e/o altre prestazioni e/o dispositivi medici o ausili, fornitura di prodotti dietetici, etc. ...;
- g) il grado di implementazione dei sistemi di sorveglianza sulla diffusione delle malattie rare (registro regionale delle malattie rare) e di altri sistemi di monitoraggio (es. registri dei prodotti dietetici);
- h) il monitoraggio e la valutazione della programmazione su base locale e regionale in materia di malattie rare;
- i) le indicazioni formative per medici e operatori sanitari e socio-sanitari che si occupano di malattie rare;
- j) le proposte per l'inserimento scolastico, lavorativo e sociale delle persone con malattia rara.

L'organismo può essere altresì consultato dalla Regione/dal Centro di coordinamento regionale per le malattie rare su qualsiasi altro tema inerente le malattie rare in relazione a provvedimenti, anche di futura emanazione, di livello locale, regionale, nazionale e internazionale.

### **Centro di coordinamento sugli screening neonatali**

L'art. 3 della Legge n. 167 del 19 agosto 2016 "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie" ha previsto l'istituzione presso l'ISS del "Centro di coordinamento sugli screening neonatali" Al fine di favorire la massima uniformità nell'applicazione sul territorio nazionale della diagnosi precoce neonatale. Come previsto dal comma 2 dell'art. 3, il Centro è composto da:

- a) il direttore generale dell'Istituto Superiore di Sanità, con funzioni di coordinatore;
- b) tre membri designati dall'Istituto Superiore di Sanità, dei quali almeno uno con esperienza



- medico-scientifica specifica in materia;
- c) tre membri delle associazioni maggiormente rappresentative dei soggetti affetti dalle patologie di cui alla presente legge e dei loro familiari;
- d) un rappresentante del Ministero della salute;
- e) un rappresentante della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano

### European Patient Advocacy Group - ePAG<sup>48</sup>

La rappresentanza dei pazienti non si gioca solo a livello locale, regionale e nazionale ma, come ben insegna la storia di EURORDIS, deve presidiare anche il livello internazionale, tenendo conto anche delle evoluzioni normative. In ragione della centralità che nell'ottica dell'assistenza transfrontaliera stanno assumendo le reti di riferimento europee (ERN), EURORDIS ha creato gli ePAG - European Patient Advocacy Group per coinvolgere le associazioni dei pazienti e garantire un processo democratico di rappresentanza dei malati nei processi decisionali riguardanti le ERNs.

Il numero dei rappresentanti per ciascun ePAG è determinato in base all'ambito di applicazione del rispettivo ePAG. Secondo i dati più recenti - primavera 2017 - il numero di rappresentanti varia da 1 (per la Rete di riferimento europea sulle malattie cardiache) a 18 (per la Rete di riferimento europea sulle malattie respiratorie): il numero medio di componenti gli ePAG è di poco inferiore alle 6 persone. Un requisito fondamentale per diventare rappresentante dei pazienti negli ePAG è l'affiliazione ad un'associazione dei pazienti presente in Europa. I rappresentanti hanno un mandato permanente ufficiale per poter rappresentare EURORDIS e le associazioni dei pazienti ad essa affiliate e garantire, quindi, un'equa rappresentanza del punto di vista dei pazienti nelle rispettive ERN. Uno dei rappresentati ePAG siede nello board direzionale della propria ERN, mentre tutti avranno un ruolo nei vari sotto comitati, anche trasversali, della rete di riferimento. Le associazioni dei pazienti (membri di EURORDIS e non con sede in tutta l'Unione Europea) che hanno espresso un interesse per gli ePAG sono state invitate a votare on-line per scegliere i rappresentanti ePAG per il proprio raggruppamento ERN. Già le prime elezioni (primavera 2016) avevano premiato anche diversi rappresentanti dei pazienti italiani: complessivamente i componenti degli ePAG italiani erano 17 su un totale di 86 (19,7%), ovvero quasi 1 su 5. Questa tendenza è stata confermata anche dalle successive integrazioni: ad oggi (primavera 2017), i rappresentanti dei pazienti italiani nei 24 ePAG formalmente costituiti sono 25 su 142 (17,6%). Secondo i dati più aggiornati sono 15 su 24 (62,6%) gli ePAG in cui è presente almeno un rappresentante italiano.

## 1.2 Informazione

La Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02) parla esplicitamente della necessità di garantire l'accessibilità dell'informazione alle persone con malattia rara.

Nonostante l'esistenza di sistemi consolidati e altamente qualificati come Orphanet, dove tutte le informazioni presenti sono previamente validate da esperti

*Estratto dalla Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02)*

### VI. RESPONSABILIZZAZIONE DELLE ORGANIZZAZIONI DEI PAZIENTI

*18. di consultare i pazienti e i loro rappresentanti sulle politiche nel settore delle malattie rare e di facilitare l'accesso dei pazienti ad informazioni aggiornate su dette malattie*

<sup>48</sup> Un particolare ringraziamento a Claudio Ales, componente del Consiglio Direttivo di UNIAMO F.I.M.R. onlus e rappresentante ePAG della Rete di riferimento europea sulle sindromi da rischio di tumore ereditario per la preziosa collaborazione fornita nel recupero di parte delle informazioni considerate in questo paragrafo.



a livello internazionale e aggiornate regolarmente (per tutti i dati compare, infatti, la data dell'ultimo aggiornamento), diverse indagini svolte in questi ultimi anni<sup>49</sup> hanno tuttavia evidenziato come le persone affette da malattie rare e i loro familiari segnalino spesso difficoltà nell'ottenere le informazioni di loro interesse, validate e aggiornate. Allo stesso modo, i professionisti della salute hanno difficoltà ad accedere a queste informazioni, in molti casi scarse e spesso "disperse" all'interno delle pubblicazioni scientifiche.

L'informazione può essere quindi considerata come una delle maggiori criticità per le malattie rare. Questo nonostante in Italia esista una pluralità di riconosciute e qualificate fonti di informazione sulle malattie rare che dipendono dai diversi soggetti che intervengono sul tema, molte delle quali valorizzano il web o lo strumento della help-line come supporto (es. TVMR CNMR-ISS, istituiti in pressochè tutte le Regioni, altre linee telefoniche e sportelli dedicati sparsi nel territorio anche gestiti dalle Associazione dei pazienti, [www.malattirari.it](http://www.malattirari.it), infoline di Telethon, ...). Sul versante regionale, le richieste legate a questo ambito sono evase da molti dei Centri di coordinamento regionali per le MR grazie al loro legame diretto con la rete dei servizi, non solo sanitari, ma anche sociali per una presa in carico complessiva della persona con malattia rara e dei bisogni espressi. Il dare informazioni in ordine alle malattie rare alla rete rientra, peraltro, fra i compiti istituzionali dei Centri di coordinamento regionali per le MR come previsto dall'Accordo sottoscritto in Conferenza Stato Regioni nel 2007. A ciò si aggiunge la complessità dell'assetto istituzionale italiano che per alcuni temi, come le tutele sociali che riguardano anche le persone con malattia rara, comporta uno scenario molto complesso e articolato in ragione della regionalizzazione. Non va infine dimenticato che anche gli stessi professionisti sanitari vanno annoverati fra i potenziali beneficiari di informazioni sulle malattie rare (es. non solo sulla patologia ma anche sull'organizzazione del sistema, sui centri/presidi, etc. etc.).

*Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016*

### 3.8 INFORMAZIONE

*Garantire il potenziamento e il sostegno alla massima diffusione delle fonti informative istituzionali attualmente disponibili (siti web, telefoni e punti informativi nazionali, regionali e locali), promuovendone l'utilizzo da parte di tutti i portatori d'interesse e con la partecipazione dei pazienti nella fase di progettazione degli interventi informativi sulle Malattie Rare*

*Obiettivo informativo*

#### Numero di accessi al sito [www.orpha.net](http://www.orpha.net) e numero di pagine visitate

Anno	N. di accessi al sito	N. di pagine visitate sul sito
2012	4.397.294	12.207.186
2013	7.836.100	19.691.139
2014	5.422.288	32.425.302
2015	2.408.283	29.941.285
2016	13.601.381	47.499.248

*Obiettivo informativo*

#### Numero di accessi al sito [www.orphanet-italia.it](http://www.orphanet-italia.it) e numero di pagine visitate

Anno	N. di accessi al sito	N. di pagine visitate sul sito
2012	18.320	32.904
2013	13.218	20.946
2014	13.823	20.820
2015	14.319	20.935
2016	12.469	18.852

<sup>49</sup> Consultazione pubblica svoltasi in occasione della prima Conferenza Nazionale di EUROPLAN (2010), Indagine svolta sulle associazioni nell'ambito del progetto "Mercurio" promosso da UNIAMO F.I.M.R. onlus (2012), etc.



**Obiettivo informativo****Percentuale di nuovi visitatori del sito [www.orpha.net](http://www.orpha.net) e del sito [www.orphanet-italia.it](http://www.orphanet-italia.it)**

Anno	Percentuale di nuovi visitatori (totale) <a href="http://www.orpha.net">www.orpha.net</a>	Percentuale di nuovi visitatori <a href="http://www.orphanet-italia.it">www.orphanet-italia.it</a>
2012	68,16%	67,84%
2013	69,95%	74,09%
2014	63,18%	82,35%
2015	37,13%	84,54%
2016	68,70%	82,80%

**Obiettivo informativo****Numero di utenti registrati a "OrphaNews Europe" e "OrphaNews Italia"**

Anno	Utenti registrati a "OrphaNews Europe"	Utenti registrati a "OrphaNews Italia"
2012	14.500	2.465
2013	14.700	4.030
2014	15.568	4.563
2015	16.100	6.160
2016	16.100	6.396

Fonte	Periodo di riferimento
Orphanet	2012 - 2016

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	8

**Commento**

Il ruolo del sito di Orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)) si conferma come fonte qualificata di riferimento per l'informazione sulle malattie rare: nel 2016 il numero di accessi al sito è cresciuto in maniera importante (13.601.381) al pari del numero di pagine visitate (47.499.248)<sup>50</sup>. La percentuale dei nuovi visitatori sul

totale ritorna sui livelli registrati prima del 2015 (poco meno del 70%). Il sito nazionale ([www.orphanet-italia.it](http://www.orphanet-italia.it)) presenta dei dati in leggera contro-tendenza in quanto si assiste sia ad una contenuta riduzione (circa 2.000 unità) sia del numero degli accessi che del numero di pagine visitate. Rimane stabile sopra l'80% la percentuale di nuovi visitatori del sito nazionale. Negli ultimi anni si riscontra un forte incremento di utenti registrati a "OrphaNews Europe", la newsletter elettronica quindicinale del Comitato degli Esperti sulle Malattie Rare dell'Unione Europea (da 14.500 nel 2012 a 16.100 nel 2015, dato confermato anche per il 2016). Interessante segnalare come un analogo crescente interesse sia stato registrato dalla versione italiana "OrphaNews Italia", il cui numero di iscritti è più che raddoppiato nel corso del quinquennio 2012-2016 (da 2.465 nel 2012 a 6.396 nel 2016).

**Obiettivo informativo****Numero di contatti del Telefono Verde Malattie Rare del CNMR ISS con professionisti sanitari e persone con malattia rara e/o loro famigliari**

Anno	Numero di contatti con professionisti sanitari e/o altri operatori dei servizi	Numero di contatti con persone con malattia rara e/o loro famigliari
2012	278	2.163
2013	256	2.176
2014	213	1.816
2015	268	1.601
2016	310	1.764

Fonte	Periodo di riferimento
CNMR - ISS	2012 - 2016

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	8

<sup>50</sup> A tal proposito va ricordato come nel 2014 l'Autorità francese per la protezione dei dati, CNIL, abbia raccomandato ai gestori di siti web di informare la propria utenza sugli strumenti di misurazione utilizzati. Durante l'estate del 2014, è stato sviluppato un pop-up sul sito Orphanet con il quale veniva richiesto agli utenti l'autorizzazione per procedere a tale conteggio. La diminuzione del numero di sessioni e utenti nel 2015 si spiega con il fatto che gli utenti hanno rifiutato di essere conteggiati o sono rimasti connessi sulla pagina solo per un breve periodo di tempo e quindi non sono stati rilevati dallo strumento di misurazione. Tale procedura non ha avuto ripercussioni sulla durata delle visite ma può spiegare la diminuzione del numero totale di sessioni nel 2015 rispetto a quelle nel 2014 e l'analogo calo della percentuale di nuovi accessi. Nel 2016, tale avviso, invece, non ha compromesso il numero degli accessi al sito, forse anche grazie alla maggiore familiarità acquisita dagli utenti con i pop-up che si incontrano nella grande maggioranza dei siti visitabili sul web.



### Commento

Il Telefono Verde Malattie Rare (TVMR - 800 89 69 49; attivo dal Lunedì al Venerdì, ore 9.00-13.00) è stato istituito il 29-2-2008, in occasione del primo Rare Disease Day.

Nel corso del tempo, il TVMR ha avuto una importante evoluzione funzionale: nato come servizio erogatore di informazioni validate e aggiornate per pazienti, professionisti e cittadini, oggi svolge anche il ruolo di coordinamento della Rete Italiana Centri di Ascolto & informazione sulle MALattie raRE” (R.I.C.A.Ma.Re)<sup>51</sup>. Questa trasformazione, necessaria e doverosa, risponde in pieno alla missione istituzionale dell’Istituto Superiore di Sanità, quale organo tecnico-scientifico del Sistema Sanitario Nazionale.

Lanciata il 28 febbraio 2017, in occasione della X Giornata delle Malattie Rare, la Rete si pone l’obiettivo di rafforzare le collaborazioni fra servizi telefonici istituzionali, ottimizzare il flusso informativo e condividere competenze e conoscenze per orientare al meglio il cittadino, creando anche percorsi di formazione e aggiornamento per gli operatori (soprattutto dei distretti e delle ASL). L’iniziativa si rivolge attualmente a servizi telefonici istituzionali e prevede una adesione volontaria. I servizi che hanno già aderito sono: Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare - Friuli Venezia Giulia, Centro Interregionale delle Malattie Rare del Piemonte e della Valle d’Aosta, Centro di Coordinamento Rete Regionale per le Malattie rare - Lombardia, Centro Ascolto Malattie Rare - Toscana, il Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare - Campania, Coordinamento Regionale Malattie Rare - Sardegna, Coordinamento Regionale Malattie Rare - Puglia, Sportello Informativo e di Accoglienza per le Malattie Rare - Sicilia e Centro di Coordinamento Malattie Rare della Regione Basilicata. Il servizio TVMR, gestito dal Centro Nazionale Malattie Rare dell’Istituto Superiore di Sanità, è gratuito e copre tutto il territorio nazionale. Dall’estero è raggiungibile via mail: tvmr@iss.it. Il TVMR si rivolge alle persone con malattia rara e ai loro familiari, ai medici, agli operatori sanitari, sociali e socio-sanitari ed alla popolazione generale. A rispondere sono psicologi, unitamente a medici specialisti nel back-office. L’èquipe, mediante un ascolto attivo e personalizzato, accoglie le richieste e,

valorizzando le risorse esistenti a livello nazionale ed internazionale, fornisce informazioni su malattie rare, centri di diagnosi e cura, esenzioni, sperimentazioni cliniche, associazioni di pazienti, invalidità e disabilità. Inoltre, contribuisce ad orientare le persone in cerca di diagnosi verso i centri clinici più appropriati. Sono stati 310 i contatti nel corso dell’anno 2016 da parte degli operatori, in crescita rispetto all’anno precedente (+52 unità). Nello stesso anno sono stati 1.764 i contatti da parte di pazienti, di loro famigliari e di rappresentanti associativi: anche su questo fronte si registra una leggera ripresa con un aumento di oltre 160 unità rispetto all’anno precedente. Accanto a queste tipologie principali, inoltre, vi sono altre categorie di utenti che contattano il TVMR, quali ad esempio rappresentanti istituzionali, giornalisti, studenti, operatori di servizi informativi locali etc. etc. La diminuzione rispetto ai valori del biennio iniziale del nostro periodo di osservazione (2012-2013) potrebbe essere correlata all’attivazione, nel corso del tempo, di altri servizi di informazione, locali e/o regionali, e all’incremento dell’utilizzo dei canali web, sia istituzionali che associativi. Sono infatti attivi i numeri di riferimento di diverse Regioni, al pari di altre linee telefoniche (es. infoline di Telethon) oltre a numerosi sportelli dedicati sul territorio, all’interno di ASL, degli ospedali o gestiti dalle stesse associazioni dei pazienti. Tali servizi, indicati sovente ai propri utenti dallo stesso TVMR, essendo inseriti nel contesto sociale cui la persona con malattia rara e la sua famiglia fanno riferimento, possono fornire un supporto più capillare all’interno dei percorsi socio-assistenziali presenti nel territorio.

Il Telefono Verde Malattie Rare del CNMR-ISS è uno dei rappresentanti italiani che partecipano all’European Network of Rare Diseases Help Lines (Enrdhl, vd. box di approfondimento), network coordinato da EURORDIS. L’altro è il Coordinamento delle malattie rare della Regione Veneto (vd. box sulle help-line regionali). Il network ha lo scopo di facilitare la condivisione di buone prassi, indicazioni procedurali e di qualità a livello europeo.

<sup>51</sup> Notiziario ISS, Volume 30 n.3, marzo 2017, p.14

## Approfondimento

Sul fronte delle help-line telefoniche, gli strumenti esistenti si differenziano per le finalità e le modalità operative e conseguentemente per il supporto che sono in grado di offrire agli utenti, nonché per il grado di copertura territoriale; ciò crea territorialità e ciò crea ovviamente delle diversità di offerta nei confronti delle persone con malattia rara.

Negli ultimi anni, hanno avuto una crescente diffusione i supporti informativi basati principalmente, se non esclusivamente, sul canale internet, generalmente promossi dalle associazioni di utenza, sia di natura più prettamente informativa (es. [www.malattiarari.it](http://www.malattiarari.it), promosso da UNIAMO F.I.M.R. onlus o di [www.malattierare.cittadinanzattiva.it](http://www.malattierare.cittadinanzattiva.it), promosso da Cittadinanza Attiva nel 2014) che interattiva, come nel caso dell'esperienza promossa da EURORDIS e NORD<sup>52</sup> attraverso le community dedicate alle malattie rare ([www.rareconnect.org/it](http://www.rareconnect.org/it), vd. box di approfondimento), che offrono un canale social riservato alla condivisione delle esperienze fra le persone con malattia rara.

Da ultimo, a fronte delle criticità sopra richiamate, si segnala anche l'avvio di due nuove iniziative promosse da UNIAMO F.I.M.R. onlus sul tema: la prima – il progetto S.A.I.O. – co-finanziato con i fondi dell'Otto per mille della Chiesa Valdese, per strutturare un servizio gratuito di ascolto, informazione e orientamento sulle malattie rare (vd. box di approfondimento); e la seconda, il progetto “RINGS - Rare Information Network Generating Solutions” per sviluppare un'innovativa piattaforma web che integra un servizio di video-conferenza e di video-consulento da remoto, permettendo ai malati rari di raggiungere e dialogare facilmente con altri pazienti per condividere informazioni ed esperienze e/o con un network di professionisti presenti nella piattaforma con un proprio profilo, in ambito socio-sanitario, psicologico, sociale, amministrativo-giuridico, (vd. box di approfondimento).

### Help Line regionali

I centri di coordinamento regionali/interregionali per le malattie rare assolvono generalmente anche ad una funzione informativa e di orientamento rispetto alle persone con malattia rara, come previsto dall'Accordo della Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 10 maggio 2007.

Fra le esperienze regionali su questo versante si segnalano, per la particolare infrastruttura della quale si sono dotati e l'offerta resa disponibile:

- Coordinamento Regionale per le Malattie Rare della Regione Veneto (tel. 049 8215700; e-mail: [malattierare@regione.veneto.it](mailto:malattierare@regione.veneto.it)), al quale, dal lunedì al venerdì, dalle 9.00 alle 18.00, rispondono operatori specializzati: medici, farmacisti e una psicologa. Dal 2014 è stato attivato con lo stesso orario anche il numero verde gratuito 800-318811. I numeri degli ultimi anni sono sostanzialmente stabili con circa 2.100 contatti annui con professionisti sanitari e/o altri operatori dei servizi e 1.100 contatti con i pazienti con malattia rara e/o loro familiari.
- Regione Toscana - Centro di Ascolto Malattie Rare: un servizio telefonico al quale è possibile rivolgersi se si sta affrontando una malattia rara o se la persona ammalata è un proprio familiare o assistito. Gli operatori del servizio offrono informazioni e sostegno psicologico. Si può telefonare al numero verde regionale gratuito 800 880101, attivo dal lunedì al venerdì dalle 9.00 alle 18.00 o inviare una e-mail a [ascolto.rare@regione.toscana.it](mailto:ascolto.rare@regione.toscana.it);
- Regione Lombardia - Istituto di ricerche farmacologiche “Mario Negri” IRCCS (035-4535304): servizio di help-line e di documentazione scientifico/divulgativa a disposizione degli ammalati e degli operatori sanitari.

<sup>52</sup> National Organization for Rare Disorders, associazione di riferimento delle persone con malattia rara negli Stati Uniti d'America



- Si segnala inoltre che oltre alle Regioni sopra citate, anche l'Abruzzo, la Basilicata, la Provincia Autonoma di Bolzano, la Calabria, la Campania, l'Emilia Romagna, il Friuli Venezia Giulia, il Lazio, la Liguria, le Marche, il Piemonte, la Puglia, la Sicilia, la Sardegna, la Provincia Autonoma di Trento, l'Umbria e la Valle d'Aosta, hanno messo a disposizione dei pazienti e dei loro familiari dei recapiti telefonici ai quali rivolgersi per ricevere informazioni e consulenza.

#### **“Info\_Rare” – l’help-line di Fondazione Telethon<sup>53</sup>**

Info\_Rare è il servizio informativo messo a disposizione di tutti coloro che necessitano di informazioni sulle malattie genetiche rare e risponde alle richieste che giungono a Fondazione Telethon, fornendo i riferimenti utili per la diagnosi e per la presa in carico dei pazienti e le ultime notizie riguardanti gli studi in corso sulle patologie genetiche. L'help-line è accessibile attraverso il modulo online compilabile sul sito. Ben 1077 i contatti registrati nel corso dell'anno 2016, in deciso aumento rispetto ai 755 del 2015 e ai 743 del 2014.

#### **Rare Disease Community<sup>54</sup>**

“RareConnect” è stata realizzata da EURORDIS e NORD per creare un luogo sicuro dove le persone affette da una malattia rara e le loro famiglie possono entrare in contatto e condividere esperienze di vita, trovando informazioni e risorse utili. Ogni community di “Rare Connect” è gestita da rappresentanti delle persone con malattia rara, e permette di:


- capire, ovvero comprendere cosa significa vivere con una malattia rara e condividere la propria storia personale, leggere le testimonianze dei malati, condividere foto e contattare le associazioni di rappresentanza. La sezione “capire” di RareConnect promuove la consapevolezza e la comprensione attraverso esperienze di vita quotidiana;
- incontrarsi, attraverso la messa a disposizione di un luogo sicuro per incontrare amici, porre domande, iniziare o partecipare a conversazioni a tema e interagire con altre persone che affrontano le stesse sfide;
- apprendere, attraverso la messa a disposizione di informazioni di qualità da fonti attendibili.

A fine 2016 risultano attive 103 community (erano 35 a fine 2012) tutte tradotte in 5 lingue (inglese, francese, spagnolo, tedesco e italiano) con 29.900 utenti registrati (erano 3.026 nel 2012): l'Italia nel 2016 si riconferma, come l'anno precedente, il secondo Paese, dopo gli USA, con il numero maggiore di visite (91.714 rispetto alle 23.388 del 2012). Evidente la crescita negli ultimi 5 anni: il numero di community attive è quasi triplicato, il numero degli utenti registrati è aumentato di 9 volte e le visite dall'Italia sono quasi quadruplicate.

Anno	Numero di community attive	Numero di utenti registrati	Numero di visite dall'Italia nell'anno
al 31.12.2012	35	3.026	23.388
al 31.12.2013	49	8.503	56.915
al 31.12.2014	74	12.877	85.670
al 31.12.2015	86	22.615	79.441
al 31.12.2016	103	28.900	91.714

<sup>53</sup> <http://www.telethon.it/cosa-facciamo/per-i-pazienti/info-rare>

<sup>54</sup> [www.rareconnect.org/it](http://www.rareconnect.org/it)

- L'European Network of Rare Diseases Help Lines (Enrdhl) è nato nel 2006-2008 come outcome del progetto europeo Rapsody condotto da EURORDIS. Attualmente, include 12 help line (erano 11 nel 2014) di 7 diversi Paesi: Bulgaria, Croazia, Francia, Italia, Portogallo, Romania, Spagna e Svizzera. Per l'Italia vi partecipano il Telefono Verde Malattie Rare del CNMR- ISS e Coordinamento delle malattie rare della Regione Veneto. Per maggiori informazioni sulle attività del network: <http://www.eurordis.org/content/help-line-services>
- 
- Si segnala, inoltre, anche O.Ma.R. – Osservatorio Malattie Rare – prima agenzia giornalistica nazionale, regolarmente registrata, interamente dedicata al mondo delle malattie e dei tumori rari. Obiettivo dell'iniziativa è primariamente quello di aumentare la sensibilità dell'opinione pubblica in materia di malattie e tumori rari attraverso una comunicazione chiara e scientificamente corretta sia su quanto riguarda la ricerca, le sperimentazioni in corso e il progresso medico-diagnostico, sia per quanto riguarda i servizi, le agevolazioni e l'assistenza - di livello nazionale e territoriale - di cui i malati possono usufruire. Avendo come obiettivo quello di aumentare l'informazione corretta in circolazione su questi temi il progetto lavorerà su due canali: da una parte la funzione di agenzia stampa specializzata rivolta principalmente ai media, dall'altra la divulgazione di notizie attraverso il portale a libero accesso e ad amplissima accessibilità, per la fruizione da parte dei pazienti, dei familiari e del pubblico interessato.



servizio di ascolto,  
informazione e orientamento  
per le malattie rare

Grazie al contributo dell'Ufficio Otto per Mille della Chiesa Valdese UNIAMO F.I.M.R. Onlus, avvia un servizio gratuito di ascolto, informazione e orientamento sulle malattie rare per rispondere alle esigenze informative e di supporto che le persone manifestano in relazione a questa particolare esperienza che provoca generalmente sconcerto, disorientamento e solitudine in chi si trova a doverla affrontare. Il progetto, esteso a tutto il territorio nazionale, prevede il coinvolgimento di volontari e l'intervento di professionisti della relazione di aiuto e l'utilizzo di tecnologie particolarmente innovative: accanto ai tradizionali canali di accesso (via telefono ed e-mail), sarà, infatti, attivato un sistema di video-conferenza on-line fruibile da computer, tablet e smartphone, disponibile anche in lingua inglese e spagnola e in lingua italiana dei segni (LIS) per favorire l'accessibilità del servizio e l'abbattimento delle barriere di comunicazione. Il tutto in un rapporto di stretta collaborazione e integrazione con le principali istituzioni di riferimento del settore per favorire la relazione con i servizi. Nell'ambito del progetto è prevista anche la realizzazione di una guida di riferimento agli strumenti di informazione per le persone con MR e/o i loro familiari e/o rappresentanti associativi da distribuire attraverso le associazioni e i vari stakeholder coinvolti.



**RINGS**  
Rare  
Information  
Network  
Generating  
Solutions

Attraverso il progetto “RINGS - Rare Information Network Generating Solutions”, co-finanziato da Fondazione Vodafone con il bando “Digital for social”, UNIAMO F.I.M.R. Onlus sta sviluppando il sito [www.malattirari.it](http://www.malattirari.it) con un servizio di video-conferenza e di video-consulento da remoto permettendo ai malati rari di raggiungere e dialogare facilmente con un network di professionisti in ambito socio-sanitario, psicologico, sociale, amministrativo-giuridico, presenti nella piattaforma con un proprio profilo personale, nonché con altre persone accomunate da esperienze simili per condividere informazioni ed esperienze.

**Sono tre i filoni principali di intervento in fase di implementazione:**

- il primo di tipo giuridico-amministrativo-fiscale sui cd. "diritti esigibili" con due sotto-specializzazioni: una più prettamente relativa all'accesso al mondo del lavoro (certificazioni, prestazioni sociali, L. 68/1999) e una più specifica per gli aspetti relativi alle agevolazioni fiscali;
- il secondo, di supporto psicologico;
- e il terzo, per l'informazione sugli aspetti di natura medico sanitaria e socio-sanitaria.

Per rispondere alle esigenze conoscitive delle persone con malattia rara e/o dei loro familiari sono stati individuati i professionisti in ambito giuridico-fiscale, psicologico e sanitario e socio-sanitario che collaboreranno alle azioni progettuali. Saranno abilitati alla piattaforma anche diversi rappresentanti ePAGs di EURORDIS al fine valorizzare lo scambio e l'expertise nelle 24 ERNs.

Il progetto è in corso e verrà ufficialmente lanciato con una campagna promozionale in autunno.

### 1.3 Formazione

La formazione è un aspetto cruciale nel campo delle malattie rare, come anche la Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02) ha ribadito.

*Estratto dalla Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02)*

**V. RIUNIRE A LIVELLO EUROPEO LE COMPETENZE SULLE MALATTIE RARE**

*17 b) un insegnamento e una formazione adeguati per tutti i professionisti del settore sanitario per renderli consapevoli dell'esistenza di queste malattie e delle risorse disponibili per il loro trattamento*

*17 c) lo sviluppo della formazione medica in settori riguardanti la diagnosi e la gestione delle malattie rare, quali la genetica, l'immunologia, la neurologia, l'oncologia o la pediatria*

In Italia la formazione di base, così come quella specialistica, compete principalmente alle Università che

gestiscono i corsi universitari e le scuole di specializzazione; le Regioni possono garantire un'offerta formativa ulteriore. L'aggiornamento professionale (prevalentemente sotto la forma dell'ECM) per il personale sanitario è organizzato a livello nazionale, regionale e locale (Ministero della salute, Istituto Superiore di Sanità, Regioni e Associazioni di categoria, Società scientifiche, Federazioni e Ordini Professionali, ...).

Il tema delle malattie rare non è ancora entrato in maniera strutturale nei percorsi formativi di base e specialistici (in quest'ultimo caso salvo qualche eccezione sulla base della sensibilità e l'azione volontaria di singoli).

Anche per questo si evidenzia una consistente difficoltà, soprattutto da parte di MMG/PLS - primo punto di contatto del paziente con il SSN/SSR - ad interpretare una sintomatologia complessa e a formulare un sospetto diagnostico, con conseguenti ritardi nella diagnosi e nella terapia<sup>55</sup>. Secondo un recente studio, realizzato in Regione Lombardia, utilizzando i dati del

Registro Lombardo delle Malattie Rare, il ritardo diagnostico è pari in media a 6,5 anni (stima effettuata considerando l'intervallo di tempo trascorso tra evidenza dei sintomi e segni sicuramente riconducibili alla malattia e data della diagnosi): il dato medio fa ovviamente sintesi di situazioni molto diversificate a seconda delle patologie. Il dato del lavoro effettuato da Regione Lombardia, CREA Sanità – Università di Tor Vergata, CRISP, Istituto di ricerche farmacologiche “Mario Negri”, non si distanzia molto da quello stimato qualche anno prima da parte del CNMR dell’ISS (5 anni)<sup>56</sup>. Per migliorare la consapevolezza e la conoscenza dei professionisti sanitari sulle malattie rare si rileva quindi la necessità di sviluppare opportune azioni di natura formativa nei percorsi di formazione di base e specialistica, le quali rischiano di avere però tempi lunghi di produzione dei risultati; per questo motivo devono essere necessariamente accompagnate anche da azioni di aggiornamento e da altre linee di intervento come, ad esempio, le azioni di tipo informativo. Un ulteriore elemento di complessità è rappresentato dall’elevato numero di patologie rare che deve essere coniugato con la necessità di sintesi delle azioni formative di aggiornamento o, ancora, dal ridotto numero di casi delle patologie ultra-rare per le quali possono assumere ancora più rilevanza le testimonianze dei pazienti e delle loro rappresentanze associative, che contribuiscono a sviluppare, insieme ai medici e agli altri operatori, conoscenze e competenze sulla patologia.

Gli elementi di criticità sopra indicati sono stati ben evidenziati anche nel documento di PNMR 2013-2016 che parla esplicitamente della necessità di agire un intervento formativo a favore dei professionisti (con particolare attenzione ai MMG e ai PLS per indirizzare correttamente il paziente allo specialista del SSN in grado di formulare il sospetto diagnostico nel minor tempo possibile ed orientarlo verso lo specifico presidio della rete delle malattie rare in grado di garantire la diagnosi della malattia e contribuire attivamente alla presa in carico del paziente), dei pazienti e delle loro Associazioni e delle persone coinvolte nell’assistenza (caregiver, familiari, volontariato).

*Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016*

### 3.7 FORMAZIONE

#### 3.7.1 PROFESSIONISTI

*Formazione di base: nei corsi di laurea in Medicina e di tutte le professioni sanitarie è necessario prevedere la conoscenza degli aspetti peculiari della presa in carico di un paziente con MR*

*Formazione specialistica: nella formazione di secondo livello (scuole di specializzazione e master), il tema delle MR dovrà essere integrato al contenuto specifico di ciascun corso*

*La formazione specifica in Medicina Generale deve prevedere un focus sulle Malattie Rare*

*Formazione Continua (ECM): il tema delle MR deve essere inserito nei contenuti dell’ECM nazionale e regionale e nei Piani Formativi delle Aziende sanitarie*

#### 3.7.2 PAZIENTI, CAREGIVER, FAMILIARI, VOLONTARI

*È necessario dedicare specifici programmi formativi ai “pazienti”, alle loro Associazioni, ordinati per gruppi di patologia, bisogni assistenziali e prassi e contenuti dei processi decisionali*

#### Numero di corsi ECM dedicati alle malattie rare (ricerca per parole chiave “malattia rara” e “malattie rare”) totale e per tipologia di formazione

Anno	Numero di corsi ECM dedicati alle malattie rare	Tipologia di formazione	
		Formazione residenziale	Formazione sul campo
2012	25	25	0
2013	33	32	0
2014	42	40	0
2015	40	38	0
2016	42	42	0

<sup>55</sup> CREA Sanità, “Laboratorio Malattie Rare: epidemiologia e utilizzazione dei servizi sanitari nel contesto delle malattie rare”, 2015

<sup>56</sup> Taruscio D (Ed.), “Il Registro Nazionale e i Registri Regionali/interregionali delle malattie rare. Rapporto anno 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011 (Rapporti ISTISAN 11/20)



Fonte	Periodo di riferimento
Banca Dati Corsi ECM Agenas	2012 - 2016
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	7

#### Commento

Pur nella limitatezza dei termini utilizzati per la ricerca, è possibile osservare un incremento nel tempo del numero di eventi formativi dedicato alle malattie rare e l'avvio, seppure ancora poco diffuso, anche della modalità di formazione a distanza (vd. box di approfondimento).

## Approfondimento



### Conoscere per assistere

Un notevole contributo alla realizzazione di azioni formative sul settore delle malattie rare è venuto dal progetto “Conoscere per assistere” sviluppato da UNIAMO F.I.M.R. onlus e rivolto a MMG/PLS e frutto di una programmazione condivisa con i diversi attori (FIMG, FIMP, SIP, SIMG, SIMGePeD e SIGU e sostenuto da Farindustria), avviato nel 2010. L'iniziativa formativa è focalizzata sui temi del sospetto diagnostico, della qualità assistenziale e della transizione dall'età pediatrica a quella adulta. Nei 16 corsi realizzati finora sono stati coinvolti oltre 560 MMG/PLS e 150 altre professioni sanitarie, con una media di 50 partecipanti per evento formativo.

### International Summer “School Rare Disease & Orphan Drug Registries”

I Registri rappresentano una risorsa fondamentale per gli studi epidemiologici a supporto della pianificazione sanitaria e della ricerca. Per questo, da sempre attivo su questi temi, il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità fin dal 2013 organizza la “International Summer School Rare Disease & Orphan Drug Registries” (ed. 2016: <http://www.iss.it/cnmr/?lang=1&id=2662&tipo=3>) un corso di altissima qualità, divenuto ormai un appuntamento annuale. Il percorso formativo si rivolge ad operatori sanitari, ricercatori, medici specialisti, amministratori di registri, database manager e rappresentanti di associazioni di pazienti che sono già coinvolti in un'attività di registro o intendono istituire un Registro di Malattia Rara.

La Summer School accoglie ogni anno un numero massimo di 27 partecipanti, provenienti da tutta l'Europa e utilizza il metodo didattico del Problem Based Learning, una tecnica pedagogica basata su una forte interattività e sul coinvolgimento attivo dei discenti.

Negli ultimi anni, inoltre, la Summer School è realizzata back-to-back con il “RD-Connect BYOD (Bring Your Data) Workshop to Link Rare Disease Registries”, un workshop realizzato nell'ambito del progetto europeo RD-Connect ([www.rd-connect.eu](http://www.rd-connect.eu)). Il workshop è un mix tra un hackathon (un evento in cui esperti di computer e altre parti interessate lavorano insieme su un progetto software) e un hands-on tutorial, in cui i proprietari di dati generano i loro primi propri dati collegati e li rendono FAIR (Findable, Accessible, Interoperable and Reusable) ovvero “reperibili, accessibili, interoperabili e riutilizzabili”, in modo da consentire lo scambio di informazioni con altri sistemi.

### Patient partnership - Insegnare e apprendere la medicina con il paziente formatore

L'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia ha recentemente promosso un'esperienza fortemente innovativa nell'ambito dei percorsi di formazione dei MMG in Italia con particolare riferimento alla relazione tra medico e paziente. L'ultimo workshop “Insegnare e apprendere la medicina con il paziente formatore”, tenutosi a Modena lo scorso 10 giugno 2017, ha coinvolto pazienti, familiari, medici di medicina generale, studenti e docenti ed è stato promosso dall'Università, in collaborazione con la SIMG - Società Italiana di Medicina Generale, in continuità con l'esperienza dell'Università di Montreal (Canada) e con l'associazione modenese “TANDEM curati e curanti insieme per la formazione” che si prefigge di migliorare la personalizzazione e l'umanizzazione delle cure mediche, intervenendo nel processo formativo dei professionisti della salute attraverso un'associazione forte e collaborativa (“tandem”) paziente/professionista nel proporre l'esperienza di partenariato delle cure. L'esperienza canadese presa a riferimento propone il modello del “partenariato dei pazienti” o “patient partnership”, ovvero un protocollo a livello di formazione universitaria che ha come compito principale quello di occuparsi del



- coinvolgimento e della formazione di un gruppo di pazienti che avranno come scopo quello di formare, a loro volta, i futuri medici o gli specialisti già formati valorizzando, in particolare, il cd. “sapere dell’esperienza”, ovvero le conoscenze “esperienziali” - acquisibili solo dall’esperienza - che hanno un valore piuttosto alto in quanto permettono al medico di imparare quali sono le necessità principali del paziente durante l’elaborazione della propria malattia. Si tratta di un’esperienza particolarmente interessante anche perché si integra con quanto prevede il Piano Nazionale della Cronicità approvato con l’accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 15 settembre 2016: il piano, infatti, *“intende promuovere anche un’evoluzione verso la cosiddetta “Value Based Medicine”, vale a dire verso una medicina efficace ma sostenibile sia in termini economici (in grado di conciliare l’aumento dei costi associato all’innovazione con la necessità delle cure) sia in termini di valori individuali e sociali (in grado di conciliare le linee guida EBM con gli effettivi bisogni/valori del paziente e della comunità in cui vive)”*.

### **Esperienze di formazione a distanza**

- L’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS di Roma, in collaborazione con l’Accademia Nazionale di Medicina di Genova, sotto la responsabilità scientifica del prof. Bruno Dallapiccola, ha promosso il corso di formazione a distanza dal titolo “Approccio alle Malattie Rare” rivolto a medici e altre professioni sanitarie (fruibile dal 1-10-2014 al 30-09-2015) a cui hanno partecipato concludendo l’intero corso 11.359 professionisti. Il corso, interamente fruibile in modalità FAD, ha previsto una serie di lezioni affidate a esperti della materia, attivamente impegnati nel settore delle malattie rare, che hanno sviluppato un percorso di lezioni dedicate a specifiche malattie rare, a gruppi di malattie o ad altri aspetti ad esse collegati. Da segnalare il coinvolgimento, nell’ambito del percorso formativo, anche di un rappresentante delle associazioni (nella persona del presidente di UNIAMO F.I.M.R. onlus). Nel 2016 L’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS di Roma ha inoltre promosso il corso di formazione a distanza dal titolo “Temi di genetica medica” (fruibile dal 1-8-2016 al 31-12-2016) che prevedeva 8 lezioni per un totale di 8 crediti ECM. Alla formazione a distanza hanno partecipato complessivamente 27.801 professionisti. Il corso si è proposto di illustrare sinteticamente alcuni aspetti maggiormente tradizionali, ma ancora attuali, delle analisi genetiche, integrandole con le conoscenze più recenti. Il focus del corso sono state le analisi citogenetiche, che stanno progressivamente migrando dal tradizionale approccio analitico al microscopio alle indagini citogenomiche, e i test genetici che hanno aumentato il loro potere diagnostico trainati dalle tecniche di sequenziamento di seconda generazione. Nel corso di 6 mesi (durata della FAD) gli utenti iscritti che hanno completato il corso con diritto ai crediti ECM 21.280 per un totale di 170.240 crediti ECM. Sulla base di queste positive esperienze, l’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS di Roma ha promosso altri due corsi di formazione a distanza, entrambi rivolti a tutte le professioni sanitarie e dal titolo, rispettivamente “Riconoscere una malattia rara” (fruibile dal 15-04-2017 al 14-04-2018) e la seconda edizione di “Temi di genetica medica” (fruibile dal 15-03-2017 al 14-03-2018).
- Il Centro Nazionale Malattie Rare e l’Ufficio Relazioni Esterne dell’Istituto Superiore di Sanità, hanno promosso il corso gratuito di formazione a distanza per medici e altre professioni sanitarie dal titolo “Screening neonatale esteso per la prevenzione di malattie metaboliche congenite (malattie rare)” (fruibile dal 18-3-2015 al 18-03-2016). Il corso, che ha contato 8.255 iscritti, si è posto l’obiettivo di mettere in grado i partecipanti di riconoscere la rilevanza dello screening neonatale esteso (SNE) alle Malattie Metaboliche Congenite (MMC) quale strumento di prevenzione secondaria delle malattie rare e di avviare una buona pratica informativa al fine di facilitare processi di empowerment di tutti gli attori coinvolti nello SNE: dai familiari agli operatori sanitari. Erogato sulla piattaforma per la formazione a distanza dell’ISS ([www.eduiss.it](http://www.eduiss.it)), il corso si basava sull’integrazione di metodi di apprendimento attivo, in particolare il Problem Based Learning (PBL), con i più innovativi strumenti del web-based learning. Il PBL, un metodo didattico incentrato sulla risoluzione di problemi ispirati a specifici contesti lavorativi volto a sviluppare nel discente capacità di lifelong learning, ha riscosso un altissimo livello di gradimento da parte dei partecipanti.



## 2. Ricerca

**Romano Astolfo**  
Sinodè

**Paola Bragagnolo**  
Sinodè

Le malattie rare sono state una delle priorità del sesto<sup>57</sup> e del settimo programma quadro di ricerca e sviluppo della Comunità<sup>58</sup>, poiché per sviluppare nuovi strumenti diagnostici e nuove terapie per le malattie rare, nonché ai fini della ricerca epidemiologica su tali patologie, servono strategie plurinazionali, al fine di aumentare il numero di pazienti per ogni studio, come ribadito anche nella Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02). Anche in Horizon 2020, il nuovo programma quadro per il periodo 2014-2020, è prevista un'attenzione per il settore delle malattie rare.

Nella logica della collaborazione, anche nell'ambito della ricerca, si inseriscono i provvedimenti approvati dalla Comunità Europea come la 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). La capacità di ricerca è, infatti, uno dei criteri che devono soddisfare i Centri che si candidano a far parte delle reti di riferimento europee o ERN (European Reference Network), in ciò adempiendo a quanto previsto dall'articolo 12 della 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, laddove affermava che le reti di riferimento europee avrebbero potuto fungere anche

*Estratto dalla Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02)*

### III. RICERCA SULLE MALATTIE RARE

**6)** di identificare ricerche e risorse di ricerca esistenti in ambito nazionale e comunitario, al fine di stabilire lo stato attuale delle conoscenze, di valutare la situazione della ricerca nel settore delle malattie rare e di migliorare il coordinamento dei programmi comunitari, nazionali e regionali per la ricerca nel campo delle malattie rare

**7)** di individuare le esigenze e le priorità per la ricerca di base, clinica, traslazionale e sociale nel settore delle malattie rare e le modalità per incentivarle nonché promuovere approcci cooperativi interdisciplinari che possono essere trattati in modo complementare attraverso programmi nazionali e comunitari;

**8)** di promuovere la partecipazione di ricercatori nazionali a progetti di ricerca sulle malattie rare finanziati a tutti i livelli appropriati, compreso quello comunitario

**9)** di inserire nei loro piani o strategie disposizioni volte a promuovere la ricerca nel settore delle malattie rare;

**10)** di facilitare, in collaborazione con la Commissione, lo sviluppo della cooperazione nella ricerca con paesi terzi attivi nel settore della ricerca sulle malattie rare e più in generale per quanto riguarda lo scambio di informazioni e la condivisione delle competenze

da punti nevralgici per la formazione e la ricerca in campo medico.

Come afferma anche il PNMR, la ricerca, sia clinica che di base, è lo strumento di elezione per accrescere le conoscenze sulle malattie rare. Sebbene essa sia rappresentata a macchia di leopardo in Europa, il volume delle ricerche, complessivamente considerato resta basso, in rapporto all'elevato numero delle malattie ed alla loro eterogeneità. Per questo, è necessario attivare iniziative in grado di attrarre l'interesse dei ricercatori e dell'industria verso la ricerca sulle malattie rare.

<sup>57</sup> Decisione n. 1513/2002/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 giugno 2002, relativa al sesto programma quadro di azioni comunitarie di ricerca, sviluppo tecnologico e dimostrazione volto a contribuire alla realizzazione dello Spazio europeo della ricerca e all'innovazione (2002-2006)

<sup>58</sup> Decisione n. 1982/2006/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 dicembre 2006, concernente il settimo programma quadro della Comunità europea per le attività di ricerca, sviluppo tecnologico e dimostrazione (2007-2013)



Questa esigenza contrasta tuttavia con il numero contenuto di esperti, la limitatezza delle risorse dedicate, la scarsa attrazione verso questo tipo di ricerche, che individualmente hanno un basso impatto sociale. Inoltre, per l'industria, rappresenta un mercato piccolo, di nicchia, e, pertanto, la ricerca di base viene spesso demandata alle Università. Ne consegue la necessità di superare una serie di 'colli di bottiglia': in primo luogo, la scarsa numerosità dei pazienti, che richiede la promozione di studi collaborativi, di respiro nazionale ed internazionale, e la necessità di sviluppare disegni sperimentali clinici alternativi, applicabili a pochi pazienti; in secondo luogo, la limitata disponibilità di piattaforme altamente tecnologiche e la necessità di investire continuamente nell'innovazione; in terzo luogo, i limiti posti dalla peculiarità clinica delle malattie rare, di solito eterogenee, spesso non adeguatamente documentate a livello fenotipico, la cui storia naturale, in molti casi, è poco o affatto nota, e, più in generale, lo scarso interesse nei confronti della ricerca clinica.

Il PNMR 2013-2016 si pone esplicitamente l'obiettivo del potenziamento e del supporto alle attività di ricerca nel settore delle malattie rare ed individua una serie di azioni per garantirne il raggiungimento: in particolare si evidenzia la necessità di:

- individuare chiaramente delle priorità di ricerca, focalizzandosi sulle aree meno sviluppate
- favorire la tracciabilità delle ricerche sulle MR e la valutazione ex post dei risultati ottenuti, anche per supportare chi abbia dimostrato capacità e competenza nella ricerca,
- promuovere la ricerca multidisciplinare,

- favorire le sinergie per gruppi di patologie, per coordinare le attività e le casistiche, anche con la collaborazione delle Associazioni e il supporto delle Regioni,
- semplificare le procedure e prevedere il supporto necessario affinché in Italia aumentino le sperimentazioni cliniche di fase I,
- promuovere il trasferimento dei risultati delle ricerche dai luoghi di sperimentazione clinica a quelli dell'assistenza,
- dare continuità ai meccanismi di finanziamento,
- prestare attenzione anche alla ricerca sui medical device, che possono determinare la qualità di vita della persona in modo rilevante.

Il tutto deve avvenire considerando una informata, piena ed adeguata inclusione della persona con malattia rara nei percorsi della ricerca.

#### *Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2012-2016*

- Regolamento n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano

#### *Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2016*

- Autorizzazione 9/2013 Garante per la protezione dei dati personali, "Autorizzazione generale al trattamento di dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica", 27 dicembre 2013

## 2.1 Ricerca e sperimentazioni cliniche

A maggio 2014 è stato pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Comunità Europea il Regolamento n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, che abroga la precedente Direttiva 2001/20/CE.

Si tratta di un provvedimento che colma una serie di vuoti normativi sui clinical trial attraverso la creazione di un quadro uniforme per l'autorizzazione degli studi clinici da parte di tutti gli Stati Membri interessati con un'unica valutazione sui risultati.

L'art. 3 del Regolamento stabilisce, come principio ge-



nerale, che una sperimentazione clinica possa essere condotta esclusivamente se i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti sono tutelati e se essa è progettata per generare dati affidabili e robusti.

Al fine di migliorare la trasparenza dei dati derivanti dagli studi clinici si prevede che siano pubblicati in una banca dati europea accessibile al pubblico dei riassunti dettagliati, comprese le relazioni finali, una volta che sia stata presa una decisione in merito all'immissione in commercio di un farmaco o che la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio venga ritirata. Fra gli elementi di forza va sicuramente annoverata la valutazione unica europea di un trial clinico, condivisa da tutti gli Stati Membri coinvolti e di alto livello scientifico, un unico portale e database europeo gestiti dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), congiuntamente ad un unico punto di accesso per la sottomissione della documentazione ed un forum dedicato.

Il Regolamento facilita dunque la cooperazione transfrontaliera per rendere i test clinici più ampi e incoraggiare lo sviluppo di trattamenti speciali, ad esempio per le malattie rare.

Permangono tuttavia alcuni nodi critici, la cui risoluzione è demandata ai singoli Stati Membri, quali a titolo esemplificativo: la modalità di interazione con i Comitati Etici, la copertura assicurativa per gli studi sia profit che no-profit, la mancata chiarezza circa la possibilità di remunerare i pazienti per la perdita di guadagno legata alla partecipazione ad un trial clinico e non soltanto la previsione di un eventuale rimborso

spese, la necessità di armonizzare le normative nazionali in materia di consenso informato e protezione dei dati personali nelle popolazioni vulnerabili.

Anche l'Italia è chiamata ad operare entro ottobre 2018 il recepimento del nuovo regolamento sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano. Al riguardo si segnala che recentemente (giugno 2017) la Commissione Affari Sociali della Camera ha avviato l'esame Disegno di legge C. 3868 "Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali, nonché disposizioni per l'aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute" (che sostituisce il Disegno di Legge S. 1324 approvato dal Senato) che dovrebbe provvedere al riassetto e alla riforma della normativa in materia di sperimentazioni cliniche.

Come riportato nella presentazione del rapporto dell'AIFA "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia - 15° Rapporto Nazionale - 2016", l'anno 2015 è stato un periodo "di riflessione e preparazione dopo l'emanazione del Regolamento 536/2014, che comporterà un cambiamento radicale nell'impalcatura organizzativa e nella prospettiva delle sperimentazioni cliniche in Europa". Nel corso del 2015 si è avviato il rodaggio del nuovo Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica, una piattaforma che è ora a tutti gli effetti non più un semplice cruscotto di monitoraggio ma un vero e proprio workflow gestionale e un database globale per le sperimentazioni cliniche svolte in Italia i cui contenuti informativi si sono ulteriormente arricchiti.

#### Obiettivo informativo

### Sperimentazione cliniche<sup>59</sup> - Numero complessivo di studi clinici autorizzati negli ultimi 5 anni in Italia e in Europa

Anno	Italia	di cui sulle malattie rare	Europa
2012	697	n.d.	3.943
2013	583	117 (20,0%)	3.383
2014	592	139 (23,5%)	3.249
2015	681	167 (24,8%)	n.d.
2016 <sup>60</sup>	650	160 (24,6%)	n.d.

<sup>59</sup> Il riferimento è alle sole sperimentazioni cliniche dei medicinali

<sup>60</sup> I dati relativi non sono validati, in quanto il Rapporto Nazionale sulle Sperimentazioni cliniche 2017 è ancora in corso di elaborazione finale

**Obiettivo informativo**
**Sperimentazione cliniche - Numero complessivo di studi clinici autorizzati per fase (Fase I, Fase II, Fase III, Fase IV, ...) negli ultimi 5 anni in Italia**

Anno	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV	Bioeq/Biod	Totale
2012	41	258	308	87	3	697
2013	68	192	267	55	1	583
2014	60	217	258	56	1	592
2015	69	224	306	68	5	672
2016	64	244	279	62	1	650

**Obiettivo informativo**
**Sperimentazione cliniche - Numero complessivo di studi clinici autorizzati sulle malattie rare per fase (Fase I, Fase II, Fase III, Fase IV, ...) negli ultimi 4<sup>61</sup> anni in Italia**

Anno	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV	Bioeq/Biod	Totale
2013	20	47	46	4	0	117
2014	20	54	62	30	0	139
2015	20	69	73	5	0	167
2016	19	67	70	4	0	160

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
AIFA - Rapporto Nazionale "La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia" <sup>62</sup>	2012 - 2016	Output	6

**Obiettivo informativo**
**Sperimentazioni cliniche – Numero complessivo di studi clinici autorizzati sulle malattie rare per tipologia di promotore ed estensione – anni 2014 e 2015-**

Tipologia Promotore	Nazionali				Internazionali				Totale			
	2014		2015		2014		2015		2014		2015	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Profit	5	20,0	1	4,8	99	86,8	138	94,5	104	74,8	139	83,2
No profit	20	80,0	20	95,2	15	13,2	8	5,5	35	25,2	28	16,8
Totale	25	18,0	21	12,6	114	82,0	146	87,4	139	100,0	167	100,0

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
AIFA - Rapporto Nazionale "La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia" <sup>63</sup>	2014 - 2015	Output	6

<sup>61</sup> La distinzione del dato non è disponibile per l'anno 2012

<sup>62</sup> AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 12 °Rapporto Nazionale - 2013" e AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 13 °Rapporto Nazionale - 2014"- AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 14 °Rapporto Nazionale - 2015" "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 15 °Rapporto Nazionale - 2016"

<sup>63</sup> AIFA, 14 °Rapporto Nazionale - 2015" "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 15 °Rapporto Nazionale - 2016"



### Commento

Complessivamente l'Italia detiene una quota pari ad oltre il 18% della ricerca interventistica farmacologica europea (dato aggiornato al 2014). Il numero complessivo di studi clinici autorizzati, dopo il calo osservato in ragione della crisi economica nel 2013 rispetto al 2012, sia in Italia (dove si è registrato un - 16,4%, da 697 a 583) sia in Europa (-14,2%, da 3.943 a 3.383), è risalito a quota 650, riportandosi quasi sui livelli di cinque anni prima (anche se in leggero calo – meno 22 unità – rispetto al 2015). Interessante, notare a livello nazionale la crescita degli studi clinici autorizzati sulle malattie rare che sono passati dai 117 del 2013 (20,0% del totale) ai 160 del 2016 (24,6% del totale, in linea con il 24,8% dell'anno precedente).

La distribuzione per fase degli studi evidenzia, nel totale degli studi considerati, una prevalenza degli studi di Fase III (42,9% nel 2016) e di Fase II (37,5% nel 2016) rispetto a quelli di Fase I (9,8% nel 2015) e di Fase IV (9,5% nel 2016): la distribuzione ricalca quella degli ultimi 3 anni e conferma il rilevante incremento delle sperimentazioni di Fase I, che dal 2013 sono assestate intorno al 10% sul totale delle sperimentazioni cliniche. Stabile anche il peso complessivo delle Fasi I e II sul totale delle sperimentazioni cliniche che si attestano intorno al 47,5%. Si tratta di un segnale molto importante perché le fasi più precoci della ricerca hanno generalmente un effetto di “traino” per le fasi successive dello sviluppo clinico di un farmaco<sup>64</sup>. Nel 2016, il settore delle malattie rare evidenzia una leggera prevalenza degli studi in Fase III (43,8%) rispetto a quelli di Fase II (41,9%): la quota di studi di Fase I è, invece, pari al 11,9%, in riduzione rispetto al dato del 2013 (17,3%).

La distribuzione delle sperimentazioni cliniche per tipologia di medicinale evidenzia una chiara prevalenza dei principi attivi di natura chimica anche se in costante riduzione nel quadriennio considerato (dal 68,8% del 2013 al 61,5% del 2016) a cui fa da contrappeso la crescita dei principi attivi di natura biologica/bio-tecnologica (dal minimo del 28,2% del 2014 al 34,9% del 2016). I dati relativi alle malattie rare (disponibili solo per il 2016)

sono ancora più favorevoli ai principi attivi di natura biologica/bio-tecnologica che rappresentano il 36,3% del totale degli studi clinici sulle malattie rare, mentre i principi attivi di natura chimica si assestano sul 57,5%.

La crescita delle sperimentazioni nelle malattie rare è principalmente legata all'aumento delle sperimentazioni profit che passano dalle 104 (74,8%) del 2014 alle 139 (83,2%) del 2015 e alla crescita delle sperimentazioni in fase più avanzata di sviluppo: “questo segnale riflette l'evoluzione progressiva che sta vivendo lo scenario farmacologico attuale e che si intravede per il prossimo futuro, con l'arrivo in quantità crescente di farmaci innovativi e di risposte terapeutiche per patologie attualmente ancora prive di cura”<sup>65</sup>. In generale nel 2015 il numero totale delle sperimentazioni no profit rimane sostanzialmente invariato rispetto all'anno precedente (da 168 – 28,4% - nel 2014 a 164 – 24,4% nel 2015): nello specifico settore delle malattie rare riscontriamo, però, un calo (da 35 a 28 in termini assoluti ma il calo è ancora più evidente in termini percentuali: da 25,2% nel 2014 a 16,8% nel 2015), che come AIFA afferma nella Presentazione del 15 °Rapporto Nazionale su “La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia” (2016) si spera “... *tuttavia, che ciò non significhi un rallentamento nelle attività di ricerca che sono in genere propedeutiche all'individuazione di nuove strategie terapeutiche potenzialmente di scarso interesse per i promotori profit, ma di rilevante significatività per i pazienti ancora in attesa di risposte.*”

### Obiettivo informativo

#### Numero totale di progetti di ricerca in corso sulle malattie rare inseriti nel database di ORPHANET

Anno	Numero di progetti di ricerca in corso al 31.12	Numero di malattie rare considerate	Numero di Paesi <sup>66</sup>
2012	4.861	1.712	28
2013	4.293	1.708	29
2014	5.287	2.381	30
2015	4.134	2.157	35
2016	3.880	2.093	38

<sup>64</sup> AIFA, “La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 13 °Rapporto Nazionale - 2014”

<sup>65</sup> AIFA, “La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 15 °Rapporto Nazionale - 2016”

<sup>66</sup> Il dato si riferisce al numero di Paesi che forniscono i dati, non al numero di Paesi aderenti ad Orphanet

**Obiettivo informativo**
**Numero di trial clinici in corso sulle malattie rare inseriti nel database di ORPHANET**

Anno	Numero di trial clinici in corso al 31.12	Numero di malattie rare considerate	Numero di Paesi <sup>67</sup>
2012	2.611	618	28
2013	2.107	566	29
2014	3.912	757	30
2015	2.518	663	35
2016	2.455	666	38

Fonte	Periodo di riferimento
Rapporto Attività Orphanet (2012-2013-2014-2015) <sup>68</sup> Dati Orphanet 2016	2012 - 2016
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	6

**Commento**

Orphanet ha registrato negli ultimi anni un numero considerevole di progetti di ricerca in corso sulle malattie rare: nel 2012 erano 4.861 le iniziative di ricerca censite per un totale di 1.712 malattie rare considerate; tre anni dopo le ricerche erano divenute oltre 4.000 per un totale di 2.157 diverse malattie, anche se nel 2016 si è registrato un sensibile calo dei progetti in corso. Nel 2016, il numero complessivo di progetti di ricerca registrati al 31 dicembre (compresi quindi i progetti conclusi) erano 3.880 per un totale di 2.093 malattie considerate.

Il calo registrato nelle ultime due annualità è probabilmente da attribuirsi al passaggio tra la chiusura del precedente periodo di programmazione (2007-2013) e l'avvio del nuovo (2014-2020). A conferma dell'accresciuta attenzione al settore delle malattie rare è utile ricordare come il Sesto Programma Quadro di Ricerca (programmazione 2000-2006) abbia finanziato

**Obiettivo informativo**
**Numero di progetti di ricerca sulle malattie rare inseriti nella piattaforma ORPHANET con la presenza di gruppi di ricerca italiani negli ultimi 3 anni**

Numero di progetti di ricerca sulle malattie rare inseriti nella piattaforma ORPHANET con la presenza di gruppi di ricerca italiani	2014	2015	2016
Totale	969 (18,3%)	820 (19,8%)	803 (20,6%)
Totale progetti	5.287	4.134	3.880

Fonte	Periodo di riferimento
Orphanet	2014 - 2016
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	6

59 progetti di ricerca sulle malattie rare con un contributo totale di circa 230 milioni di euro; il Settimo Programma Quadro, per il periodo 2007-2013, ha finanziato un numero quasi doppio di progetti sulle malattie rare (circa 120) con un contributo complessivo di oltre 620 milioni (oltre 2 volte e mezza l'investimento complessivo profuso nel precedente periodo di programmazione).

Interessante anche l'incremento dei trial clinici sulle malattie rare che passano dai 2.611 del 2012 ai 3.912 del 2014 con un incremento anche del numero di patologie considerate che passano da 618 a 757, per poi scendere a 2.455 trial clinici nel 2016 per un totale di 666 patologie. Nel 2016, il numero complessivo di trial clinici registrati al 31 dicembre (compresi quindi i progetti conclusi) erano 4.525 per un totale di 843 malattie considerate.

Sulla base dei dati dei Rapporti EUCERD sullo stato dell'arte delle attività per le malattie rare in Europa (2012-2014<sup>69</sup>) sul fronte della ricerca l'Italia gioca un

<sup>67</sup> Il dato si riferisce al numero di Paesi che forniscono i dati, non al numero di Paese aderenti ad Orphanet

<sup>68</sup> Orphanet, "Orphanet - 2012 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, February 2013; Orphanet, "Orphanet - 2013 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, February 2014; Orphanet, "Orphanet - 2014 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, May 2015

<sup>69</sup> Rodwell C., Aymé S., eds., "2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2014; Aymé S., Rodwell C., eds., "2013 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2013; Aymé S., Rodwell C., eds., "2012 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases", July 2012.



ruolo importante nel panorama internazionale collocandosi, all'epoca, appena ai piedi del podio per quanto attiene alle collaborazioni nei progetti finanziati con il Settimo Programma Quadro della Ricerca. I dati sui progetti di ricerca sulle malattie rare inseriti nella piattaforma ORPHANET confermano questo ruolo. I

gruppi di ricerca italiani sono sostanzialmente presenti in 1 progetto su 5 (32,4%) relativi alle malattie rare che sono inseriti nella piattaforma Orphanet, con un importante aumento rispetto all'anno precedente (nel quale erano il 19,3%), seppure in un quadro generale di calo del numero di progetti.

## Approfondimento

### Il ruolo della Fondazione Telethon

In Italia un importante ruolo nel sostenere la ricerca in ambito sanitario è rappresentato dalla Fondazione Telethon. Nel quinquennio 2011-2016<sup>70</sup> sono stati finanziati complessivamente 309 progetti sulle malattie rare, con un investimento che è passato dagli oltre 26,8 milioni di euro del 2012 ai 39 milioni di euro del 2014 e del 2015, ai 35 milioni di euro nel 2016, per un totale di 171 milioni di euro nel quinquennio. Il dato assomma sia i progetti di ricerca "interna" (effettuata dalla Fondazione Telethon nei propri Istituti: Tigem<sup>71</sup>, Tiget<sup>72</sup> e DTI<sup>73</sup> e approvati ogni 5 anni) che il numero di progetti di ricerca "esterna" approvati nell'anno di bilancio.

Anno	Numero di progetti finanziati sulle malattie rare	Valore economico dei progetti sulle malattie rare (in mln €)
2011 / 2012	103 <sup>74</sup>	26,8
2012 / 2013	46	31,4
2013 / 2014	66	39,0
2014 / 2015	57	38,8
2015 / 2016	37	35,3

Patologia	Studi di terapia genetica in corso	Istituto	Fase	Pazienti totali trattati a fine 2016	Pazienti trattati nel 2016
ADA-SCID	Studio clinico di fase I/II Programma compassionevole	SR-Tiget	Follow up	22	1
Sindrome di Wischott Aldrich	Studio clinico di fase I/II	SR-Tiget	Follow up	8	0
	Hospital Exemption		Follow up	3	3
Leucodistrofia metacromatica	Studio clinico di fase I/II	SR-Tiget	Follow up	21	0
	Hospital Exemption	SR-Tiget	Follow up	3	3
Beta talassemia	Studio clinico di fase I/II	SR-Tiget	Reclutamento aperto	6	6

<sup>70</sup> L'anno di bilancio della Fondazione Telethon va dal 1 luglio al 30 giugno dell'anno successivo.

<sup>71</sup> Telethon Institute of Genetics and Medicine (Napoli)

<sup>72</sup> Telethon Institute for Gene Therapy (Milano)

<sup>73</sup> Dulbecco Telethon Institute

<sup>74</sup> I progetti di ricerca interna vengono approvati ogni 5 anni, a fronte di un investimento distribuito sugli anni di bilancio successivi



## Il programma Telethon per le Malattie Senza Diagnosi

Nonostante i numerosi sforzi della comunità medico-scientifica ed i progressi dell'analisi del DNA, esistono ancora migliaia di malattie genetiche rarissime e con cause sconosciute che restano non diagnosticabili. Per le famiglie con bambini affetti da queste malattie, la sfida è ancora più drammatica: l'assenza di una diagnosi implica non soltanto un profondo stress emotivo, ma anche una grande incertezza su come e quanto velocemente la malattia evolverà. Inoltre, la malattia sconosciuta non può essere compresa, né si può sperare in eventuali trattamenti farmacologici o sperimentali in corso di sviluppo. Fondazione Telethon, accogliendo le richieste dei pazienti, ha avviato nel 2016 un progetto pilota per l'analisi delle malattie genetiche sconosciute. Il programma ha durata triennale e si propone di individuare le cause delle malattie genetiche di circa 350-400 pazienti pediatrici selezionati dai medici e genetisti coinvolti nel programma. I pazienti considerati indagnosticabili anche dopo attenta valutazione clinica vengono indirizzati all'analisi dell'esoma, che corrisponde alle regioni codificanti ed altamente informative del genoma umano. Per aumentare le probabilità di successo dell'analisi genomica, condotta con metodologie di sequenziamento del DNA di ultima generazione ovvero Next Generation Sequencing (NGS), oltre al paziente vengono sottoposti a sequenziamento dell'esoma anche i genitori ed eventuali fratelli. La fase di sequenziamento e di analisi bioinformatica per identificare le mutazioni responsabili di queste malattie pediatriche complesse viene condotta presso l'Istituto Telethon di genetica e medicina (Tigem) di Pozzuoli su campioni di DNA isolato da sangue, previo consenso informato degli interessati. L'accurata analisi genomica e l'approfondita caratterizzazione clinica dei pazienti sono elementi caratterizzanti del programma insieme ad un terzo irrinunciabile fattore: la condivisione dei risultati con la comunità scientifica. Infatti, i risultati ottenuti vengono condivisi con la comunità scientifica internazionale mediante l'utilizzo di piattaforme informatiche (come ad esempio il consorzio internazionale Match Maker Exchange) per l'identificazione di possibili altri pazienti nel mondo con lo stesso profilo clinico per ampliare ulteriormente le possibilità di diagnosi della malattia.

Per il raggiungimento dell'obiettivo del programma, il Tigem si avvale della collaborazione di due centri clinici di riferimento per la genetica medica, il San Gerardo di Monza-Fondazione MBBM e l'Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II" di Napoli, insieme a numerosi altri istituti clinici pediatrici distribuiti sul territorio nazionale coordinati del Tigem.

Il paziente che volesse accedere al programma può contattare il proprio medico di riferimento, che, attraverso una piattaforma web dedicata e accessibile dal sito di Fondazione Telethon (<http://www.telethon.it/cosa-facciamo/malattie-senza-diagnosi>), può segnalare il caso che sarà esaminato ed indirizzato verso uno dei centri clinici coinvolti.

Ovviamente, anche medici di centri clinici italiani esterni al programma possono contribuire e presentare i propri casi che verranno valutati durante una riunione plenaria che vede coinvolti tutto il Team Telethon ed i medici dei centri clinici esterni.

Vengono considerate caratteristiche di priorità di accesso al programma la severità dei sintomi, la complessità della malattia, l'età di insorgenza e la storia familiare.

In alcuni casi, il consulto clinico collegiale degli specialisti afferenti al programma ha permesso di arrivare ad una diagnosi clinica. In ogni caso, la famiglia e il medico di riferimento sono sempre informati della decisione presa e delle motivazioni a riguardo.

Nel primo anno di attività, si sono registrati al portale web dedicato 107 medici, che, insieme ai medici del programma, hanno proposto un totale di 153 pazienti. Esclusi i casi per i quali sono state richieste ulteriori informazioni cliniche o che sono al momento sotto indagine medica, 129 pazienti sono nel processo di analisi. Una diagnosi clinica certa è stata raggiunta per 4 casi, mentre per altri 14 l'analisi genetica per sequenziamento è stata decisiva per identificare le mutazioni responsabili della patologia. La risoluzione di questi 18 casi nei primi mesi di attività del programma è in linea con le attese e con le per-



centuali di successo diagnostico di simili programmi internazionali.

Grazie alle metodologie NGS e al supporto di un'elevata potenza di calcolo informatica, i ricercatori potranno andare alla ricerca dei difetti genetici responsabili delle patologie. In generale ci si aspetta di identificare i geni causativi in una buona parte dei casi esaminati.



## **Il ruolo dell'associazionismo**


Nel corso di questi ultimi 10 anni, in Europa e in Italia, il prezioso lavoro svolto dalle associazioni dei pazienti, con EURORDIS, da un lato, e Uniamo F.I.M.R. Onlus, dall'altro, in prima linea, ha portato ad un coinvolgimento sempre più forte dei pazienti nelle diverse fasi della ricerca e dell'assistenza per le persone con malattia rara. Senza entrare nel merito delle diverse esperienze già ricordate nelle precedenti edizioni di MonitoRare, ci limitiamo a ricordare un'iniziativa in cantiere proposta da UNIAMO Goldin Impresa Sociale (quale "spin-off" di UNIAMO F.I.M.R. onlus costituita nel 2009 dagli allora componenti del Consiglio Direttivo della Federazione), in collaborazione con ANFASS nazionale, a supporto della formazione del cd. "paziente esperto" in grado di interloquire correttamente con gli altri stakeholder del settore anche, ma non solo, nell'ambito molto complesso della ricerca. Intendiamo riferirci alla proposta della Season School sulle Malattie Rare che entrerà a breve nella sua fase attuativa.

È utile ricordare anche l'esperienza promossa dall'Accademia Europea dei Pazienti sull'Innovazione Terapeutica (European Patients' Academy on Therapeutic Innovation, EUPATI), un progetto innovativo paneuropeo dell'Iniziativa Tecnologica Congiunta IMI (Innovative Medicines Initiative) (<http://www.imi.europa.eu/>) composto da 33 organizzazioni guidato dall'European Patients' Forum, con partner delle organizzazioni dei pazienti (European Genetic Alliance, European AIDS Treatment Group ed EURORDIS), università e organizzazioni no profit, insieme a numerose aziende farmaceutiche europee. Si tratta di un'iniziativa avviata ancora nel 2014 focalizzata sull'educazione e la formazione al fine di aumentare la capacità e la possibilità dei pazienti di comprendere l'attività di ricerca e sviluppo dei farmaci e contribuirvi, come pure per incrementare la disponibilità di informazioni oggettive, affidabili e comprensibili per i pazienti. Nell'ottobre 2014 è stato avviato il corso di formazione per pazienti esperti in lingua inglese, cui ha fatto seguito il rilascio di un toolbox educativo, web based, che contiene materiale didattico disponibile in più lingue. Per maggiori informazioni: <http://www.patientsacademy.eu>.

## **Il PlayDecide e la settimana europea delle bio-tecnologie**

Da alcuni anni UNIAMO F.I.M.R. onlus promuove l'utilizzo del PlayDecide<sup>75</sup> – un gioco di discussione per parlare in maniera semplice ed efficace di temi controversi - coinvolgendo le associazioni del settore delle malattie rare e i ricercatori: una partecipazione attiva per un empowerment organizzativo capace di condividere le cattive pratiche per promuoverne di buone ed esportarle anche fuori dal contesto nazionale. Il PlayDecide è uno strumento europeo "ludico-deliberativo" inizialmente predisposto per pazienti, caregiver e rappresentanti dei pazienti, e rivisitato da UNIAMO F.I.M.R. onlus in un'ottica partecipativa con tutti gli attori in gioco e quindi proposto in tavoli di discussione misti, eterogenei, multidisciplinari in ambito sia associativo che universitario. Sono state create in questo modo diverse occasioni di confronto tra tutti gli stakeholder, durante le quali il protagonismo e la voglia di esserci dei pazienti hanno contribuito al miglioramento finale dell'offerta di salute, dal punto di vista terapeutico ma anche socio-assistenziale. Attraverso questa metodica e alla positiva collaborazione avviata con Assobiotec in occasione della Settimana europea delle bio-tecnologie, si è affrontata la discussione di temi quali farmaci orfani, cellule staminali, test genetici e screening neonatali a Catania, Napoli, Roma nel corso del 2013; a Palermo, Lecce, Bari, Ancona, Venezia nel corso del 2014; a Torino, Firenze e Campobasso nel 2015 e, infine, a Napoli, Roma e Bologna nel 2016. Di rilievo, inoltre, l'esperienza realizzata in occasione della precedente edizione del rapporto "MonitoRare" nella quale sono stati coinvolti in due tavoli – uno

<sup>75</sup> Per maggiori informazioni consultare il sito [www.playdecide.eu](http://www.playdecide.eu)

—  sullo screening neonatale esteso e uno sui farmaci orfani, tutti i portatori di interesse, a cominciare dai pazienti, includendo anche quattro parlamentari in rappresentanza di tutto il Parlamento.

### EURORDIS Summer School

La Summer School di EURORDIS ha avuto inizio nel 2008 come strumento operativo parte di una più ampia strategia finalizzata ad un maggiore empowerment delle persone affette da malattie rare e dei loro rappresentanti associativi nei processi decisionali del settore. L'iniziativa formativa sul paziente esperto, promossa annualmente da EURORDIS e co-finanziata anche dal Programma Salute dell'Unione Europea, si incentra in particolare sul fornire le conoscenze e le competenze necessarie per una partecipazione piena e consapevole dei rappresentanti dei pazienti ai percorsi di sviluppo dei farmaci e ai processi normativi a livello comunitario e nazionale. Ad oggi, sono state formate 375 persone (qualcuna delle quali ha partecipato a più edizioni) da più di 40 Paesi: 31 le persone italiane formate in questi primi 10 anni di attività (8,3%).

### Il ruolo degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Nel periodo 2014-2016 le attività di ricerca corrente dei 49 Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) riconosciuti a livello nazionale, nell'ambito delle rispettive aree di riferimento, si sono articolate secondo le specifiche linee di ricerca definite nel documento "Programmazione triennale degli IRCCS 2014-2016 – Linee di ricerca" ai fini del raggiungimento degli obiettivi ivi indicati. In vari IRCCS sono diverse le linee di azione previste relativamente al settore delle malattie rare. Secondo i primi risultati di una indagine promossa da UNIAMO F.I.M.R. Onlus in collaborazione con il Ministero della Salute - Direzione Generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, alla quale hanno risposto, ad inizio luglio 2017, 37 IRCCS (75,5% del totale - al riguardo si tenga presente che secondo la prima rilevazione sperimentale realizzata nel 2016 in occasione della precedente edizione di MonitoRare sono 4 su 5 gli IRCCS che dichiarano di svolgere attività di ricerca corrente sul fronte delle malattie rare), nel 2016 i 346 progetti sulle malattie rare (12,0% del totale) hanno assorbito il 12,4% delle risorse complessivamente investite nell'anno in progetti di ricerca corrente<sup>76</sup>; i 101 progetti sui tumori rari (3,5%), invece, hanno assorbito il 4,1% delle risorse. Il dato evidenzia una crescita rispetto al triennio 2012-2015 nel quale i progetti sulle malattie rare, secondo i dati della precedente edizione di MonitoRare, avevano assorbito il 7,2% delle risorse investite nell'ambito della ricerca corrente.

*Progetti di ricerca corrente finanziati dal Ministero della Salute realizzati nel 2016*

Anno	Numero di progetti finanziati nell'anno <sup>77</sup>	Valore economico complessivo <sup>78</sup>	Numero di progetti finanziati sulle malattie rare <sup>79</sup>	Valore economico dei progetti sulle malattie rare <sup>80</sup>	Numero di progetti finanziati sui tumori rari	Valore economico dei progetti sui tumori rari
2016	2.877	€123.271.744,05	346 (12,0%)	€ 15.311.767,80 (12,4%)	101 (3,5%)	€ 5.113.335,00 (4,1%)

Sul versante della ricerca sanitaria finalizzata, nel 2016, le risorse complessivamente investite sui progetti sulle malattie rare, includendo sia i finanziamenti assegnati all'IRCCS come titolare del progetto che come partner/UO esterna, sono state pari a circa il 13,5% del totale; il 2,7%, invece, quelle sui tumori rari. Il dato è in leggera crescita rispetto al 13,0% relativo al triennio 2012-2015 rilevato nella precedente edizione di MonitoRare.

<sup>76</sup> Le risorse finanziarie rese disponibili per l'anno 2016 per l'attività di ricerca corrente sono state complessivamente pari a 153.241.510 €.

<sup>77</sup> Sono stati inclusi nel computo anche progetti approvati negli anni precedenti e realizzati nel 2016.

<sup>78</sup> In caso di finanziamenti di durata pluriennale, è stata indicata solo la quota relativa al 2016.

<sup>79</sup> Nel computo non sono inclusi i progetti relativi a tumori rari che sono indicati in una colonna successiva.

<sup>80</sup> Nel computo non sono inclusi i progetti relativi a tumori rari che sono indicati in una colonna successiva.



### Progetti di ricerca sanitaria finalizzati e finanziati dal Ministero della Salute realizzati nel 2016<sup>81</sup>

Dati relativi ai progetti assegnati direttamente all'IRCSS

Anno	Numero di progetti finanziati nell'anno	Valore economico complessivo	Numero di progetti finanziati sulle malattie rare	Valore economico dei progetti sulle malattie rare	Numero di progetti finanziati sui tumori rari	Valore economico dei progetti sui tumori rari
2016	326	€ 30.241.403,80	61	€ 3.933.785,27 (13,0%)	14	€ 953.561,50 (3,2%)

Dati relativi ai progetti ai quali l'IRCSS partecipa come UO esterna/partner

Anno	Numero di progetti finanziati nell'anno	Valore economico complessivo	Numero di progetti finanziati sulle malattie rare	Valore economico dei progetti sulle malattie rare	Numero di progetti finanziati sui tumori rari	Valore economico dei progetti sui tumori rari
2016	114	€ 6.206.800,2	29	€ 980.623,12 (15,8%)	1	€ 16.000,00 (0,3%)

Da segnalare, inoltre, come gli IRCSS nel 2016 abbiamo ricevuto finanziamenti da numerose altre fonti (es. Programmi comunitari, Aziende Farmaceutiche, Associazioni e Fondazioni, Regioni, Fondazioni Bancarie, etc.) per complessivi oltre 77 milioni di euro: il 13,9% di queste risorse è stato dedicato a progetti sulle malattie rare, mentre il 10,6% a progetti sui tumori rari.

### Altri progetti di ricerca non finanziati dal Ministero della Salute realizzati nel 2016<sup>82</sup>

Dati relativi ai progetti assegnati direttamente all'IRCSS

Anno	Numero di progetti finanziati nell'anno	Valore economico complessivo	Numero di progetti finanziati sulle malattie rare	Valore economico dei progetti sulle malattie rare	Numero di progetti finanziati sui tumori rari	Valore economico dei progetti sui tumori rari
2016	960	€ 60.946.636,37	142	€ 8.944.324,43 (14,7%)	76	€ 7.895.235,25 (13,0%)

Dati relativi ai progetti ai quali l'IRCSS partecipa come UO esterna/partner

Anno	Numero di progetti finanziati nell'anno	Valore economico complessivo	Numero di progetti finanziati sulle malattie rare <sup>83</sup>	Valore economico dei progetti sulle malattie rare <sup>84</sup>	Numero di progetti finanziati sui tumori rari	Valore economico dei progetti sui tumori rari
2016	287	€ 6.180.804,53	61	€ 1.763.508,03 (10,9%)	5	€ 242.861,30 (1,5%)

<sup>81</sup> Anche per le tabelle che seguono valgono le note di cui alla tabella precedente.

<sup>82</sup> Anche per le tabelle che seguono valgono le note di cui alla tabella precedente.

<sup>83</sup> Escludere dal computo i progetti relativi a tumori rari che vanno indicati nelle successive colonne.

<sup>84</sup> Escludere dal computo i progetti relativi a tumori rari che vanno indicati nelle successive colonne.

## La ricerca nel campo delle malattie rare in età evolutiva

In coerenza col servizio che la Società Italiana di Ricerca Pediatrica (SIRP) intende svolgere attraverso il suo Osservatorio della ricerca pediatrica italiana, è stato organizzato a Napoli, nei giorni 29 e 30 giugno 2017, un forum che rappresenta l'avvio di un monitoraggio dell'attività scientifica dei centri italiani e della loro partecipazione a trial clinici nel settore delle malattie rare in età evolutiva.

È stato quindi impostato un catalogo sullo stato della ricerca pediatrica per le patologie rare, coinvolgendo numerose società scientifiche e gruppi di studio per le aree specialistiche di competenza, che monitorerà le attività rivolte alle patologie rare. Pur trattandosi, per stessa ammissione degli autori, di una sorta di work in progress, il documento elaborato rappresenta un interessante e fondamentale punto di osservazione sull'oggetto: le tabelle presentate nelle pagine che seguono sono il frutto di un'elaborazione da parte degli autori sul documento in questione.

Considerando le pubblicazioni registrata in PubMed a partire dal 1 gennaio 2014 è possibile evidenziare un trend di progressiva crescita nel triennio 2014-2016: complessivamente, si passa dalle 503 pubblicazioni del 2014 alle 536 del 2016. Il numero maggiore di pubblicazioni è relativo all'area delle malattie nefrologiche-pediatrie (n=110 nel 2016 pari al 20,5% del totale) peraltro in crescita rispetto al 2014 (n=71; 14,3% del totale). Sfiorano quota 100 nel 2016 anche le pubblicazioni relative alle malattie endocrine pediatriche (n=97; 18,1% del totale) che presentano, invece, un trend decrescente rispetto al 2014 (n=128; 25,4% del totale). Stabili, intorno alla settantina annue (13,1% del totale nel 2016), le pubblicazioni sulle malattie onco-ematologiche pediatriche. In crescita anche le pubblicazioni relative alle malattie neurologiche e neuromuscolari pediatriche che passano dalle 27 del 2014 (5,5%) alle 51 del 2016 (9,5%) e le pubblicazioni relative a malattie genetiche pediatriche e sindromi malformative che passano dalle 27 del 2014 (5,5% del totale) alle 48 del 2016 (9,0%). In leggero progressivo calo, infine, le pubblicazioni sulle malattie metaboliche ereditarie che scendono dalle 64 del 2014 (12,7%) alle 46 del 2016 (8,6%).

Si tratta di una prima, semplice, elaborazione che non tiene conto, ad esempio, dell'impact factor dei lavori pubblicati, né dei centri coinvolti (anche in una logica di collegamento con le ERNs), né ancora, del grado di cooperazione internazionale dei diversi lavori, ma comunque indicativa dell'attenzione che le malattie rare in età evolutiva hanno nell'ambito della ricerca in Italia.

Interessanti anche i dati sui trial clinici: secondo il 15° Rapporto Nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali in Italia, le sperimentazioni cliniche che coinvolgono minori sono state 98 nel 2015 (14,5% del totale, oltre la metà delle quali ha riguardato esclusivamente minori). I dati raccolti da SIRP evidenziano una crescita del numero di trial farmacologici conclusi negli anni (dagli 8 del 2014 ai 13 del 2015) e, soprattutto, un considerevole numero di trial in corso (89), in particolare internazionali (81, 91%). 29 i trial in corso sulle malattie onco-ematologiche pediatriche, 20 sulle malattie ematologiche pediatriche, 12 sulle malattie reumatologiche pediatriche, 7 sulle malattie gastroenterologiche e epatologiche pediatriche, 7 sulla fibrosi cistica, 6 sulle malattie endocrinologiche pediatriche e 4 ciascuno sulle malattie respiratorie infantili e sulle malattie neurologiche e neuromuscolari pediatriche.

Area specialistica	2014	2015	2016	2017
Malattie onco-ematologiche pediatriche	66	74	70	36
Malattie ematologiche pediatriche	23	23	8	8
Malattie nefrologiche pediatriche	71	78	110	4
Malattie immunologiche pediatriche	30	19	38	7
Fibrosi cistica	9	12	4	5
Malattie respiratorie infantili	13	12	11	11
Malattie endocrinologiche pediatriche	128	124	97	31
Malattie metaboliche ereditarie	64	53	46	26
Malattie gastroenterologiche e epatologiche pediatriche	16	18	18	14
Malattie genetiche pediatriche e sindromi malformative	27	36	48	22
Malattie neurologiche e neuromuscolari pediatriche	27	51	51	21
Malattie reumatologiche pediatriche	29	25	35	11
Malattie cardiologiche pediatriche				
<b>Totale</b>	<b>503</b>	<b>525</b>	<b>536</b>	<b>196</b>



## ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases

Come si è visto in precedenza sono pochi i Paesi Europei che finanziano la ricerca sulle malattie rare attraverso specifici programmi dedicati. Per questo motivo la creazione di un modello di ricerca collaborativa è la più efficiente azione condivisa per rafforzare la collaborazione fra i ricercatori che operano sulle malattie rare in Europa e ridurre la frammentazione della ricerca in questo campo. Il progetto E-RARE-3, attualmente in corso, mira a estendere e rafforzare la cooperazione trans-nazionale degli/delle enti/organizzazioni che finanziano la ricerca sulle malattie rare nei vari Paesi per un periodo quinquennale (dal 2015 al 2019) sulla base delle esperienze sviluppate nelle edizioni precedenti E-Rare-1 (2006-2010) e E-Rare-2 (2010-2014) nel corso delle quali, attraverso 6 call congiunte, sono stati investiti 56,4 milioni di euro per finanziare 79 progetti di ricerca che hanno coinvolto 347 gruppi di ricerca. In questa terza edizione, il progetto ha raccolto 25 agenzie di finanziamento/ministeri da 17 paesi europei e associati (erano rispettivamente 17 e 14 nella precedente edizione). Per maggiori informazioni: [www.erare.eu](http://www.erare.eu)

## International Rare Diseases Research Consortium

IRDIRC (International Rare Diseases Research Consortium) è la sfida lanciata dall'Unione Europea nell'aprile del 2011, d'intesa con gli Istituti di Sanità Statunitensi, per promuovere la collaborazione internazionale nel campo delle malattie rare. L'obiettivo del Consorzio è quello di far collaborare ricercatori e organizzazioni che investono nella ricerca per fornire 200 nuove terapie per le malattie rare e nuovi strumenti per diagnosticarle entro il 2020. La collaborazione richiederà inoltre di armonizzare le politiche in materia di utilizzo, standardizzazione e diffusione della ricerca. Ogni organizzazione utilizzerà il proprio meccanismo di finanziamento per sostenere la ricerca sulle MR.

Per maggiori informazioni: [www.irdirc.org](http://www.irdirc.org)

## 2.2 Registri

La classificazione e la codifica delle malattie rare sono alcune delle questioni centrali per conferire a tutte le malattie rare la visibilità ed il riconoscimento necessari nei sistemi sanitari nazionali e regionali attraverso la loro valorizzazione nei flussi informativi<sup>85</sup>.

Con il DM 279/2001 l'Italia è stata in qualche maniera antesignana dell'attenzione al tema dei registri. Al fine di contribuire alla programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela delle persone con malattia rara e attuarne la sorveglianza, a partire dal 2001 è stato istituito in Italia un sistema di monitoraggio delle malattie rare, mediante registri di popolazione regionali e/o interregionali. Una parte dei dati raccolti da tali Registri, secondo quanto previsto dall'Accordo Conferenza Stato-Regioni del 10 maggio 2007, alimentano il flusso verso il Registro Nazionale

*Estratto dalla Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02)*

### II. DEFINIZIONE, CODIFICAZIONE E INVENTARIAZIONE ADEGUATI DELLE MALATTIE RARE

**3)** di mirare a garantire che le malattie rare siano adeguatamente codificate e rintracciabili in tutti i sistemi di informazione sanitaria, ...

**6)** di esaminare la possibilità di sostenere a tutti i livelli appropriati, compreso quello comunitario, da un lato, reti specifiche di informazione sulle malattie, e dall'altro, per fini epidemiologici, registri e basi di dati prestando attenzione a una gestione indipendente paesi terzi attivi nel settore della ricerca sulle malattie rare e più in generale per quanto riguarda lo scambio di informazioni e la condivisione delle competenze

delle Malattie Rare istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità sia al fine di ottenere stime di occorrenza

<sup>85</sup>Aymé S, Bellet B., Rath A., "Rare diseases in ICD11: making rare diseases visible in health information systems through appropriate coding", Orphanet Journal of Rare Diseases 2015, 10:35



specifiche per le singole malattie rare, sia di valutare il fenomeno nel suo complesso. Il Registro nazionale malattie rare (RNMR) è stato istituito all'Istituto Superiore di Sanità (articolo 3 del D.M. n. 279/2001) e ha avuto successive implementazioni mediante gli Accordi Stato-Regioni del 2002 e 2007. Con l'Accordo del 10 maggio 2007 tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, le Regioni si sono impegnate ad istituire i Registri regionali o interregionali, a dotarli delle risorse necessarie e ad alimentare il RNMR mediante un flusso di dati, secondo un numero di variabili (dataset) definito dallo stesso Accordo, contenente informazioni sia relative alla parte anagrafica di arruolamento del paziente, sia alla parte relativa alla malattia, che vengono previamente validate, da parte dei responsabili/referenti dei Registri Regionali prima del loro invio al RNMR.

I Registri regionali/interregionali, istituiti dal 2001 nelle varie Regioni in tempi e con modalità diverse, si differenziano per la tipologia dell'organizzazione, delle informazioni raccolte e per le finalità loro attribuite dalle amministrazioni regionali/provinciali. In particolare, alcuni di essi hanno finalità principalmente epidemiologiche e di supporto alla programmazione regionale, oltre che di adempimento al debito informativo che le Regioni hanno verso il RNMR; altri sono strutturati per svolgere compiti di supporto alle attività assistenziali e per coordinare la presa in carico delle persone con malattia rara, raccogliendo e rendendo disponibili le informazioni ai servizi e agli operatori di volta in volta coinvolti nella realizzazione degli interventi diagnostico-terapeutici compresi nei percorsi individuali di assistenza.

La condivisione di processi e progetti ha portato alla creazione di convenzioni e accordi interregionali che hanno creato nel Paese due aree territoriali "interregionali" formalmente riconosciute, la prima composta da Piemonte e Valle d'Aosta, la seconda da Veneto, Province Autonome di Trento e Bolzano, Emilia Romagna, Liguria, Puglia, Campania, Umbria e Sardegna. Le Amministrazioni coinvolte nelle due reti interregionali condividono al loro interno la stessa politica per l'accreditamento dei Presidi ed il loro funzionamento, i protocolli terapeutici e i percorsi assistenziali. Si tratta di due esempi virtuosi di valorizzazione e condivisione delle buone pratiche, pur nella diversità delle realtà regionali. Il raggiungimento di un tale risultato è uno dei prodotti del Tavolo tecnico interregionale per le malattie rare costituito dal 2005 in seno alla Commissione Salute della Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome.

Accanto al RNMR e ai Registri regionali, insistono sugli stessi pazienti anche altri strumenti di raccolta di informazioni come i registri delle associazioni, i registri di malattia specifiche (vd. box di approfondimento), le bio-banche, i registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA. Si tratta di strumenti chiave per la ricerca clinica sulle malattie rare, per migliorare la presa in carico dei pazienti e valutare gli esiti sociali, economici e la qualità della vita, ma per i quali esiste un potenziale problema di razionalizzazione dei flussi informativi: sarebbe quindi utile prevedere l'avvio di una riflessione anche rispetto alle possibilità di integrazione e armonizzazione, soprattutto laddove i registri sono strutturati anche come sistema per la gestione del paziente. Il PNMR 2013-2016, al riguardo, si pone l'obiettivo di



migliorare i dati raccolti sia in termini di copertura delle popolazioni che della completezza e qualità del dato raccolto, nonché, con specifico riguardo alla codifica delle malattie rare, si propone la sperimentazione dell'utilizzo dell'Orpha-code, in aggiunta all'ICD, in alcuni flussi informativi sanitari correnti e in alcune aree regionali o di Provincia autonoma (dal 2007 è implementato nel sistema informativo dell'area vasta di cui è capofila la Regione Veneto).

I sistemi di sorveglianza basati su Registri di popolazione, come l'RNMR, necessitano di essere integrati con altre fonti di dati per migliorare la completezza e l'accuratezza delle stime epidemiologiche. Nei RRMR consolidati tale integrazione avviene già. Le attività del Registro Nazionale Malattie Rare sono presenti come studio progettuale nel PSN 2014-2016 e approvato con DPR 24 settembre 2015 entrato in vigore con la pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale del 5 novembre 2015 e prevedono l'integrazione dei dati dell'RNMR con due flussi informativi: Indagine su Decessi e Cause di morte (Titolare: ISTAT) e Dimessi dagli istituti di cura pubblici e privati (Titolare: Ministero della Salute). L'obiettivo principale di questo lavoro è migliorare il quadro epidemiologico relativamente alla stima della prevalenza e incidenza ottenuto dall'RNMR mediante l'integrazione con i dati ricavati da fonti amministrative di Mortalità e Schede di Dimissione Ospedaliera. L'inserimento delle attività dell'RNMR nel PSN è straordinariamente importante in quanto rappresenta un passaggio organizzativo chiave verso la produzione di un'informazione epidemiologica di qualità sulle malattie rare e verso la sua integrazione nella statistica ufficiale. Questo obiettivo sarà motivo di ulteriore impegno del sistema di sorveglianza delle malattie rare per soddisfare sempre meglio le esigenze informative in questo settore<sup>86</sup>.

#### *Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2012-2016*

- EUCERD “Raccomandazioni sulla raccolta e registrazione di dati relativi al paziente con malattia rara”, 5 giugno 2013

#### *Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016*

### **3.2 SISTEMA NAZIONALE DI SORVEGLIANZA E MONITORAGGIO: REGISTRO NAZIONALE MALATTIE RARE, REGISTRI REGIONALI, INTERREGIONALI E FLUSSO INFORMATIVO**

*I Registri regionali o interregionali ed il Registro nazionale delle MR dovranno migliorare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, in adempimento ai loro compiti istituzionali*

*I Registri regionali o interregionali ed il Registro nazionale delle MR dovranno migliorare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, in adempimento ai loro compiti istituzionali*

- Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD) “Raccomandazione sulle modalità di miglioramento della codifica delle malattie rare nei sistemi informativi sanitari”, adottata al terzo meeting del Gruppo di Esperti sulle malattie rare della Commissione, 12-13 novembre 2014
- Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati)

#### *Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2016*

- Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare, Documento sul flusso informativo dai Registri regionali di malattia rara al Registro nazionale delle malattie rare (30-06-2011)
- Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare, Documento sul flusso informativo dai registri regionali di malattia rara al Registro nazionale delle malattie rare (23-05-2013)

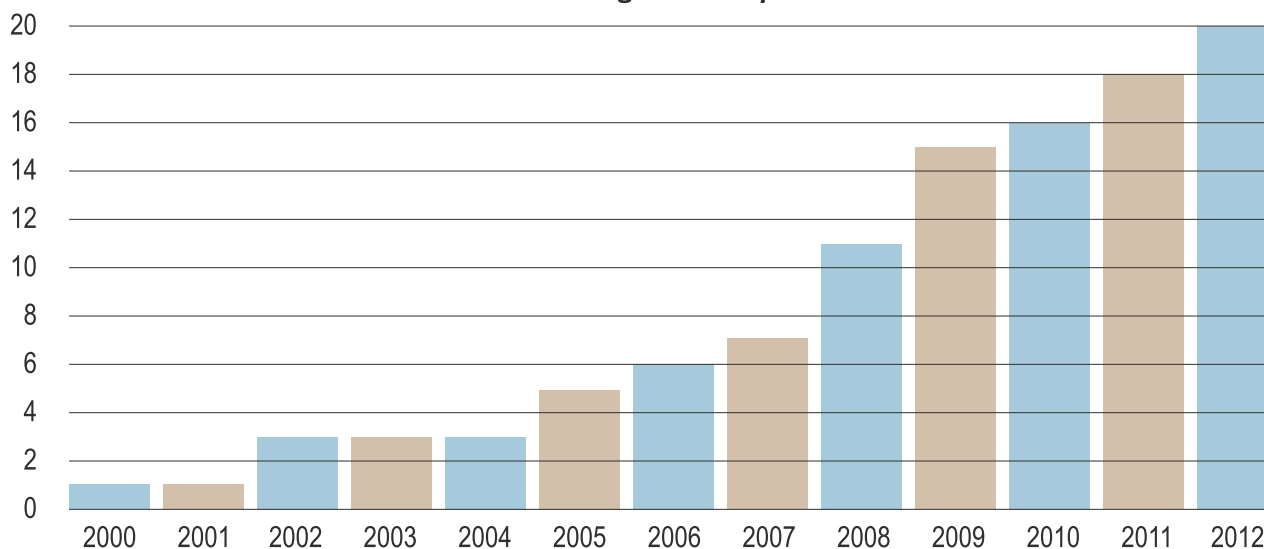
<sup>86</sup> Kodra Y, Ferrari G, Salerno P, Rocchetti A, Taruscio D. *Il Registro nazionale e i Registri Regionali e Interregionali delle malattie rare. Rapporto 2001-2012*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/16).



Obiettivo informativo

**Anno di attivazione dei registri regionali/interregionali delle malattie rare**

**Numero di registri attivi per anno**



Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Rapporto Istisan 15/16. Il Registro Nazionale e i Registri Regionali e Interregionali delle malattie rare - Rapporto 2001-2012	2000 - 2012	Output	2

**Commento**

Della difficoltà di quantificazione del numero di persone con malattia rara in Italia si è già parlato sopra nel capitolo 3 della Sezione A). I dati riportati in questo paragrafo ci aiutano a vedere il fenomeno nella sua prospettiva evolutiva: se, infatti, ad oggi, i sistemi informativi non sono ancora in grado di produrre in tutti i territori regionali un'informazione precisa e accurata sul numero delle persone con malattia rara, è altresì vero che il lavoro svolto in questi anni ha gettato le basi affinché questo possa avvenire nel medio-breve periodo. Il graduale incremento della copertura territoriale dei Registri Regionali Malattie Rare, pur nelle loro diverse modalità organizzative, è, infatti, evidente, anche se, soprattutto, i sistemi di più recente attivazione non sono ancora a pieno regime nella raccolta dei dati e nella copertura della popolazione. A ciò si accompagna la crescita del numero di casi censiti nel RNMR: dai 102.661 di fine 2009 ai 198.445 di fine 2014 (dati parziali). Rimane, come emerso anche dai dati presentanti nella Sezione A), un problema di raccordo fra il livello nazionale e il livello regionale, per

la diversa interpretazione di alcune variabili raccolte e, ad esempio, per la mancata storicizzazione dei dati del RNMR. A tal fine il Tavolo tecnico interregionale malattie rare ha prodotto due documenti tecnici, uno nel 2011 ed uno nel 2013, al fine di interpretare in modo condiviso ed univoco alcune variabili oggetto del flusso, facilitando in questo modo anche la gestione del dato a livello centrale.



## Approfondimento



### Altri registri esistenti a livello nazionale<sup>87</sup>

Registro fibrosi cistica<sup>\*88</sup>; Registri regionali malformazioni e difetti congenite; Registro emoglobinuria parossistica notturna\*; Registro dei pazienti con malattie neuromuscolari; Registro Telethon - UILDM per le CMD; Registro Telethon - UILDM per le LGMD; Registro Telethon-UILDM per la FSHD; Registro Telethon-UILDM per la malattie mitocondriali; Registri tumori (anche rari); Registro Nazionale delle neoplasie rare del polmone; Registro dei tumori maligni primitivi dell'osso; Registri su Talassemie ed Emoglobinopatie; Registro Ipotiroidismo congenito (non rara)\*; Registro italiano anemia Fanconi; Registro italiano distrofie miotoniche; Registro Italiano delle sindromi nefrotiche congenite; Registro Nazionale per la sindrome di Li-Fraumeni; Registro Nazionale della malattia esostosante; Registro Italiano per le displasie scheletriche; Registro dell'Osteogenesi Imperfetta; Registro Italiano delle pneumopatie infiltrative diffuse; Registro Italiano dei pazienti e delle famiglie affetti da Pseudoxanthoma elasticum; Registro Italiano per l'Atassia Teleangiectasia (RIAT); Registro Italiano per le forme Varianti di Atassia Telangiectasia; Registro Italiano della Sindrome Emolitico-Uremica\*; Registro Nazionale della legionellosi; Registro nazionale italiano della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate; Registro italiano della Distrofia Muscolare di Duchenne e Becker e Distrofia Muscolare Spinale; Registro Italiano della febbre mediterranea familiare nei giovani; Registro italiano di pazienti adulti affetti da febbre mediterranea familiare; Registro Italiano Neuroblastoma; Registro Italiano per l'Emiplegia Alternante; Registro Miastenia Grave; Registro della sindrome nefrosica steroideo-resistente; MITOCON: Registro nazionale dei malati mitocondriali; Registro Nazionale MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young); Registro Italiano per il deficit severo di alfa-I-antitripsina - afferente al Registro Internazionale Alpha Registro Italiano della malattia MYH9-correlata; Registro Italiano sulla sindrome mielodisplasica (RIMM); Registro Italiano delle Mielofibrosi con Metaplasia Mieloide; Registro della sindrome nefrosica steroideo-resistente; Registro Italiano della glomerulonefrite membranoproliferativa; Registro italiano di pazienti affetti da neutropenia severa cronica; Registro Italiano HLH; Registro Italiano LCH; Registro di pazienti affetti da Sindrome di Rett; Registro Italiano del retino blastoma; Registro per le sindromi di Wolfram, Alström, Bardet-Biedl e altre sindromi rare; Registro Nazionale Coagulopatie Congenite\*; Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti; Registro Italiano dei Centri di Emofilia; GLATIT: Registro italiano dei pazienti con trombostenia di Glanzmann; Registri regionali SLA; Registro AIDS\*; Registro italiano Artroprotesi\*; Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti\*; Registro Nazionale dell'ADHD\*; Registro Italiano Trombocitemia; Biobanca GMD-MDbank; Biobanca Genetica (IGG-GB) dell'Ospedale Gaslini di Genova; Registro italiano Anemia diseritropoietica congenita (CDA); Registro Osteocondromi multipli (REM); Registro Sindrome di Ehlers-Danlos (RED); Registro Toscana dei difetti congeniti; Registro Nazionale Sindrome di Dravet e altre Sindromi correlate a Mutazione dei Gene SCN1A e PCDH19; Registro Italiano Kernittero e iperbilirubinemia - (RIKI); Registro italiano Tumori cerebrali; Registro Italiano Trombosi

<sup>87</sup> Elenco, non necessariamente esaustivo, fornito dal CNMR-ISS, dei registri di malattia rara (ad esclusione del RNMR e dei RRMR)

<sup>88</sup> I Registri gestiti dall'Istituto Superiore di Sanità sono contrassegnati con un asterisco



Infantile (GIRTI); Registro Italiano dei tumori Neuroblastici periferici (RINB); Registro Italiano fuori terapia (ROT); Registro NEI Neurofibromatosi; Registro italiano neurofibromatosi; Registro Siciliano delle Talassemie ed Emoglobinopatie (Re.S.T.E.); Registro italiano malformazione di Arnold Chiari; Registro Italiano dei pazienti affetti da Atassia di Friedreich; Registro italiano disordini genetici del movimento; Genomic Disorders Biobank (GDB) (San Giovanni Rotondo); biobankNMD-Milano; Registro italiano infezioni da streptococco beta-emolitico\*; Registro italiano Sindrome di Cri du Chat(monosomia 5p); Registro malattia di Behcet; Registro Connettivite indifferenziata; Registro Italiano di cardiomiopatia ipertrofica nella malattia di Anderson-Fabry; Registro italiano neoplasia endocrina multipla - (RINEM); Registro calabrese malformazioni congenite; Registro italiano dei centri di emofilia (AICE).

## 2.3 Biobanche

*Una biobanca è un'unità di servizio senza scopo di lucro che, nel pieno rispetto dei diritti dei soggetti coinvolti, garantisce e gestisce in modo organizzato raccolta, processazione, conservazione e distribuzione, secondo comprovati standard di qualità, di materiali biologici umani e delle informazioni collegate a scopo di ricerca e/o diagnostici. La biobanca svolge una funzione pubblica - pur non essendo necessariamente insediata in una struttura pubblica - di servizio, una funzione di terzietà, di garanzia del processo di biobancaggio verso tutti gli attori in gioco e verso la società.*

*Si definiscono biomateriali umani o campioni biologici umani le cellule, i tessuti e i liquidi biologici umani, incluse tutte le frazioni molecolari (proteine, RNA, DNA, etc.) da essi derivabili, originati da soggetti sani o affetti da malattia. I biomateriali danno accesso all'informazione contenuta nel genoma umano, con l'implicazione che da tale materiale può essere estratto un "profilo genetico" della singola persona<sup>89</sup>.*

La rete Telethon Network of Genetic Biobanks (TNGB), istituita nel 2008 nell'ambito di un progetto di ricerca finanziato dalla Fondazione Telethon, ha lo scopo di coordinare e gestire le attività di 11 biobanche italiane al fine di migliorarne la sinergia, rendendo disponibili un elevato numero di campioni biologici estremamente rari e rilevanti per la ricerca sulle malattie genetiche (circa 850 patologie diverse ad oggi).

Sul sito <http://biobanknetwork.telethon.it/> è possibile consultare il catalogo unificato dei campioni conservati in tutte le biobanche genetiche facenti parte della rete e conoscere la disponibilità di tali campioni per una determinata malattia genetica. I ricercatori interessati possono richiederne l'invio per scopi di ricerca compilando un apposito modulo online con i dettagli del progetto. Inoltre, per favorire la condivisione delle conoscenze e l'avanzamento della ricerca, il sito rende noti anche i risultati scientifici ottenuti grazie all'utilizzo dei campioni distribuiti.

Importante, anche in questo caso, il ruolo che possono svolgere le associazioni di rappresentanza dei pazienti, nel veicolare la conoscenza e la corretta informazione rispetto alle biobanche: da qui la definizione di uno specifico accordo da parte sia della rete sia della singola biobanca con le associazioni delle persone con malattia rara.

EuroBioBank Network (EBB; <http://www.eurobiobank.org>), di cui fanno parte tutte le biobanche del TNGB, è il primo network di biobanche operante in Europa che fornisce campioni biologici umani quale servizio alla comunità scientifica che conduce ricerche nell'ambito delle malattie rare. Il network è stato fondato nel 2001 grazie a due organizzazioni di pazienti: l'Associazione Francese contro le Miopatie (AFM) e EURORDIS, che lo ha coordinato fino al 2011. Suc-

<sup>89</sup> Definizione adottata da UNIAMO F.I.M.R. onlus, iniziativa "Determinazione rara", 2014



cessivamente il coordinamento è passato alla Fondazione Telethon. Attualmente il network raccoglie oltre 500.000 campioni biologici da 24 diverse biobanche, di cui quasi la metà italiane: approssimativamente 13.000 i campioni biologici raccolti ogni anno e circa 7.000 distribuiti ai fini di ricerca.

Nell'ambito dell'infrastruttura di ricerca europea Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI; <http://bbmri-eric.eu>), anche l'Italia ha costituito il proprio nodo nazionale di biorisorse (BBMRI.it; <http://www.bbmri.it>), che si propone di garantire un accesso sicuro alle risorse biologiche e una gestione appropriata ai fini del miglioramento della salute dei cittadini europei. Tutte le biobanche del TNGB partecipano attivamente alle attività di BBMRI.it.

#### Obiettivo informativo

#### Numero di campioni conservati nelle biobanche afferenti al TNGB, totale e per tipologia di campione biologico

Anno	Numero totale di campioni TNGB	Di cui		
		DNA / RNA	Tessuti	Linee cellulari
al 30.09.2012	78.193	42.916	14.580	11.916
al 30.09.2013	85.858	47.263	15.621	12.594
al 30.09.2014	94.128	51.975	16.544	13.338
al 30.09.2015	105.823	58.195	17.896	13.994
al 31.12.2016 <sup>90</sup>	102.516	48.874	19.171	18.045

#### Obiettivo informativo

#### Numero totale di campioni conservati nelle biobanche afferenti al TNGB distribuiti nell'anno, totale e per tipologia di campione biologico

Annualità	Numero totale di richieste di campioni accolte nell'anno	Di cui		
		DNA / RNA	Tessuti	Linee Cellulari
Ottobre 2011 - Settembre 2012 <sup>91</sup>	12.783	11.850	227	464
Ottobre 2012 - Settembre 2013	3.369	2.137	310	586
Ottobre 2013 - Settembre 2014	8.333	7.282	142	411
Ottobre 2014 - Settembre 2015	2.462	1.558	251	478
Ottobre 2015 - Dicembre 2016	5.212	4.395	228	325

<sup>90</sup> Si segnala che tra il 2015 e il 2016 è avvenuto il passaggio ad un nuovo software per la gestione della struttura informatica del TNGB: il processo di migrazione dei dati al nuovo sistema, alla data della pubblicazione del rapporto, non si è ancora concluso e di conseguenza i dati potrebbero essere non ancora completi.

<sup>91</sup> È l'annualità considerata dalle bio-banche nella loro relazione annuale a Telethon fino al 2015

**Obiettivo informativo****Numero di richieste di campioni conservati nelle biobanche afferenti al TNGB accolte nell'anno, totale e per tipologia di scopo**

Anno	Numero totale di richieste accolte nell'anno	Di cui, per scopi di:	
		Ricerca (numero di progetti)	Diagnosi
2012	280	180	92
2013	247	176	71
2014	210	165	38
2015 (fino al 30.09.2015)	154	126	26
Ottobre 2015-Dicembre 2016	269	226	42

**Obiettivo informativo****Numero di accordi sottoscritti con le associazioni delle persone con malattia rara**

Anno	Numero di accordi	Numero di bio-banche coinvolte
al 31.12.2012	5	3
al 31.12.2013	7	3
al 31.12.2014	10	4
al 31.12.2015	13	5
al 31.12.2016	13	5

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Telethon Network of Genetic Biobanks	2012 - 2016	Output	2

**Commento**

Nel quinquennio rileviamo un discreto aumento del numero di campioni biologici conservati presso il TNGB, arrivato ormai a quota 102.516 al 31 dicembre 2016, partendo da poco più di 78.000 a settembre 2012 (+ 24.000 unità), pur con una leggera flessione da settembre 2015 a dicembre 2016, in parte riconducibile anche al cambiamento della struttura informatica.

Anche il numero delle richieste di campioni biologici sia per scopi di ricerca (che rappresentano la quota preponderante delle domande) che di diagnosi, dopo un trend decrescente negli anni intermedi, ritorna ai valori di inizio periodo: si passa, infatti, dalle 280 richieste accolte nel 2012 alle 269 dell'ultimo anno.

Dopo un triennio (2013-2015) particolarmente positivo per quanto riguarda il numero di accordi di biobancaggio sottoscritti dalle biobanche del TNGB con le associazioni delle persone con malattia rara (3 ac-

cordi siglati per ciascuna annualità), nel 2016 si registra una pausa fino all'accordo sottoscritto a marzo 2017 con AISK – Associazione Italiana Sindrome Kabuki per la biobanca “Genomic and Genetic Disorders Biobank”.



Bio-banca	Associazione	Anno
Cell line and DNA Biobank from patients affected by Genetic Diseases	Associazione Italiana Sindrome di Poland	2014
	LND (Lesch-Nyhan Disease) Famiglie italiane	2014
	F.O.P. (Fibrodisplasia Ossificante Progressiva) Italia	2015
Galliera Genetic Bank	Ring 14 International	2009
	Associazione Italiana Mowat Wilson	2012
	Associazione nonsolo15	2012
	Gruppo Famiglie Dravet	2013
	ASSI Gulliver – Associazione Sindrome di Sotos Italia	2015
Cell lines and DNA bank of Rett syndrome, X-linked mental retardation and other genetic diseases <sup>92</sup>	A.S.A.L. - Associazione Italiana Sindrome di Alport	2013
	AIReTT - Associazione Italiana Sindrome di Rett	2013
	ILA Associazione Italiana Angioplasi e Emangiomi Infantili	2014
Genomic and Genetic Disorders Biobank	Federazione Italiana fra le associazioni ed altre organizzazioni per l'aiuto ai soggetti con Sindrome di Prader Willi ed alle loro famiglie	2012
	AISK – Associazione Italiana Sindrome Kabuki	2017
Cell line and DNA Bank of Genetic Movement Disorders and Mitochondrial Diseases	AISNAF - Associazione Italiana Sindromi Neurodegenerative da Accumulo di Ferro	2015

## Approfondimento



Bio-banca	Anno di attivazione della bio-banca	Anno di adesione al TNGB	Numero di campioni conservati presso la bio-banca al 31.12.2016 <sup>93</sup>
Cell line and DNA Biobank from patients affected by Genetic Diseases	1976	2008	14.002
Galliera Genetic Bank	1983	2008	18.722
Parkinson Institute Biobank	2002	2008	6.271
Cell lines and DNA bank of Rett syndrome, X-linked mental retardation and other genetic diseases	1998	2008	10.808
Neuromuscular bank of tissues and DNA samples	1982	2008	12.663
Bank of muscle tissue, peripheral nerve, DNA and cell culture	1986	2008	13.039
Cells, tissues and DNA from patients with neuromuscular diseases	1986	2008	13.417
Genomic and Genetic Disorders Biobank	2002	2009	2.273
Naples Human Mutation Gene Biobank	1980	2010	4.244
Cell line and DNA Bank of Genetic Movement Disorders and Mitochondrial Diseases	2002	2010	5.506
Biobank of Genetic Samples	2003	2014	1.571
Totale			102.516

<sup>92</sup> Oltre agli accordi indicati tuttora in corso di validità, nel 2012 era stato stipulato un accordo con l'Associazione Nazionale Malattia di Wilson che però non è stato successivamente rinnovato.

<sup>93</sup> Si segnala che tra il 2015 e il 2016 è avvenuto il passaggio ad un nuovo software per la gestione della struttura informatica del TNGB per cui i dati indicati non sono ancora completi.

### 3. Assistenza

**Romano Astolfo**  
Sinodè

**Paola Bragagnolo**  
Sinodè

La Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 interviene in più punti sul tema dell'assistenza, che riveste chiaramente un ruolo centrale per le persone con malattia rara. Senza addentrarci nei dettagli specifici di ciascuna componente, che verranno più dettagliatamente approfonditi nei paragrafi successivi, ci si limita in questa sede ad osservare come, ancora nel 2009, si fossero individuati i percorsi per affrontare le principali criticità dell'assistenza alla persona con malattia rara. Già allora, infatti, si parlava:

- dell'opportunità che i centri di competenza attuino una strategia di assistenza pluri-disciplinare al fine di affrontare le situazioni complesse e diverse che le malattie rare comportano;
- della necessità di riunire le competenze a livello europeo per garantire ai pazienti affetti da malattie rare un accesso paritario a informazioni precise, diagnosi appropriate e tempestive nonché ad assistenza di alto livello (anticipando di fatto le ERN);
- dell'esigenza di una collaborazione trans-nazionale per garantire un contributo attivo all'elaborazione di criteri comuni soprattutto riguardo agli strumenti diagnostici, all'assistenza medica e agli orientamenti sullo screening della popolazione;
- dell'opportunità di collaborare a livello sovra-nazionale per quanto riguarda i rapporti di valutazione sul valore aggiunto terapeutico dei medicinali orfani, per contribuire ad accelerare la negoziazione sui prezzi a livello nazionale, riducendo i tempi di attesa per l'accesso a tali medicinali per i pazienti che soffrono di malattie rare

*Estratto dalla Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02)*

#### **I. PIANI E STRATEGIE NEL SETTORE DELLE MALATTIE RARE**

*1. garantire ai pazienti che ne soffrono l'accesso ad un'assistenza di livello qualitativamente elevato, compresi gli strumenti diagnostici, i trattamenti, l'abilitazione per le persone affette dalla malattia e, se possibile, medicinali orfani efficaci*

#### **CENTRI DI COMPETENZE E RETI EUROPEE DI RIFERIMENTO PER LE MALATTIE RARE**

*14. di sostenere l'uso delle tecnologie dell'informazione e della comunicazione quali la telemedicina ove necessario per garantire un accesso a distanza all'assistenza sanitaria specifica necessaria*

*16. di incoraggiare centri di competenze basati su una strategia di assistenza pluridisciplinare nell'affrontare le malattie rare;*

#### **V. RIUNIRE A LIVELLO EUROPEO LE COMPETENZE SULLE MALATTIE RARE**

*17a. la condivisione delle migliori pratiche sugli strumenti diagnostici e sull'assistenza medica nonché sull'istruzione e sull'assistenza sociale nel settore delle malattie rare;*

#### **VII. SOSTENIBILITÀ**

*20. la sostenibilità a lungo termine delle infrastrutture create nel campo dell'informazione, della ricerca e dell'assistenza per le malattie rare*

Nel recepire queste indicazioni, in Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 ha cercato di dare una risposta alla multidimensionalità dei problemi legati a molte patologie rare provando a collegare in un unico sistema organico:

- luoghi di cura anche lontani (il centro di competenza lontano e l'ospedale del territorio)
- ambiti di cura diversi (il centro di competenza, l'ospedale periferico, il distretto, il domicilio del paziente)
- professionisti e culture dissimili (il clinico, il genetista, il professionista della riabilitazione, l'educatore, ecc.)



- linguaggi e attitudini mentali diverse (quello della malattia e quello del bisogno assistenziale, l'approccio intensivista e quello palliativista, l'obiettivo della guarigione e quello della miglior sopravvivenza possibile, ecc. ecc.)

Il buon funzionamento del sistema si fonda quindi sulla corretta identificazione di tutti i nodi fondamentali che lo compongono (i centri di competenza, gli ospedali, i distretti, l'assistenza farmaceutica, i comuni, etc. ...) e sulla specificazione delle relative funzioni nonché sulla definizione delle connessioni fra i suddetti nodi (i Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali e i sistemi informativi) che garantiscano l'efficiente comunicazione fra gli stessi.

*Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016*

### 3.1 RETE

*L'implementazione e la qualificazione della rete nazionale dovranno procedere nell'ambito di una pianificazione condivisa tra le Regioni, nel rispetto degli indirizzi generali nazionali, in relazione alla prevalenza delle singole malattie e dei gruppi di malattia, tenendo conto delle valutazioni inerenti all'attività delle singole strutture/Presidi del SSN e della loro esperienza documentata attraverso le casistiche e i dati di attività e di produzione scientifica.*

*Per garantire che la rete sia efficace nel realizzare la presa in carico multidisciplinare complessiva dei pazienti con MR potranno essere utilizzati strumenti organizzativi, quali accordi specifici tra le Regioni, volti a realizzare "alleanze/coalizioni" almeno per le malattie più rare e complesse dal punto di vista diagnostico e terapeutico. Gli accordi interregionali potranno definire le modalità di relazione tra le singole strutture/Presidi, in particolare per la gestione delle MR meno frequenti (ultrarare), secondo un'articolazione condivisa di competenze e responsabilità, comprese le modalità di coinvolgimento e di collaborazione delle Associazioni dei malati e dei loro familiari.*

*Oltre a garantire che l'assistenza ai pazienti con MR sia erogata nelle strutture competenti e qualificate, questa pianificazione dovrà minimizzare le differenze nell'offerta dei servizi e nella loro accessibilità nelle diverse Regioni, comunque privilegiando il trasferimento ai servizi territoriali, quando ciò sia possibile. I Presidi individuati e monitorati dovrebbero ricevere adeguate risorse strumentali e umane, considerando*

*anche la loro capacità di attrazione, al fine di garantire la loro attività nel tempo. Si raccomanda l'attivazione di equipe multidisciplinari, laddove possibile nello stesso presidio della rete, attraverso modalità adeguate di finanziamento e di incentivazione*

*Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2012-2016*

- 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
- EUCERD "Raccomandazioni sui criteri di qualità per i centri di competenza per le malattie rare nei Paesi membri", 24 ottobre 2011
- EUCERD "Raccomandazioni sulle reti europee di riferimento per le malattie rare", 31 gennaio 2013
- EUCERD "Raccomandazioni sugli indicatori chiave per i piani/le strategie nazionali sulle malattie rare", 6 giugno 2013
- Decisione delegata della Commissione del 10.3.2014 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
- Decisione di esecuzione della Commissione del 10.3.2014 che stabilisce criteri per l'istituzione e la valutazione delle reti di riferimento europee e dei loro membri e per agevolare lo scambio di informazioni e competenze in relazione all'istituzione e alla valutazione di tali reti

*Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2016*

- Accordo n. 56 Conferenza Unificata del 25 maggio 2011 concernente "presa in carico globale delle persone con malattie neuromuscolari e malattie analoghe dal punto di vista assistenziale"
- Accordo n. 66 Conferenza Stato Regioni del 13 marzo 2013, sulla definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da malattie emorragiche congenite (MEC)
- Decreto Legislativo n. 38 del 04 marzo 2014 "Attuazione della direttiva 2011/24/UE concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assi-



stenza sanitaria transfrontaliera, nonché della direttiva 2012/52/UE, comportante misure destinate ad agevolare il riconoscimento delle ricette mediche emesse in un altro stato membro”

- Accordo n. 4 Conferenza Stato Regioni del 22 gennaio 2015, sulla teleconsulenza al fine di potenziare il funzionamento delle reti regionali per i malati rari
- Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502”

### 3.1 Rete per le malattie rare e Centri di competenza

La Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02) ha non solo gettato le basi per l'approvazione da parte degli Stati membri di piani e/o strategie per le malattie rare, primo punto del provvedimento, ma ha anche disegnato le caratteristiche salienti del sistema dei servizi sanitari per le malattie rare, individuando i centri di competenza, come snodi fondamentali per l'assistenza a livello nazionale/regionale alla persona con malattia rara e ipotizzando le reti europee di riferimento come strumento di collegamento fra i diversi centri di competenza, in una logica sovra-nazionale.

Con l'approvazione del PNMR 2013-2016, l'Italia ha adempiuto al primo punto, con un ritardo di un anno rispetto all'indicazione della raccomandazione del Consiglio poc'anzi ricordata e solo dopo diversi altri Paesi membri dell'Unione, pur essendo vero che, prima di altri Paesi, l'Italia, ancora nel 2001, si era data un quadro normativo chiaro definente l'organizzazione di specifiche politiche sanitarie nel settore. In ragione degli assetti istituzionali del nostro Paese, la definizione dei Centri di competenza è stata effettuata dalle Regioni, con modalità differenti, sulla base proprio dei criteri definiti dal DM n. 279/2001. Il PNMR 2013-2016 prevede che l'implementazione e la qualificazione della rete nazionale procedano nell'ambito di una pianificazione condivisa con le Regioni, nel ri-

*Estratto dalla Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02)*

#### I. PIANI E STRATEGIE NEL SETTORE DELLE MALATTIE RARE

*1) elaborare e attuare piani o strategie per le malattie rare al livello appropriato o esplorare misure appropriate per le malattie rare nell'ambito di altre strategie di pubblica sanità, ...*

#### IV. CENTRI DI COMPETENZE E RETI EUROPEE DI RIFERIMENTO PER LE MALATTIE RARE

*11) individuare centri di competenze adeguati nel loro territorio nazionale entro la fine del 2013 e di considerare la possibilità di promuoverne la creazione;*

*12) promuovere la partecipazione dei centri di competenze alle reti europee di riferimento nel rispetto delle competenze e delle norme nazionali relative alla loro autorizzazione o al loro riconoscimento;*

*14) di sostenere l'uso delle tecnologie dell'informazione e della comunicazione quali la telemedicina ove necessario per garantire un accesso a distanza all'assistenza sanitaria specifica necessaria;*

*15) di includere nei loro piani o strategie le condizioni necessarie per la diffusione e mobilità delle competenze e conoscenze al fine di facilitare il trattamento dei pazienti nelle proprie vicinanze;*

*16) di incoraggiare centri di competenza basati su una strategia di assistenza pluri-disciplinare nell'affrontare le malattie rare.*

spetto degli indirizzi generali nazionali, tenendo conto di indicazioni oggettive rispetto all'attività e all'esperienza sulle singole malattie/gruppi di malattie, auspicando, altresì, l'attivazione di equipe multidisciplinari e la promozione di una logica di collaborazione interregionale. Il tutto con l'obiettivo di ridurre le differenze nell'offerta dei servizi e nella loro accessibilità nelle diverse Regioni. Un contributo all'abbattimento di tale divario può arrivare anche dall'utilizzo di soluzioni tecnologiche e strumenti amministrativi per riconoscere e garantire l'adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza dei centri di riferimento.



Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016

### 3.1 RETE

- perseguire l'identificazione delle strutture/Presidi della rete delle MR utilizzando criteri oggettivi e per quanto possibile comuni e condivisi, nel rispetto dei requisiti previsti dalle raccomandazioni europee. Essi dovranno svolgere i compiti previsti per i Centri di expertise europei potendosi così candidare a far parte delle ERNs
- agevolare gli accordi di cooperazione tra le Regioni per realizzare aree interregionali di intervento assistenziale progressivamente omogenee e integrate
- effettuare la valutazione periodica dei Presidi/strutture, sia sulla base di indicatori di attività e di risultato, sia sulla soddisfazione del paziente, anche con la partecipazione delle Associazioni e mediante procedure di audit esterni, sul modello di quanto già attuato in diversi paesi della UE;
- utilizzare soluzioni tecnologiche per supportare la condivisione dell'informazione clinica (es. telemedicina, teleconsulto), per ridurre la mobilità dei pazienti e rendere disponibile la competenza e l'esperienza dei centri di riferimento nelle sedi in cui si trova il paziente;
- prevedere la sperimentazione e l'implementazione di nuovi strumenti amministrativi per riconoscere e garantire l'adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza dei centri di riferimento.

Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2012-2016

- 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
- EUCERD "Raccomandazioni sui criteri di qualità per i centri di competenza per le malattie rare nei Paesi membri", 24 ottobre 2011
- EUCERD "Raccomandazioni sulle reti europee di riferimento per le malattie rare", 31 gennaio 2013
- Decisione delegata della Commissione del 10.3.2014 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
- Decisione di esecuzione della Commissione del 10.3.2014 che stabilisce criteri per l'istituzione e la

valutazione delle reti di riferimento europee e dei loro membri e per agevolare lo scambio di informazioni e competenze in relazione all'istituzione e alla valutazione di tali reti

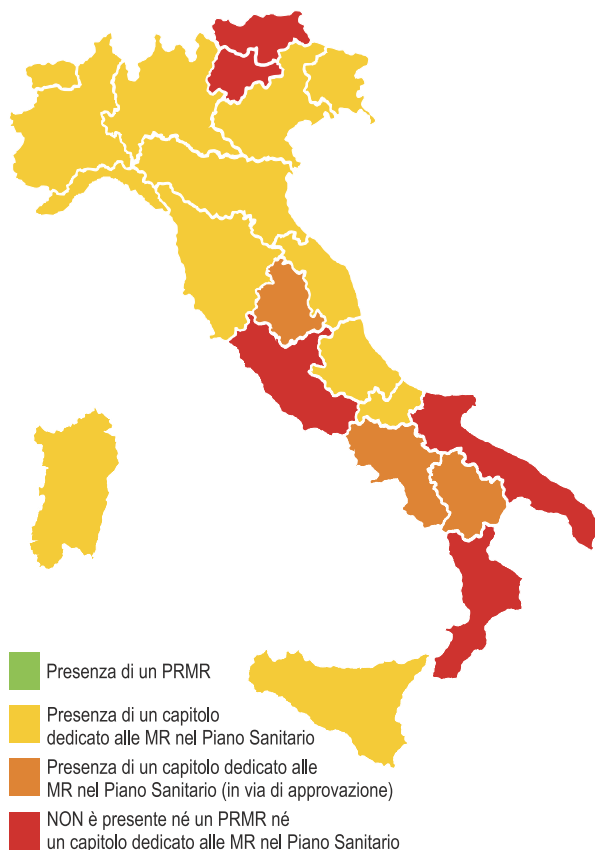
Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2016

- Accordo n. 56 Conferenza Unificata del 25 maggio 2011 concernente "presa in carico globale delle persone con malattie neuromuscolari e malattie analoghe dal punto di vista assistenziale"
- Accordo n. 66 Conferenza Stato Regioni del 13 marzo 2013, sulla definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da malattie emorragiche congenite (MEC)
- Decreto Legislativo n. 38 del 04 marzo 2014 "Attuazione della direttiva 2011/24/UE concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera, nonché della direttiva 2012/52/UE, comportante misure destinate ad agevolare il riconoscimento delle ricette mediche emesse in un altro stato membro"
- Accordo n. 4 Conferenza Stato Regioni del 22 gennaio 2015, sulla teleconsulenza al fine di potenziare il funzionamento delle reti regionali per i malati rari



**Obiettivo informativo**

**Presenza di un Piano Regionale per le malattie rare o ambito delle malattie rare presente nel Piano Sanitario o Socio-Sanitario Regionale**



Fonte	Periodo di riferimento
UNIAMO, progetto "Carosello" <sup>94</sup> Rilevazione UNIAMO 2016	2014 - 2015 - 2016
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	1,4

**Commento**

Come vedremo più avanti (vd. Sezione D), sono 16 le regioni che hanno proceduto a recepire con un proprio atto il "Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016" di cui all'Accordo in Conferenza Stato Regioni del 16 ottobre 2014. Tutte le Regioni hanno, invece, nel tempo recepito i contenuti del DM n. 279/2001 dotandosi di un'organizzazione per il settore delle malattie rare: qualcuno ha nel tempo proceduto anche ad operare interventi di "manutenzione straordinaria"

dell'originaria organizzazione per adeguare la rete regionale malattie rare in funzione dei cambiamenti istituzionali-organizzativi del Sistema Sanitario Regionale (es. Friuli Venezia Giulia con la DGR n. 1968/2016 o Puglia con la DGR n. 158/2015). Altre Regioni hanno nel tempo, sulla base dei dati di attività derivanti dai RRMR e da altre fonti informative, provveduto ad una revisione della composizione della rete di assistenza, con allargamento ad altri attori erogatori di assistenza, adeguandosi alla definizione europea di centro di competenza. Sono 17 le regioni/PPAA che hanno previsto uno spazio specifico al tema delle malattie rare nell'ambito degli strumenti di programmazione sanitaria (vigenti o in via di approvazione nel 2016). Pur con qualche significativa eccezione, si nota, una rilevante dicotomia fra nord e sud del Paese.



**Approfondimento**

**Definizione di PIANO, utilizzata nell'ambito del progetto "Carosello"**

Atto di programmazione che determina, con riferimento ad un ambito territoriale delimitato e ad un periodo di tempo definito, gli obiettivi da conseguire, le strategie da utilizzare, le azioni da implementare, le risorse disponibili, gli attori coinvolti, i risultati attesi e le relative modalità di valutazione in uno specifico settore di intervento.

<sup>94</sup> Per la regione Calabria



**Obiettivo informativo**

**Definizione di un centro di coordinamento regionale/interregionale per le malattie rare**



Fonte	Periodo di riferimento
UNIAMO, progetto "Carosello" <sup>95</sup> Rilevazione UNIAMO 2017 <sup>96</sup>	2014 - 2016
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	1,4

**Commento**

Ad oggi il Centro di Coordinamento Regionale, previsto dall'Accordo Conferenza Stato Regioni del 10 maggio 2007, è stato attivato in tutte le Regioni ad eccezione di Abruzzo e Basilicata<sup>97</sup>. Pur condividendo la stessa denominazione, i Centri di Coordinamento Regionale presentano marcate eterogeneità territoriali nella dotazione organizzativa, nella tipologia e quantità di attività promosse rispetto al proprio compito isti-

tuzionale. L'importanza di questo nodo della rete ha comunque trovato un efficace strumento di coordinamento e di sintesi nel lavoro svolto dal Tavolo Tecnico Interregionale Malattie rare la cui rilevante mole di attività svolta negli ultimi anni è stata ben documentata nella recente pubblicazione "Stato dell'Assistenza alle persone con malattia rara in Italia: il contributo delle Regioni", edita da CLEUP (2015).



**Approfondimento**

La Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 10 maggio 2007 favorisce il «riconoscimento di Centri di Coordinamento Regionali e/o Interregionali che garantiscano, ciascuna per il bacino territoriale di competenza, lo svolgimento delle seguenti funzioni, previste dal Decreto Ministeriale 279/2001:

- a) la gestione del Registro regionale o interregionale delle malattie rare (...)
- b) lo scambio delle informazioni e della documentazione sulle malattie rare con gli altri Centri regionali o interregionali e con gli organismi internazionali competenti;
- c) il coordinamento dei Presidi della Rete (...)
- d) la consulenza ed il supporto ai medici del SSN in ordine alle malattie rare ed alla disponibilità dei farmaci appropriati per il loro trattamento
- e) la collaborazione alle attività formative degli operatori sanitari e del volontariato ed alle iniziative preventive
- f) l'informazione ai cittadini ed alle associazioni dei malati e dei loro familiari in ordine alle malattie rare ed alla disponibilità dei farmaci.»

<sup>95</sup> Per la regione Calabria

<sup>96</sup> Per la Regione Molise il dato è relativo alla rilevazione UNIAMO 2016.

<sup>97</sup> In Regione Emilia-Romagna è stato costituito un "gruppo di coordinamento per le malattie rare" con funzioni analoghe a quelle del Centro di Coordinamento Regionale negli altri territori; mentre in Liguria stato costituito un analogo "gruppo di coordinamento" di cui l'Agenzia Regionale Sanitaria è coordinatrice.

## Obiettivo informativo

## Numero di Centri di Competenza/presidi della rete per Regione in valore assoluto e in rapporto alla popolazione

Regione	2015	
	N° Centri di Competenza / presidi della rete	Tasso ogni 1.000.000 abitanti
Abruzzo	7	5,3
Basilicata	4	6,9
Calabria	4	2,0
Campania	11	1,9
Emilia-Romagna	12	2,7
Friuli-Venezia G.	10	8,1
Lazio	14	2,4
Liguria	5	3,2
Lombardia	38	3,8
Marche	2	1,3
Molise	4	12,8
PA Bolzano	1	1,9
PA Trento	1	1,9
Piemonte e Valle d'Aosta	n.a.	n.a.
Puglia	26	6,4
Sardegna	17	10,2
Sicilia	9	1,8
Toscana	18	4,8
Umbria	4	4,5
Veneto	12	2,4
ITALIA	199	3,3

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare <sup>98</sup>	2014 - 2015	Output	1,4

## Commento

In accordo alle previsioni dell'art. 2 comma 2 DM 279/2001, «i presidi della Rete per le malattie rare sono individuati tra quelli in possesso di documentata esperienza di attività diagnostica o terapeutica specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedono, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e

genetico- molecolare». Per le malattie cd. “rarissime” la cui prevalenza è inferiore a 1 caso su 1.000.000 abitanti, è successivamente intervenuto il Decreto del Ministro della Salute del 15 aprile 2008 che ha definito centri interregionali di riferimento per le malattie rare utilizzando i criteri definiti dall'Accordo Conferenza Stato Regioni del 10 maggio 2017, che aveva ulteriormente declinato in maniera più puntuale i criteri da

<sup>98</sup> Per i dati riguardanti le regioni Liguria, Calabria e P.A. Bolzano



utilizzare per la individuazione di questi ultimi. La situazione delle Regioni a fine 2015 è abbastanza diversificata su questo punto non solo in riferimento al numero di centri per milione di abitanti, dove si passa dal 1,3 della Regione Marche al 12,8 per la Regione Molise (dato medio: 3,3) ma, anche, e soprattutto, in relazione ai criteri operativi utilizzati per la definizione dei centri e alle relative modalità di individuazione (es. dove si è spaziate dall'auto-candidatura basata su auto-certificazioni a complessi sistemi di analisi di dati dei flussi informativi esistenti, come documentato nella precedente edizione di *MonitoRare*). Tra le questioni programmatiche più complesse che le Regioni si sono trovate ad affrontare vi è, infatti, sicuramente quella della selezione dei presidi accreditati per le malattie rare. Si sono sviluppate convenzioni ed accordi interregionali, all'interno dei quali sono stati previsti ed adottati metodi comuni di identificazione dei presidi. Questo ha comportato anche positive economie di scala, arrivando a definire in alcune parti del Paese reti a carattere sovra-regionale (rete interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta, rete interregionale di Area Vasta, comprendente Regione Veneto, PA di Trento e PA di Bolzano). Ad oggi, il 60% delle Regioni ha individuato Centri costituiti dall'aggregazione di più Unità Operative. Va quindi tenuto presente nel computo globale dei presidi accreditati nel nostro Paese che i Centri non coincidono con i presidi accreditati e che le Unità Operative non coincidono con i Centri, costituendone semmai un'articolazione, caratterizzata in alcune realtà dall'appartenenza di una stessa Unità Operativa o Servizio a più Centri, pensiamo ai Servizi di genetica. Ciò premesso, sebbene permangano differenze tra regioni, il numero di Centri ad oggi individuati è complessivamente in linea con quello definito in altri Paesi europei, per esempio la Francia, solitamente citati come paesi che hanno effettuato accreditamenti restrittivi. In 10 Regioni italiane l'accreditamento è avvenuto per gruppi di patologie, in 8 Regioni è stato effettuato per singola patologia, in due regioni sia per singola patologia che per gruppo, prevalendo però la logica di

gruppo. Questo dato è molto importante perché in linea con l'approccio europeo di istituire reti di riferimento per gruppi di patologie e non per singole entità. Le Regioni hanno definito criteri, indicatori e dati necessari per la designazione dei Centri, o direttamente o attraverso la costituzione di gruppi di lavoro specifici ad hoc dedicati, formalmente istituiti, in due casi a valenza interregionale. Tutte le Regioni hanno utilizzato diversi criteri in associazione. I criteri più utilizzati sono stati: l'esperienza del centro in termini di casistica seguita (95% delle Regioni); attrezzature, disponibilità di reparti e servizi specialistici e altre facilities presenti nell'ospedale in cui insiste il Centro (85%); organizzazione multidisciplinare interna al Centro (80%); produzione scientifica (75%); rapporti con le associazioni d'utenza (60%); esperienza come numero di anni di attività (50%). In un terzo delle regioni (32%) per la valutazione dei criteri di accreditamento si sono utilizzate fonti oggettive indipendenti; in un altro terzo (37%) si sono verificate le dichiarazioni fornite dai Centri con dati oggettivi indipendenti; nel restante 31% dei casi si sono utilizzate solo auto-dichiarazioni. Per quanto riguarda la casistica le principali fonti utilizzate per la verifica del dichiarato sono state: il registro malattie rare, le schede di dimissione ospedaliera (SDO), altri flussi informativi sanitari. I metodi di valutazione utilizzati sono rappresentati da un'analisi descrittiva dei dati raccolti nei due terzi delle Regioni, mentre una su quattro ha effettuato una valutazione analitica più complessa, essenzialmente comprendente l'analisi di altre fonti indipendenti, la ricostruzione dei percorsi dei pazienti e la valutazione della capacità di attrazione e fuga. Tale metodologia più complessa è stata applicata già in due successivi processi di selezione dei presidi avvenuta in maniera congiunta tra Regione Veneto, PA di Bolzano e PA di Trento, arrivando a definire una comune rete interregionale<sup>99</sup>.

Il confronto con il dato europeo può fornire qualche utile parametro di riferimento: se escludiamo la Lituania, per la quale risultano esserci 5,5 centri di competenza per le malattie rare ogni milione di abitanti, l'Italia si caratterizza per un rapporto più alto rispetto

<sup>99</sup> I dati citati in questo paragrafo sono ripresi dalla pubblicazione "Stato dell'Assistenza alle persone con malattia rara in Italia: il contributo delle Regioni", CLEUP (2015) realizzata dal Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare. In particolare i dati sono ripresi dal capitolo "Le reti regionali dei presidi accreditati"

alla popolazione (almeno limitatamente ai Paesi della EU per i quali il dato è disponibile): ci sono, infatti, 3,3 centri di competenza ogni 1.000.000, un dato di poco superiore a quello della Finlandia (pari a 3) mentre gli altri Paesi sono generalmente compresi nella fascia 0,5-2,0. Importante osservare, però, come con l'accreditamento realizzato nel 2014, la Francia, accanto ai 131 centri di riferimento<sup>100</sup> abbia riconosciuto oltre 500 centri di competenza<sup>101</sup>, con un rapporto rispetto al numero di abitanti, di gran lunga superiore al dato italiano.

Anche in ragione di questi elementi è evidente la ne-

dai registri regionali delle malattie rare sia da altri flussi informativi in ambito sanitario consente ora di avere un maggiore controllo dell'attività svolta dai centri e, cosa molto importante, in maniera non auto-referenziale. Questa accresciuta disponibilità informativa (sui nuovi casi diagnosticati, sui pazienti seguiti, sui piani assistenziali elaborati) dovrebbe oggi consentire una migliorata definizione dei centri di competenza.

Paese	N° di centri di competenza per le malattie rare <sup>102</sup>	Tasso ogni 1.000.000 abitanti
Austria	2	0,24
Belgio	7	0,66
Bulgaria	11	1,46
Croazia	9	2,04
Cipro	2	2,30
Repubblica Ceca	8	0,77
Danimarca	2	0,37
Finlandia	16	3,00
Ungheria	4	0,40
Irlanda	5	1,11
Italia	199	3,28
Lituania	18	5,48
Portogallo	6	0,56
Spagna	46	0,99
Svezia	15	1,62

Fonte: Elaborazione Sinodè sui dati dei draft report "State of the Art for Rare Diseases – Activities in EU Member States and Other European Countries" prodotti per ciascun Paese nell'ambito della Joint Action sulle malattie rare "RD-Action"

cessità, a quasi quindici anni dall'approvazione del DM n. 279/2001 di un processo di revisione delle modalità di definizione dei centri anche attraverso una valutazione dell'attività da essi svolta, non ultimo funzionale anche al processo di implementazione delle Reti Europee di Riferimento (vd. box di approfondimento). La crescente disponibilità informativa resa possibile sia

<sup>100</sup> Beneficiari di un finanziamento specifico per le malattie rare

<sup>101</sup> Non beneficiari di finanziamenti specifici per le malattie rare

<sup>102</sup> A dicembre 2013



## Approfondimento



Attraverso il progetto “Una community per le malattie rare”, finanziato prima da Fineco Bank (2011-2012), e successivamente da Agenas (2013-2014), UNIAMO F.I.M.R. onlus, attraverso un percorso partecipato e condiviso con tutti i portatori di interesse del settore delle malattie rare, ha contribuito alla definizione dei presidi della rete/centri di competenza nei termini di seguito indicati.

*“I **Centri di Competenza** sono unità funzionali, costituiti da una o più unità organizzative/operative, dove si gestisce il percorso diagnostico per giungere il più precocemente possibile all'individuazione della patologia e dove si definisce il percorso socio-sanitario globale individuale della persona con malattia rara.*

*Tali Centri devono garantire competenze specialistiche multidisciplinari diagnostiche, terapeutiche e assistenziali, finalizzate al mantenimento delle funzioni e dell'autonomia, alla qualità della vita, alla dignità della persona e all'inserimento nei diversi contesti familiari e sociali. Devono quindi necessariamente avere un ampio bacino d'utenza e sviluppare ricerca clinica.*

*I Centri di Competenza devono mantenere i legami tra le azioni poste in atto dai diversi attori coinvolti nell'assistenza comprese le reti ospedaliere e quelle territoriali per l'assistenza primaria e riabilitativa, mantenere la storia clinica e l'evoluzione sanitaria del malato anche nel passaggio tra età pediatrica ed età adulta.”*

*Fonte: Progetto «Una community per le malattie rare» (Agenas)<sup>103</sup>*

### **La partecipazione degli Health Care Provider italiani alle Reti di riferimento europee.**

Ad oggi sono 189 gli Health Care Provider (HCPs) italiani che sono membri di almeno una ERN su un totale di 942 HCPs (20,1%) collocando l'Italia al primo posto, seguono Francia (n=129), Germania (117), Inghilterra (105), Olanda (92) e Belgio (71). Se consideriamo come base del calcolo gli ospedali di afferenza degli HCP, i membri italiani sono il 21,1% del totale (66 su 313). Il numero di ERNs nei quali i singoli HCP sono presenti varia da un minimo di 1 ai 15 dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù fino ad un massimo di 18 per l'Azienda Ospedaliera di Padova. Gli HCPs italiani sono presenti in tutte le ERNs ad eccezione della Rete di riferimento europea per le sindromi tumorali di predisposizione genetica (ERN Genturis): solo Francia, Olanda e Belgio sono presenti in tutte le ERNs. La presenza italiana all'interno delle singole ERN raggiunge il valore più elevato – pari a 21 - nel caso della Rete di riferimento europea per le malattie ematologiche (ERN Euro BloodNet); rilevante anche il numero di HCPs italiani presenti nella Rete di riferimento europea per i tumori degli adulti (tumori solidi) (ERN EURACAN, n=17), nella Rete di riferimento europea per le malattie respiratorie (ERN LUNG, n=15), nella Rete di riferimento europea per le malattie neuromuscolari (ERN EURO-NMD, n=15) e, infine, nella Rete di riferimento europea per patologie metaboliche ereditarie (MetabERN, n=11) e nella Rete di riferimento europea per le malattie renali (ERKNet, n=11). Più contenuta la presenza nelle altre ERN, con un minimo di una sola presenza nella Rete di riferimento europea per le anomalie ereditarie e congenite (ERNICA): il dato mediano sulla presenza degli HCPs italiani nelle ERNs è pari a 6. In 2 casi i coordinatori della rete sono degli HCP italiani: si tratta dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana nel caso dell'ERN ReCONNET (il coordinatore è la prof.ssa Marta Mosca) e dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna nel caso dell'ERN BOND (il coordinatore è il dott. Luca Sangiorgi). A ciò si aggiunga il fatto che il coordinatore della Rete di riferimento europea per patologie metaboliche ereditarie (MetabERN) è il prof. Maurizio Scarpa, della Helios Dr Horst Schmidt Kliniken (Germania).

La diseguità nella distribuzione geografica degli HCP italiani che partecipano alle ERN è evidente: il 66,7% (n=44) degli HCP che partecipano ad una ERN si trova nelle regioni settentrionali, il 19,7% (n=13) al centro e appena il 13,6% (n=9) nel mezzogiorno.

<sup>103</sup> Per una più puntuale descrizione dei due progetti è possibile consultare la pubblicazione “Stato dell'Assistenza alle persone con malattia rara in Italia: il contributo delle Regioni”, CLEUP (2015) realizzata dal Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare. In particolare il tema è affrontato in due capitoli “Il ruolo delle associazioni d'utenza: l'esempio di Europlan e del progetto Community” e “Valutazione partecipata dei centri di competenza per le malattie rare: l'esempio della community”.



ID	Acronimo ERN	Descrizione ERN	N° HCP Italiani
1	ERN BOND	Rete di riferimento europea per le malattie ossee	7
2	ERN EURACAN	Rete di riferimento europea per i tumori degli adulti (tumori solidi)	17
3	ERN ReCONNECT	Rete di riferimento europea per le malattie del tessuto connettivo e muscoloscheletriche	8
4	ERN CRANIO	Rete di riferimento europea per le anomalie cranio-facciali e le patologie otorinolaringoiatriche	6
5	Endo-ERN	Rete di riferimento europea per le malattie endocrine	10
6	ERN EYE	Rete di riferimento europea per le malattie oculari	6
7	ERNICA	Rete di riferimento europea per le anomalie ereditarie e congenite	1
8	ERN PaedCan	Rete di riferimento europea per i tumori pediatrici (emato-oncologia)	9
9	ERN Euro BloodNet	Rete di riferimento europea per le malattie ematologiche	21
10	ERN RARE-LIVER	Rete di riferimento europea per le malattie epatiche	3
11	MetabERN	Rete di riferimento europea per patologie metaboliche ereditarie	11
12	ERN RITA	Rete di riferimento europea per l'immunodeficienza, le malattie autoinfiammatorie e autoimmuni	5
13	ERN ITHACA	Rete di riferimento europea per le malformazioni congenite e le disabilità intellettive rare	8
14	VASCERN	Rete di riferimento europea per le malattie vascolari multisistemiche	8
15	ERN-RND	Rete di riferimento europea per le malattie neurologiche	4
16	ERN EURO-NMD	Rete di riferimento europea per le malattie neuromuscolari	15
17	ERKNet	Rete di riferimento europea per le malattie renali	11
18	ERN Skin	Rete di riferimento europea per le malattie cutanee	5
19	ERN eUROGEN	Rete di riferimento europea per le malattie e i disturbi urogenitali	4
20	ERN LUNG	Rete di riferimento europea per le malattie respiratorie	15
21	ERN GENTURIS	Rete di riferimento europea per le sindromi tumorali di predisposizione genetica	0
22	ERN EpicARE	Rete di riferimento europea per l'epilessia	5
23	ERN TRANSPLANT-CHILD	Rete di riferimento europea per i trapianti pediatrici	4
24	ERN GUARD HEART	Rete di riferimento europea per le malattie cardiache	6

### 3.2 Prevenzione: screening e laboratori di genetica<sup>104</sup>

La Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02) ha ribadito come sia estremamente importante garantire un contributo attivo degli Stati membri all'elaborazione di taluni tra gli strumenti comuni previsti dalla comunicazione della Commissione «*Le malattie rare: una sfida per l'Europa*» dell'11 novembre 2008, soprattutto riguardo agli strumenti diagnostici, all'assistenza medica e agli orientamenti europei sullo screening della popolazione per i quali l'Italia con l'intervenuta approvazione. Secondo le ultime informazioni disponibili

(vd. Sezione B) del rapporto) il numero delle malattie sottoposte a screening varia considerevolmente tra gli Stati membri, da un minimo di 2 in Croazia, Malta, Romania, Slovenia alle 40 in Italia come disposto dai provvedimenti di recente approvazione cui si riferisce sotto. A livello europeo è stato finanziato dalla Commissione Europea il progetto di valutazione delle pratiche di screening neo-natale per le malattie rare nei Paesi Membri dell'Unione Europea (2009-2011) che ha visto fra i proponenti il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità. Il progetto ha indicato le azioni da intraprendere per aumentare la parità di trattamento e per accrescere la pratica degli screening neonatali per le malattie rare nei Paesi Membri.

<sup>104</sup> Un particolare ringraziamento a Manuela Vaccarotto, vice-presidente AISMME Onlus e componente del Consiglio Direttivo di UNIAMO FIMR Onlus per la preziosa collaborazione fornita nel recupero di parte delle informazioni considerate in questo capitolo.



*Estratto dalla Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02)*

#### **V. RIUNIRE A LIVELLO EUROPEO LE COMPETENZE SULLE MALATTIE RARE**

*17d) lo sviluppo di orientamenti europei sui test diagnostici o sullo screening della popolazione nel rispetto delle decisioni e delle competenze nazionali*

In Italia, fino all'approvazione della legge n. 167 del 19 agosto 2016 "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie" che prevede l'estensione a tutto il territorio nazionale del cosiddetto "Screening Neonatale Esteso" (SNE) per circa una quarantina di malattie metaboliche ereditarie, la normativa nazionale prevedeva l'obbligatorietà di realizzazione dello screening neo-natale solo su 3 patologie: ipotiroidismo congenito, fenilchetonuria e fibrosi cistica come indicato dalla Legge n. 104 del 5 febbraio 1992. Negli ultimi anni la tecnologia della spettrometria di tandem massa (MS/MS) ha introdotto la possibilità di effettuare lo screening di un più ampio gruppo di malattie metaboliche attraverso lo SNE utilizzando gli stessi cartoncini già in uso per lo screening neonatale regionale obbligatorio. Ogni anno un neonato su 3 mila circa nasce in Italia con una delle oltre 800 malattie metaboliche congenite e la tempestiva diagnosi consente di adottare, fin dai primi giorni di vita, le terapie necessarie in grado di migliorare il decorso della malattia. Anche in ragione dei progressi tecnologici, negli anni, le Regioni hanno cominciato ad offrire, in maniera però disomogenea, la realizzazione di ulteriori screening sulla base di specifici provvedimenti normativi su base regionale. Numerose le esperienze di ricerca che si sono susseguite negli anni sul tema. In data 23 gennaio 2014 è stato condiviso su questa tematica uno specifico documento a livello del Tavolo Interregionale Malattie Rare (documento di indirizzo dove viene regolamentata la gestione del paziente e delineato il percorso di screening). Il PNMR 2013-2016 ha affrontato l'ambito della prevenzione con particolare attenzione dedicando un intero paragrafo degli obiettivi alla necessità di promuovere e potenziare gli interventi di prevenzione primaria (in termini

di *counselling* preconcezionale alle coppie, consulenza genetica e, ovviamente, di adozione di corretti stili di vita), nonché agli interventi di prevenzione secondaria per il miglioramento della diagnosi precoce (clinica, clinico-genetica e neonatale) delle malattie rare, e alla diagnosi prenatale per riconoscere precocemente i feti affetti da malattie rare e di indirizzare i genitori verso strutture competenti per il trattamento della madre e del nato con l'utilizzo di terapie che possano cambiare la storia naturale della malattia.

Il Centro Nazionale per il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute, consapevole delle disuguaglianze tra le regioni e della necessità di creare idonee linee nazionali di indirizzo su specifici percorsi assistenziali per bambini con Malattie Metaboliche Congenite diagnosticate alla nascita mediante screening, ha finanziato nel 2010 e nel 2011 due progetti su questa delicata tematica sanitaria. Il progetto CCM "Costruzione di percorsi diagnostico-assistenziali per le malattie oggetto di screening neonatale allargato" (2010-2013) coordinato dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma con l'obiettivo di costruzione di una rete assistenziale integrata per i bambini con malattie metaboliche diagnosticate attraverso screening neonatale allargato. Il progetto CCM "Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse regioni" (2011-2014) è stato, invece, coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con l'obiettivo primario di mettere a punto una strategia per lo sviluppo e l'applicazione di un disegno nazionale per lo screening neonatale esteso che risponda a criteri di omogeneità, coerenza, efficacia e trasferibilità nei differenti contesti regionali. Presso l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali – Agenas – è stato, inoltre, istituito nel mese di settembre 2013 uno specifico Gruppo di lavoro per la "elaborazione di linee guida cliniche per l'individuazione di protocolli applicativi per lo screening neonatale esteso".

Questi sono stati i primi segnali dell'aumentata attenzione al tema dello screening neonatale esteso che è successivamente transitata dal piano tecnico a quello politico con l'approvazione dell'art. 1 co. 229 della legge 147/2013 (legge di stabilità 2014) che ha previsto l'introduzione in via sperimentale, nel limite di 5

milioni di euro annuali, dello “*screening neonatale per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie per la cui terapia, farmacologica o dietetica, esistano evidenze scientifiche di efficacia terapeutica o per le quali vi siano evidenze scientifiche che una diagnosi precoce, in età neonatale, comporti un vantaggio in termini di accesso a terapie in avanzato stato di sperimentazione, anche di tipo dietetico*”. La successiva approvazione dell'art. 1, co. 167, della legge di stabilità per il 2015 (legge n. 190/2014) ha previsto in via permanente l'incremento, pari a 5 milioni di euro a decorrere dal 2015, dell'autorizzazione di spesa prevista per lo screening neonatale, anche in via sperimentale, per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie. L'efficacia dell'art. 1 co. 229 della legge 147/2013 è stata tuttavia subordinata all'adozione di un Decreto del Ministero della Salute (di cui riferiremo più avanti), sentiti l'Istituto Superiore di Sanità e la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano.

Il percorso di attuazione di questa previsione normativa, che a metà 2016 era arrivato fino alla definizione di una proposta con un elenco di patologie su cui effettuare lo screening neonatale esteso, si è presto intrecciato con l'iter legato all'approvazione del progetto di legge S. 998 “*Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie*” di cui è prima firmataria la sen. Paola Taverna. Il progetto di legge, presentato al Senato in data 06/08/2013, era diretto a rendere obbligatoria, con l'inserimento nei livelli essenziali di assistenza, l'effettuazione dello screening neonatale per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie, già previsto dall'art. 1, co. 229, della legge di stabilità per il 2014. Il progetto di legge ha seguito l'iter parlamentare in varie commissioni, dove è stato oggetto di diversi emendamenti, per poi essere approvato dalla XII Commissione del Senato “Igiene e Sanità” in sede deliberante in data 17/12/2015. In data 18/12/2015 la discussione del progetto di legge è quindi passata alla Camera dove ha preso il numero A.C. 3.504 ed è stato assegnato alla Commissione Affari Sociali che ha espresso il proprio parere positivo che è poi stato approvato, con modifiche del testo, dalla Camera in data 15/06/2016. Il progetto di legge è quindi stato nuovamente assegnato

alla Commissione “Igiene e Sanità” del Senato in data 06/07/2016 dove ha preso il n. di S. 998-B e dove è stato successivamente approvato in sede deliberante in data 04/08/2016 diventando poi la legge n. 167 del 19 agosto 2016 “*Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie*”.

Il provvedimento, entrato in vigore il 15 settembre 2016, ha, come anticipato, la finalità di consentire in tempo utile la diagnosi di malattie metaboliche e rare per le quali è oggi possibile effettuare una terapia, farmacologica o dietetica, in modo da garantirne la prevenzione o il tempestivo trattamento (art. 1).

Per assicurare il raggiungimento di tale obiettivo, l'art. 6 della legge prevedeva che entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore, si sarebbe dovuto provvedere « [ ... ] ad inserire nei LEA gli accertamenti diagnostici neonatali con l'applicazione dei metodi aggiornati alle evidenze scientifiche disponibili, per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie». Gli screening saranno obbligatori per tutti i nati a seguito di parti effettuati in strutture sanitarie, pubbliche o private, o a domicilio (art. 2). La legge n. 167/2016 prevedeva inoltre che le Regioni avrebbero dovuto garantire l'esecuzione della legge n. 167/2016 entro sei mesi dalla data di entrata in vigore, per offrire l'opportunità di prevenzione e cura sull'intero territorio nazionale. L'art. 3, al fine di favorire la massima uniformità nell'applicazione sul territorio nazionale della diagnosi precoce neonatale, prevede l'istituzione presso l'Istituto Superiore di Sanità del Centro di coordinamento sugli screening neonatali. Secondo le previsioni normative al predetto Centro compete anche il compito di definire le dimensioni del bacino d'utenza di ciascun centro di screening di riferimento per la regione al fine di accorpate, se necessario, aree geografiche contigue. L'art. 4, nel demandare all'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas) il compiere la valutazione di HTA (Health technology assessment) su quali tipi di screening neonatale effettuare, prevede, inoltre, che «*Il Ministro della salute, acquisito il parere dell'Istituto superiore di sanità e della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, nonché delle società scientifiche di riferimento*» predisponga un protocollo operativo per la gestione degli screening neo-



natali, per definire le modalità della presa in carico del paziente positivo allo screening neonatale e dell'accesso alle terapie. Per l'attuazione della legge è previsto lo stanziamento di oltre 25 milioni di euro, a decorrere dal 2016 (art. 6).

L'utilizzo del condizionale, a cui è fatto più volte ricorso sopra, è legato al fatto che il percorso di attuazione della legge n. 167/2016 è stato, in realtà, più lungo di quello previsto per due distinti ordini di motivi: da un lato, l'integrazione nel più generale percorso di approvazione della proposta di DPCM recante "Nuova definizione dei livelli essenziali di assistenza", dall'altro per la necessità di dare al contempo piena attuazione alle previsioni di cui all'art. 1 co. 229 della legge 147/2013 che ha reso necessaria l'adozione del Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016 "Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie". Con tale Decreto, valorizzando il fattivo contributo del gruppo di lavoro per l'elaborazione di linee guida cliniche per l'individuazione di protocolli applicativi per lo screening neonatale esteso, già istituito presso l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, è stato individuato l'elenco delle 38 malattie metaboliche ereditarie (fenilchetonuria inclusa) oggetto di screening neonatale che costituiscono il panel di base comune a livello nazionale. Il Decreto, alla cui definizione ha fattivamente contribuito il Tavolo tecnico interregionale malattie rare grazie anche all'esperienza maturata nei programmi di screening già avviati da tempo in molte Regioni e Province autonome, come integrazioni ai LEA, prevede anche le modalità di aggiornamento del predetto elenco (con periodicità almeno triennale) in relazione all'evoluzione nel tempo delle evidenze scientifiche in campo diagnostico-terapeutico per le malattie metaboliche ereditarie. Il Decreto disciplina inoltre l'aspetto relativo al consenso informato: lo SNE è effettuato, previa idonea informativa fornita agli interessati dagli operatori del punto nascita. Dopo l'inserimento dello SNE e l'approvazione del DPCM dei nuovi LEA, come asserito nel DM, lo SNE perde la natura sperimentale

e diventa obbligatorio su tutto il territorio nazionale e non è quindi necessario raccogliere il consenso informato da parte dei genitori. L'art. 7 del Decreto disciplina, infine, la copertura degli oneri economici e i criteri di riparto dei fondi sui quali è stata successivamente sancita l'intesa in sede di Conferenza Stato Regioni nella seduta del 22 dicembre 2016.

Mentre ci accingiamo ad andare in stampa è arrivata la positiva notizia dell'avvenuta pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale del 29 giugno 2017 della delibera del CIPE del 3 marzo 2017 – atto registrato alla Corte dei Conti in data 12 giugno 2017 - che ripartisce tra le Regioni i 25 milioni di euro per l'attuazione dello screening neonatale metabolico allargato (vd. box di approfondimento). I fondi sono quelli stanziati grazie all'approvazione dell'art. 1. Comma 229 della legge di Stabilità per il 2014: 5 milioni per l'anno 2014, 10 milioni per il 2015 e altri 10 milioni di euro per l'anno 2016.

Regione	TOTALE ASSEGNATO (2014-2016)
ABRUZZO	585.476
BASILICATA	230.568
CALABRIA	901.932
CAMPANIA	2.890.899
EMILIA-ROMAGNA	2.069.619
FRIULI VENEZIA GIULIA <sup>105</sup>	--
LAZIO	2.788.687
LIGURIA	598.221
LOMBARDIA	4.832.867
MARCHE	697.331
MOLISE	123.092
TRENTINO ALTO ADIGE	--
PIEMONTE	1.933.759
PUGLIA	1.842.554
SARDEGNA	--
SICILIA	1.182.105
TOSCANA	1.618.749
UMBRIA	395.578
VALLE D'AOSTA	--
VENETO	2.308.563
TOTALE	25.000.000

<sup>105</sup> Le Regioni e le Province Autonome provvedono al finanziamento del Servizio sanitario nei propri territori, senza alcun rapporto a carico del bilancio dello Stato (Regione Valle d'Aosta e Province autonome di Trento e Bolzano ai sensi della legge n. 724/1994, art. 34, comma 3; Regione Friuli-Venezia Giulia ai sensi della legge n. 662/1996, art. 1, comma 144; Regione Sardegna ai sensi della legge n. 296/2006, art. 1, comma 836), ad eccezione della Regione Siciliana per la quale, ai sensi della legge n. 296/2006, art. 1, comma 830, è stata applicata l'aliquota di compartecipazione alla spesa sanitaria pari al 49,11%.

L'intervenuta approvazione della legge n. 167/2016, il cui finanziamento è stato inserito nei nuovi LEA, ha di fatto superato le previsioni dell'art. 1 comma 229 della legge 147/2013 e quindi, da settembre, i fondi a disposizione dovranno essere ulteriormente implementati di circa 15 milioni all'anno. Come per le previsioni normative, analogamente, la disponibilità dei finanziamenti tuttavia non garantisce, da sola, che in breve tempo tutti i neonati abbiano accesso pieno e gratuito allo SNE. Rimane ancora da lavorare su molti fronti a cominciare dall'aspetto organizzativo motivo per il quale molte attese sono riposte anche nell'operato del Centro di Coordinamento sugli screening neonatali previsto dalla legge n. 167/2016 che si è riunito per la prima volta il 31 marzo 2017 e che in questo periodo ha lavorato sostanzialmente ad una ricognizione sullo stato dell'arte, inviando alle Regioni un questionario i cui risultati dovrebbero essere pronti a breve.

Da ultimo, ora che lo SNE è divenuto obbligatorio, particolare attenzione andrà posta anche alla presa in carico dei pazienti diagnosticati in modo da offrire a tutti una assistenza adeguata. Anche per questo motivo, al fine di sensibilizzare e mantenere alta l'attenzione sul tema, è stato presentato un disegno di legge (S. 2606) per l'“Istituzione della Giornata nazionale dello screening neonatale obbligatorio”, da fissare, significativamente, per il 15 settembre, data di entrata in vigore della legge n. 167/2016.

*Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016*

### 3.9 PREVENZIONE

#### 3.9.2 Prevenzione secondaria

*Realizzare modelli operativi per i programmi di screening delle MR, inclusi gli screening di popolazione in epoca neonatale, basati su evidenze scientifiche, criteri di equità di accesso, aspetti etici, disponibilità di terapia di provata efficacia*

*Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2012-2016*

- Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD), “Raccomandazioni sui test genetici transfrontalieri delle malattie rare nell'Unione Europea”, 19 novembre 2015

*Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2016*

- Legge n. 147 del 27 dicembre 2013 “Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di stabilità 2014)”, Articolo 1, Comma 229
- Legge n. 190 del 23 dicembre 2014 “Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di stabilità 2015)”, Articolo 1, Comma 167
- Legge n. 167 del 19 agosto 2016 “Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie”
- Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016 “Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie”

*Obiettivo informativo*

**Realizzazione dello screening neo-natale sulle 3 patologie obbligatoriamente previste per legge (ipotiroidismo congenito, fenilchetonuria e fibrosi cistica) e dello screening neo-natale esteso per le malattie metaboliche nelle Regioni**





Regione	N° di patologie incluse nello screening neo-natale esteso per le malattie metaboliche (compresa fenilchetonuria)	
	al 31.12.2014	al 31.12.2016
Abruzzo	1	1
Basilicata	2	1
Calabria	n.d.	n.d.
Campania	48 <sup>106</sup>	46
Emilia-Romagna	28	19
Friuli-Venezia G.	3	40
Lazio	42 <sup>107</sup>	45
Liguria	52	n.i.
Lombardia	57 <sup>108</sup>	46
Marche	49	46
Molise	50	n.i.
PA Bolzano	35	27
PA Trento	25	30
Piemonte e Valle D'aosta	6	41
Puglia	1	40
Sardegna	34	n.i.
Sicilia	35	40
Toscana	58	46
Umbria	50	n.i.
Veneto	27	46

Fonte	Periodo di riferimento
Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare <sup>109</sup>	2014 e 2016

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	9

### Commento

Nella normativa (Legge n. 104/1992, punto 6, lettera g) e DPCM del 9 luglio 1999) non è sempre stata chiara l'obbligatorietà dello screening neo-natale per la fibrosi cistica, da cui ne è derivata una non omogenea realizzazione a livello regionale delle modalità di controllo per questa patologia: dal 2016 la copertura è totale, su tutti i neonati, a meno della Regione Friuli Venezia Giulia (per le specifiche modalità di screening adottate).

Fino all'approvazione della legge n. 167 del 19 agosto 2016 "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie" e della conseguente introduzione dello SNE nei LEA, il pannello delle patologie metaboliche sottoposte a screening neonatale esteso, non è stato omogeneo sul territorio nazionale e si è registrata un'elevata eterogeneità dei comportamenti fra le regioni italiane in linea con quanto è possibile osservare nel confronto fra i Paesi Membri dell'Unione Europea, come segnalato nelle prime edizioni di MonitoRare, generando ovviamente una marcata diseguità di trattamento della persona con malattia rara. La nuova normativa ha il duplice merito di ridurre le diseguità fra i territori favorendo un ri-allineamento verso l'alto e una maggiore omogeneità del pannello delle patologie oggetto di SNE. Le Regioni, infatti, al 31.12.2015 effettuavano lo screening neo-natale esteso, a regime o con progetti pilota, per un numero variabile da 1 a 58 malattie metaboliche (compresa fenilchetonuria), come descritto nella tabella: in alcune Regioni (es. Campania e Lazio) il dato si riferiva a progetti pilota che non coinvolgono necessariamente tutti i neonati su base regionale. A fine 2016, pur nelle more dei provvedimenti attuativi della legge n. 167/2016, erano ormai poche le Regioni

<sup>106</sup> Per la regione Campania è stato considerato il panel di malattie screenate nel 2012 nell'ambito di un progetto pilota sui nati nella provincia di Salerno, all'Ospedale S. Anna, al S. Sebastiano di Caserta e al Monaldi di Napoli (60.000 nati nel 2012, 7.406 test eseguiti): per il resto sono eseguiti solo i test obbligatori per legge.

<sup>107</sup> Per la Regione Lazio è stato considerato il progetto pilota che prevedeva per una parte dei nati nel Lazio lo SNE su 40 patologie.

<sup>108</sup> Lo SNE per le malattie metaboliche è stato avviato in tutti i punti nascita dal Luglio 2016 sulla base delle Determinazioni per la gestione del Servizio Sociosanitario per l'esercizio 2016 di cui alla Deliberazione N° X/4702. Nel 2015 era stato effettuato all'interno di un progetto pilota su base volontaria presso i punti nascita che hanno aderito al progetto stesso (54 punti nascita su 72).

<sup>109</sup> I dati relativi al 2014 sono ripresi dalla pubblicazione "Stato dell'Assistenza alle persone con malattia rara in Italia: il contributo delle Regioni", CLEUP (2015) realizzata dal Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare. In particolare i dati sono ripresi dal capitolo "Gli screening neonatali estesi per malattie metaboliche". I dati sono stati elaborati sulla base dei questionari ricevuti dai Coordinamenti Regionali: il dato non è disponibile per la Regione Calabria. I dati relativi al 2016 sono stati forniti direttamente dai Coordinamenti Regionali Malattie Rare nell'ambito di una rilevazione promossa da UNIAMO.

che effettuavano ancora solo gli screening obbligatori. (NB: anche per il 2014 le malattie erano state contegiate sulla base della denominazione in accordo al pannello proposto nell'allegato della bozza di DM sullo screening neonatale esteso<sup>110</sup>). Con la nuova norma-

tiva sono 46 le malattie metaboliche ereditarie (fenilchetonuria inclusa) oggetto di screening neonatale che costituiscono il panel di base comune a livello nazionale.

**Obiettivo informativo**

**Laboratori e programmi di screening neonatale presenti in Italia, per Regione (al 2015)<sup>111</sup>**

<sup>110</sup> Si tenga presente che in molti casi le patologie possono essere raggruppate in denominazioni più generiche (per es. l'omocistinuria classica e il deficit di metilene-tetraidrofolato riduttasi possono essere raggruppate nella denominazione omocistinuria, così come la iperfenilalaninemia benigna e il deficit della biosintesi del cofattore bipterina fanno parte entrambe del gruppo iperfenilalaninemie). A seconda della denominazione utilizzata pertanto la somma delle patologie screenate può variare.

<sup>111</sup> Il numero fra parentesi si riferisce al numero di programmi di screening presenti in Regione

<sup>112</sup> HPA: Iperfenilalaninemia; IC: Iperteroidismo congenito; FC: Fibrosi Cistica.

<sup>113</sup> BTD: Deficit di biotinidasi; CAH: Iperplasia surrenica; CUD: Difetto di trasporto della carnitina; EXP: Screening esteso alle malattie metaboliche ereditarie; G6PD: Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi; MET: Ipermetioninemia; MSUD: Leucinosi



Regioni	Screening <sup>112</sup> obbligatori eseguiti nei laboratori presenti in Regionale			Screening allargato (EXP)	Altri programmi di screening <sup>113</sup>
	HPA	IC	FC		
ABRUZZO	X	X		NO	
BASILICATA	X	X		NO	MSUD
CALABRIA	X	X	X	NO	
CAMPANIA	X	X	X	SI	
EMILIA ROMAGNA	X	X	X	SI	CAH - GALT
LAZIO	X	X	X	SI	MSUD - MET - GALT
LIGURIA	X	X	X	SI	
LOMBARDIA	X	X	X	SI	CAH - TYR
MARCHE	X	X	X	SI	
PIEMONTE / VALLE D'AOSTA	X	X	X	NO	BTD - CAH - GALT
PUGLIA	X	X		NO	
SARDEGNA	X	X		SI	
SICILIA	X	X	X	SI	
TOSCANA	X	X	X	SI	BTD
VENETO	X	X	X	SI	GALT - G6PD - BTD - CAH



### Commento

La fotografia aggiornata al 31.12.2015 conferma il quadro emerso nella precedente edizione del rapporto. Il numero di laboratori di screening neonatale operativi in Italia al 31 dicembre 2015 è pari a 33, distribuiti in 15 Regioni. Non in tutte le Regioni è quindi presente un laboratorio di screening neonatale, infatti il Trentino Alto Adige<sup>114</sup>, il Friuli Venezia Giulia<sup>115</sup>, il Molise<sup>116</sup> e l'Umbria<sup>117</sup> (oltre alla Valle d'Aosta<sup>118</sup>) non hanno un proprio laboratorio, in ragione del basso numero di nascite, e sono convenzionati con altre Regioni. Al contrario, in otto Regioni sono presenti più di un laboratorio e sei laboratori hanno bacini di utenza interregionali; in alcune Regioni, inoltre, sono presenti più laboratori che eseguono lo stesso programma di screening.

Come osservato dagli autori del Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia 2015 (SIM-MESN), come negli anni precedenti, le dimensioni dei bacini di utenza regionale e sub-regionale, per le Regioni con più di un laboratorio di screening, risultano in molti casi al di sotto degli standard europei e di quanto previsto dal DPCM 9 luglio 1999 art. 2, comma 6 che prevede *“la presenza o l'istituzione di un centro di screening per non meno di 60.000 nuovi nati, istituendo quindi Centri interregionali o interprovinciali per le regioni e le province autonome con natalità limitata. I Centri di cura e controllo devono essere individuati, preferibilmente, nell'ambito del territorio regionale e delle province autonome”*. Il calo della natalità (oltre 25.000 neonati in meno nel 2015 rispetto al 2014; un trend peraltro confermato anche dai dati 2016 sulle nascite) acuisce ulteriormente questa situazione.

A fine 2015 in Italia c'era un laboratorio ogni 14.720 nuovi nati (nel 2014 il rapporto era di un laboratorio ogni 15.230 nati) e, in particolare, 25 laboratori per l'Iperteroidismo congenito (uno ogni 19.431 nuovi nati), 20 laboratori per l'Iperfenilalaninemia (di cui un

laboratorio utilizza ancora il metodo BIA (erano due nel 2014), obsoleto e a bassa sensibilità, due laboratori utilizzano metodiche tradizionali (ENZ/FLUO) per lo screening delle HPA pur utilizzando contemporaneamente la metodologia MS – MS per lo screening esteso), 15 laboratori per la Fibrosi Cistica (uno ogni 33.506 nuovi nati) e 12 laboratori per lo screening neo-natale per le malattie metaboliche (uno ogni 40.481 nuovi nati).

In alcune Regioni in cui sono presenti più laboratori, i programmi di screening sono complementari, ovvero l'offerta è differenziata, come succede in Campania, in Sardegna e in Basilicata (con due laboratori che si occupano di programmi diversi fra loro), mentre altre Regioni con più di un laboratorio vedono sovrapposti i programmi di screening, come ad esempio in Sicilia, in Veneto o in Puglia (in cui in tutti i laboratori viene effettuato lo screening per l'Iperteroidismo Congenito).

<sup>114</sup> I nati nella Provincia Autonoma (P.A.) di Trento effettuano lo screening per HPA e EXP presso il laboratorio di Padova, quello per IC presso il Centro per gli screening neonatali, la diagnosi e cura delle malattie metaboliche ed endocrinologiche congenite di Verona e quello per FC presso il Centro Regionale per la Fibrosi Cistica di Verona. Per la Provincia Autonoma di Bolzano lo screening per HPA, IC e EXP è effettuato presso il Centro di Vienna (i relativi dati non sono disponibili).

<sup>115</sup> I nati in Friuli Venezia Giulia sono esaminati dal Centro per gli screening neonatali, la diagnosi e cura delle malattie metaboliche ed endocrinologiche congenite di Verona

<sup>116</sup> I nati in Molise sono esaminati dal Centro di Roma – La Sapienza.

<sup>117</sup> I nati in Umbria sono esaminati dai laboratori di Firenze.

<sup>118</sup> I nati in Val d'Aosta sono esaminati (e conteggiati) al laboratorio di Torino, unitamente ai nati in Regione Piemonte.



## Obiettivo informativo

## Neonati esaminati per Iperfenilalanemia, Ipotiroidismo congenito e Fibrosi cistica e screening esteso e relativa copertura (Anno 2015)

REGIONE	Nati vivi <sup>119</sup>	Neonati Esaminati				Copertura <sup>120</sup> %			
		HPA	IC	FC	EXP	HPA	IC	FC	EXP
Abruzzo	10.238	10.175	10.175			99,4	99,4		
Basilicata	4.122	4.120	4.543			100,0	110,2		
Calabria	16.376	15.975	15.975	15.975		97,6	97,6	97,6	
Campania	51.005	53.722	53.722	53.722	8.699	105,3	105,3	105,3	17,1
Emilia Romagna	35.831	37.550	37.550	37.550	37.550	104,9	104,9	104,9	104,9
Friuli V.G.	8.575	8.827	8.827			102,9	102,9		
Lazio	48.231	50.573	50.573	50.573	20.942	104,9	104,9	104,9	43,4
Liguria	10.155	9.898	9.902	9.906	9.898	97,5	97,5	97,5	97,5
Lombardia	84.149	85.415	85.415	85.415	37.828	101,5	101,5	101,5	45,0
Marche	11.904	11.782	11.782	11.782	11.782	99,0	99,0	99,0	99,0
Molise	2.181	1.929	1.929	1.929	1.929	88,4	88,4	88,4	88,4
Piemonte - Valle d'Aosta	33.895	36.525	36.525	36.525		107,8	107,8	107,8	
Puglia	31.577	2.106	27.758			101,7	87,9		
Sardegna	11.082	11.003	11.025		10.896	99,3	99,5		99,1
Sicilia	43.307	44.573	44.573	44.573	26.946	102,9	102,9	102,9	99,1
Toscana	27.494	28.220	28.207	28.220	28.220	102,6	102,6	102,6	102,6
P.A. Trento	4.836	4.521	4.500	9.775	4.521	93,5	93,1	96,1	93,5
P.A. Bolzano	5.337	n.d.	n.d.		n.d.	-	-		-
Umbria	6.542	7.008	7.008	7.008	7.008	107,1	107,1	107,1	107,1
Veneto	38.961	38.712	38.705	37.902	30.172	99,4	99,3	97,3	99,4
Totale Italia	485.780	492.634	488.694	430.855	245.021	101,4	100,6	88,7	50,4

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia 2015 (SIMMESN)	2015	Input	9

**Commento**

La precedente tabella evidenzia, per ogni Regione, il numero dei nati vivi, il numero di neonati sottoposti a screening neonatale per Iperfenilalaninemia (HPA), Iperotiroidismo congenito (IC) e Fibrosi Cistica (FC),

patologie per le quali lo screening neonatale è obbligatorio, e per lo screening neo-natale esteso alle malattie metaboliche ereditarie (EXP)<sup>121</sup>. Nella seconda parte della tabella, invece, è illustrata la copertura percentuale<sup>122</sup> dei neonati sottoposti ai diversi programmi

<sup>119</sup> Fonte ISTAT<sup>120</sup> Come indicato nel rapporto SIMMESN dati di copertura superiori al 100% possono essere riferibili sia alla provvisorietà dei dati ISTAT sia ad eventuali imprecisioni nelle modalità di conteggio dei neonati esaminati nei singoli centri, riferiti al numero totale di neonati sottoposti a screening nell'anno 2015 e non al numero dei nati vivi nello stesso anno<sup>121</sup> Nel 2015 lo screening neonatale esteso non era obbligatorio a livello nazionale<sup>122</sup> Vd. nota 18



screening neonatale sul totale dei nati vivi.

Nonostante la leggera disomogeneità nell'attuazione dello screening neonatale obbligatorio a livello regionale, per l'Iperfenilalaninemia e per l'Ipertiroidismo congenito la copertura è praticamente totale, mentre per la Fibrosi Cistica si assesta nel 2015 sul 88,7% a livello nazionale (un dato sostanzialmente in linea con quello – 90,5% - rilevato nel 2014).

La copertura invece dello Screening Neonatale esteso alle malattie metaboliche ereditarie è al 50,4%<sup>123</sup>, cresciuta di quasi 7 punti percentuali rispetto all'anno precedente, ancorché il numero di patologie presenti nel

pannello di screening nelle diverse Regioni presenti ancora rilevanti differenze.

Per questo programma di screening mediante spettrometria di massa tandem, permane una bassa copertura della popolazione neonatale, soprattutto in Italia meridionale, anche se in aumento rispetto agli anni precedenti.

Si evidenzia che in alcune Regioni (Lazio, Campania), la copertura del programma è limitata solo ad alcune aree sub-regionali, all'interno della stessa regione/città (fattore di disomogeneità di offerta di screening alla popolazione).

#### Obiettivo informativo

### Neonati esaminati per Iperfenilalanemia, Ipotiroidismo congenito e Fibrosi cistica e screening esteso e relativa copertura (Anni 2012-2013-2014-2015)

Anno	Nati vivi	Neonati Esaminati				Copertura %			
		HPA	IC	FC	EXP	HPA	IC	FC	EXP
2012	534.186	548.361	544.176	433.676	159.647	102,7	101,9	81,2	29,9
2013	514.008	524.582	507.814	426.104	158.893	102,1	98,8	82,9	30,9
2014	502.596	518.841	515.174	455.091	216.809	103,2	102,5	90,5	43,1
2015	485.780	492.634	488.694	430.855	245.021	101,4	100,6	88,7	50,4

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia 2012, 2013, 2014, 2015 (SIMMESN)	2012-2015	Output	9

#### Commento

Negli ultimi 4 anni si nota un consolidamento della capacità di copertura della popolazione per quanto riguarda i 3 screening neo-natale obbligatori per legge (anche per la fibrosi cistica –l'unico a non avere ancora raggiunta la totalità nei neonati - il dato è salito dal 81,2% del 2012 al 88,7% del 2015) e ad una crescita decisa della copertura dello screening neo-natale esteso per le malattie metaboliche ereditarie, aumentato di più di 20 punti percentuali nel quadriennio 2012-2015 (dal 29,9% del 2012 al 50,4% del 2015), ancorché il numero di patologie presenti nel pannello di screening nelle diverse Regioni presenti ancora rilevanti differenze.

<sup>123</sup> Vd. nota 18

*Obiettivo informativo***Neonati esaminati e casi diagnosticati per Iperfenilalanemia, Ipotiroidismo congenito e Fibrosi cistica e screening esteso (Anni 2012-2013-2014-2015)**

PROGRAMMA	ANNO	CASI ESAMINATI	CASI DIAGNOSTICATI	%
HPA	2012	548.361	179	0,033%
	2013	524.582	142	0,027%
	2014	518.841	182	0,035%
	2015	490.705	161	0,030%
IC <sup>124</sup>	2012	544.176	477	0,088%
	2013	511.938	518	0,101%
	2014	514.774	461	0,090%
	2015	486.765	514	0,094%
FC	2012	425.313	106	0,025%
	2013	426.104	126	0,030%
	2014	455.087	138	0,030%
	2015	428.926	131	0,032%
EXP	2012	159.647	56	0,035%
	2013	158.893	58	0,037%
	2014	212.291	71	0,033%
	2015	243.092	79	0,030%

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia 2012, 2013, 2014, 2015 (SIMMESN)	2012 - 2015	Outcome	9

*Commento*

Negli ultimi tre anni si è assistito ad un aumento della copertura dello screening neonatale per la fibrosi cistica e dello screening neo-natale esteso, con un conseguente aumento delle diagnosi effettuate in numero assoluto, mentre l'incidenza percentuale rimane sostanzialmente stabile, con fisiologiche oscillazioni, per le diverse patologie nel quadriennio considerato.

Per quanto riguarda le Iperfenilalaninemie, nel 2015, sono stati individuati 161 neonati con HPA, così ripartiti: 20 soggetti con PKU classica (Tipo I), 37 soggetti con HPA tipo II, 94 soggetti con HPA tipo III, 2 soggetti con difetto di PHE-idrossilasi responsiva alla

BH4, 8 soggetti con classificazione nosografica indisponibile e nessun soggetto con difetto di cofattore. L'attività di screening condotta nell'anno 2015 ha individuato in Italia un neonato affetto da una qualsiasi forma di HPA ogni 3.048 nati vivi.

L'incidenza dell'ipotiroidismo congenito, come negli anni precedenti, presenta, invece, un'elevata variabilità nei bacini di utenza dei laboratori: da 1:372 a 1:24.469 nati vivi. Dai dati disponibili risulta che l'incidenza di IC diagnosticati dai laboratori di Screening e posti in trattamento terapeutico sostitutivo nei Centri Clinici di Riferimento è complessivamente pari a 1:947 nati vivi.

<sup>124</sup> Non tutti i laboratori hanno fornito i dati relativi al numero di diagnosi confermate: nei dati relativi al 2012 e 2013 manca il dato per 3 laboratori, nel 2014 per 5 laboratori e nel 2015 per 2 laboratori.



Nel 2015 l'incidenza in Italia di casi di fibrosi cistica riferiti ai Centri Clinici è risultata pari a 1:3.274 nati vivi, dato sovrapponibile a quello dell'anno precedente<sup>125</sup>. Per quanto riguarda, infine, le malattie metaboliche, l'incidenza complessiva (con esclusione delle HPA) è risultata pari a 3.077 nati vivi, anche in questo caso un dato quasi sovrapponibile a quello dello scorso anno. Relativamente ai tre gruppi di patologie, le incidenze relative risultano pari a 1:12.474 per le amminoacidopatie, 1:6.753 per i difetti della beta-ossidazione e 1:10.129 per le acidemie organiche.

#### Obiettivo informativo

##### Numero di laboratori clinici censiti nel sito [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

Anno	Totale	... di cui in Italia
2012	1.645	264
2013	1.668	270
2014	1.674	271
2015	1.693	277
2016	1.675	279

#### Obiettivo informativo

##### Numero di geni e di malattie rare che è possibile testare nei laboratori clinici censiti nel sito [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

Anno	N° geni	... di cui in Italia	N° malattie	... di cui in Italia
al 31/12/2012	2.196	793 <sup>126</sup>	3.205	794
al 31/12/2013	2.196	1.042 <sup>127</sup>	3.491	1.107
al 31/12/2014	2.196	1.101 <sup>128</sup>	3.491	1.165
al 31/12/2016	2.763	1.228 <sup>129</sup>	3.861	1.378

<sup>125</sup> E' presente una differente incidenza regionale della FC in Italia per l'anno considerato, che oscilla tra 1:1.623 nati vivi e 1:17.904 nati vivi. Le cause di questa differenza possono ascrivarsi, almeno in parte, a differenti caratterizzazioni genetiche delle popolazioni regionali, anche se è ipotizzabile che vi siano altri fattori determinanti, legati alle differenti caratteristiche di sensibilità del protocollo utilizzato

<sup>126</sup> Dati estratti da Orphanet a Settembre 2011

<sup>127</sup> Dati estratti da Orphanet a Dicembre 2012

<sup>128</sup> Dati estratti da Orphanet a Gennaio 2014

<sup>129</sup> Dati estratti da Orphanet a Febbraio 2017

<sup>130</sup> Orphanet, "Orphanet - 2012 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, February 2013; Orphanet, "Orphanet - 2013 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, February 2014; Orphanet, "Orphanet - 2014 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, May 2015

<sup>131</sup> Rodwell C., Aymé S., eds., "2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2014; Aymé S., Rodwell C., eds., "2013 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2013; Aymé S., Rodwell C., eds., "2012 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases", July 2012.

Fonte	Periodo di riferimento
(Dato complessivo) Rapporto Attività Orphanet (2012 - 2013 -2014-2015) <sup>130</sup>	2012 - 2016
(Dato Italia) Rapporto EUCERD sullo stato dell'arte delle attività per le malattie rare in Europa, 2012-2014 <sup>131</sup>	
Dato Orphanet 2016	
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	4,9

#### Commento

I dati indicati nelle tabelle evidenziano in maniera chiara la crescita avvenuta in questi ultimi quattro anni, sia a livello europeo che italiano, soprattutto con riferimento al numero di geni e di malattie testate negli oltre 1.600 laboratori clinici censiti nel database di Orphanet, passati rispettivamente da 2.196 a 2.954 e da 3.205 a 4.464 con un rilevante incremento nell'ultimo biennio.

## Obiettivo informativo

1 - 99 geni

100 - 499 geni

500 - 999 geni

&gt;= 1000 geni

**Numero di geni che è possibile testare nei laboratori clinici di ciascun Paese Europeo censiti nel sito [www.orpha.net](http://www.orpha.net)**

Paesi EU	Numero di geni testati che è possibile testare nei laboratori clinici del Paese				
	2012 <sup>132</sup>	2013 <sup>133</sup>	2014 <sup>134</sup>	2016 <sup>135</sup>	2017 <sup>136</sup>
Austria	109	632	665	705	705
Belgio	355	401	401	432	589
Bulgaria	34	34	34	34	34
Cipro	44	53	53	53	70
Croazia	28	28	32	32	32
Danimarca	139	144	144	144	174
Estonia	160	161	183	273	286
Finlandia	158	182	182	325	307
Francia	1129	1337	1472	1695	1708
Germania	1449	1754	1880	2304	2493
Grecia	104	125	125	127	127
Irlanda	19	23	23	24	30
Italia	793	1042	1101	1228	1353
Lettonia	4	10	10	18	18
Lituania	4	36	51	50	50
Lussemburgo					
Malta					
Olanda	760	1064	1113	1330	1405
Polonia	182	199	217	216	233
Portogallo	293	393	685	1088	1088
Regno Unito	541	644	738	896	896
Repubblica Ceca	198	285	223	223	223
Romania	29	31	31	31	31
Serbia	13		31	31	31
Slovacchia	51	53	49	96	96
Slovenia	47	62	62	62	62
Spagna	1081	1521	1635	1835	2012
Svezia	113	119	119	125	128
Ungheria	57	57	57	61	197

<sup>132</sup> Dati estratti da Orphanet a Settembre 2011

<sup>133</sup> Dati estratti da Orphanet a Marzo 2013

<sup>134</sup> Dati estratti da Orphanet a Gennaio 2014

<sup>135</sup> Dati estratti da Orphanet a Luglio 2016

<sup>136</sup> Dati estratti da Orphanet a Febbraio 2017



## Obiettivo informativo

1 - 99 malattie

100 - 499 malattie

500 - 999 malattie

≥ 1000 malattie

**Numero di malattie che è possibile testare nei laboratori clinici di ciascun Paese Europeo censiti nel sito [www.orpha.net](http://www.orpha.net)**

Paesi EU	Numero di malattie rare che è possibile testare nei laboratori clinici del Paese				
	2012 <sup>137</sup>	2013 <sup>138</sup>	2014 <sup>139</sup>	2016 <sup>140</sup>	2017 <sup>141</sup>
Austria	172	609	767	789	807
Belgio	376	478	561	680	724
Bulgaria	40	85	84	131	130
Cipro	55	66	66	72	102
Croazia	37	38	49	52	51
Danimarca	205	224	226	236	250
Estonia	78	82	127	200	204
Finlandia	195	230	230	305	274
Francia	1092	1475	1606	1958	3452
Germania	1479	1922	2074	2648	2881
Grecia	160	204	201	283	283
Irlanda	21	47	47	63	71
Italia	794	1107	1165	1378	1497
Lettonia	4	9	11	18	18
Lituania	3	14	29	49	49
Lussemburgo					
Malta					
Olanda	659	1005	1059	1396	1476
Polonia	213	289	323	366	371
Portogallo	328	463	793	1283	1283
Regno Unito	585	747	833	1094	1089
Repubblica Ceca	210	285	285	255	254
Romania	26	45	55	80	81
Slovacchia	51	52	103	122	121
Slovenia	50	73	72	73	74
Spagna	974	1541	1855	2188	2390
Svezia	158	175	175	231	237
Ungheria	77	77	77	169	262

<sup>137</sup> Dati estratti da Orphanet a Settembre 2011<sup>138</sup> Dati estratti da Orphanet a Dicembre 2012<sup>139</sup> Dati estratti da Orphanet a Gennaio 2014<sup>140</sup> Dati estratti da Orphanet a Luglio 2016<sup>141</sup> Dati estratti da Orphanet a Febbraio 2017

Fonte	Periodo di riferimento
Rapporto EUCERD sullo stato dell'arte delle attività per le malattie rare in Europa, 2012-2014 <sup>142</sup> Orphanet, 2016, 2017	2012 - 2017
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	4,9

**Commento**

Il confronto con i dati più aggiornati per Paese conferma il trend generale osservato in precedenza di aumento del numero di geni e di malattie rare che è possibile testare nei laboratori clinici presenti nel database di Orphanet: ad una più approfondita analisi si può, inoltre, apprezzare come questa crescita sia sensibile soprattutto nei Paesi che da tempo dispongono di una rete strutturata di laboratori mentre stenti a decollare nei Paesi con una minore tradizione su questo fronte. La graduatoria dei Paesi che offrono il maggior numero di test nel 2016 rivede, come per l'anno precedente, al primo posto la Germania (2.493 geni), quindi la Spagna (2.012), la Francia (1.708), l'Olanda (1.405) e l'Italia (1.353). La graduatoria si modifica leggermente per quanto riguarda il numero di malattie rare che è possibile testare: al primo posto troviamo la Francia con 3.452 malattie rare (nel 2016 erano 1.958), quindi la Germania che scende al secondo posto (2.881), seguita da Spagna (2.390), quarto posto l'Italia (1.497) seguita dall'Olanda (1.476).

### 3.3 Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

La Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02) ha sottolineato l'importanza degli strumenti diagnostici e dell'assistenza medica, ma anche socio-assistenziale, da organizzarsi secondo schemi di comprovata efficacia.

*Estratto dalla Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02)*

#### VIV. CENTRI DI COMPETENZE E RETI EUROPEE DI RIFERIMENTO PER LE MALATTIE RARE

*15) ... facilitare il trattamento dei pazienti nelle proprie vicinanze*

#### V. RIUNIRE A LIVELLO EUROPEO LE COMPETENZE SULLE MALATTIE RARE

*17a) la condivisione delle migliori pratiche sugli strumenti diagnostici e sull'assistenza medica nonché sull'istruzione e sull'assistenza sociale nel settore delle malattie rare;*

Questa considerazione di carattere generale trova traduzione in una serie di strumenti operativi che possono essere brevemente schematizzati nel modo seguente:

- Linee guida: insieme di raccomandazioni, riconosciute a livello internazionale sulla base di conoscenze continuamente aggiornate e valide, redatto allo scopo di rendere appropriato e con un elevato standard di qualità il processo di gestione clinica delle persone con una determinata patologia;
- Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali: strumento di gestione clinica usato per definire il migliore processo assistenziale finalizzato a rispondere a specifici bisogni di salute, sulla base di raccomandazioni riconosciute (linee guida) adattate al contesto locale di organizzazione dei servizi;
- Piani Terapeutici Assistenziali Individuali Integrati: strumento attraverso il quale si definiscono gli obiettivi e i contenuti della presa in carico della persona con malattia rara da parte della rete dei servizi.

Il PNMR 2013-2016 ha dedicato una particolare attenzione al tema del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale, sia evidenziando la necessità di individuare tutte le azioni necessarie e ridurre il ritardo diagnostico, sia indicando l'obiettivo di sviluppo di percorsi assistenziali organizzati per le malattie rare, garantiti e declinati in relazione al profilo dei bisogni

<sup>142</sup> Rodwell C., Aymé S., eds., "2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2014; Aymé S., Rodwell C., eds., "2013 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2013; Aymé S., Rodwell C., eds., "2012 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases", July 2012.



assistenziali del paziente, ed esprimendo una chiara indicazione di preferenza, laddove possibile, per l'erogazione degli interventi sanitari e socio-assistenziali nel contesto di vita della persona con malattia rara. Per rendere ciò fattibile è necessario anche dotarsi delle infrastrutture tecnologiche ed amministrative che possano, attraverso le moderne soluzioni della tele-medicina e della tele-consulenza, garantire le competenze necessarie all'assistenza anche lontano dal centro di riferimento. Rimane ancora rilevante la necessità di lavorare alla gestione della fase di transizione del paziente dall'età pediatrica all'età adulta, in modo da assicurare la continuità assistenziale. Nel definire il paniere di prestazioni fruibili dalla persona con malattia rara rivestono chiaramente, una rilevanza notevole, l'aggiornamento dell'elenco MR allegato al DM n. 279/2001 e l'aggiornamento dei LEA con particolare riguardo ai bisogni assistenziali dei malati rari, anche considerando come alcune Regioni si siano nel frattempo attivate per garantire, extra-LEA, prestazioni, farmaci, protesi e ausili a persone con malattia rara (strada di fatto impercorribile per le Regioni che sono in cd. "piano di rientro").

*Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2016*

- Accordo n. 56 Conferenza Unificata del 25 maggio 2011 concernente "presa in carico globale delle persone con malattie neuromuscolari e malattie analoghe dal punto di vista assistenziale"
- Accordo n. 66 Conferenza Stato Regioni del 13 marzo 2013, sulla definizione dei percorsi regionali o interregionale di assistenza per le persone affette da malattie emorragiche congenite (MEC)
- Accordo n. 4 Conferenza Stato Regioni del 22 gennaio 2015, sulla teleconsulenza al fine di potenziare il funzionamento delle reti regionali per i malati rari

*Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016*

### **3.4 PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE**

*Dovranno essere garantite le seguenti azioni:*

- *mettere in atto tutte le azioni volte a ridurre il ritardo diagnostico*
- *garantire che tutti gli accertamenti diagnostici siano eseguiti secondo criteri supportati dalle evidenze scientifiche, di appropriatezza ed efficacia, essenzialità e sicurezza*
- *privilegiare e mettere in atto azioni in grado di consentire la presa in carico delle persone con diagnosi di malattia secondo percorsi definiti e esplicitati nell'ambito delle reti di assistenza (luoghi, modi, risorse e tempi);*
- *definire, anche attraverso delibere formali, possibilmente condivise a livello interregionale, i protocolli basati sulle linee guida e l'evidenza scientifica interregionale e i percorsi assistenziali organizzati, garantiti e declinati in relazione al profilo dei bisogni assistenziali del paziente*
- *diffondere e condividere i protocolli diagnostici e terapeutici predisposti dalle Regioni per singole malattie e/o gruppi di malattie affinché possano essere adottati in modo il più possibile uniforme in ambito nazionale, nel rispetto dei Livelli essenziali di assistenza e delle caratteristiche organizzative e logistiche di ogni singola Regione e Provincia autonoma;*
- *aggiornare i Lea con particolare attenzione ai bisogni assistenziali dei malati rari;*
- *garantire che gli interventi previsti dal piano assistenziale siano attuati preferibilmente dagli ospedali o dai servizi territoriali e distrettuali prossimi al luogo di vita della persona con MR privilegiando il ricorso alle cure domiciliari;*
- *garantire il coordinamento degli interventi multidisciplinari per i casi che lo richiedono, in continuità assistenziale tra ospedale e territorio;*
- *favorire l'accesso degli specialisti e professionisti delle ASL di residenza ai Presidi della rete, anche di altre Regioni, per aggiornare le competenze necessarie a seguire adeguatamente i propri pazienti;*
- *gestire la fase di transizione del paziente dall'età pediatrica all'età adulta, in modo da assicurare la continuità assistenziale;*
- *prevedere, quando possibile, brevi ricoveri di sollievo presso strutture di degenza competenti non ospedaliere;*
- *garantire sostegno alla famiglia e/o al caregiver che si prendono cura di persone con MR ad elevata intensità assistenziale.*



**Obiettivo informativo****Numero di PDTA approvati sulle malattie rare per Regione**

Regione	N° di PDTA per le malattie rare approvati al ...		
	31.12.2014	31.12.2015	31.12.2016
Abruzzo	In definizione	In definizione	In definizione
Basilicata	0	0	4
Calabria	In definizione	In definizione	n.d.
Campania	In definizione	In definizione	In definizione
Emilia-Romagna	6	8	8
Friuli-Venezia G.	1	3	4
Lazio	33	33	50
Liguria	In definizione	In definizione	In definizione
Lombardia	110	110	111
Marche	n.d.	0	1
Molise	0	0	n.d.
PA Bolzano	1	1	14
PA Trento	1	4	5
Piemonte e Valle d'Aosta	4	4	6
Puglia	In definizione	In definizione	0
Sardegna	0	0	0
Sicilia	In definizione	4	5
Toscana	17	17	17
Umbria	1	1	1
Veneto	1	4	14

Fonte	Periodo di riferimento
UNIAMO, progetto "Carosello" <sup>143</sup> Rilevazione UNIAMO 2016 <sup>144</sup> Rilevazione UNIAMO 2017	2014 - 2015 - 2016
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	4

**Commento**

A parte la Sclerosi Laterale Amiotrofica, beneficiaria di una linea di finanziamento dedicata derivante dall'Accordo n. 56 Conferenza Unificata del 25 maggio

2011 concernente "presa in carico globale delle persone con malattie neuromuscolari e malattie analoghe dal punto di vista assistenziale" che prevedeva espressamente la definizione di Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali, la realizzazione dei PDTA non è ancora una pratica omogeneamente diffusa nel territorio, seppure si possa facilmente osservare una lenta ma continua crescita del numero di PDTA definiti complessivamente: dai 175 del 2014 ai 230 del 2016. In particolare, si segnala che per la definizione di protocolli diagnostici terapeutici comuni sono stati istituiti gruppi di lavoro congiunti per gruppi di patologie composti dai clinici delle seguenti Regioni e PPAA: Veneto, PA Trento e PA Bolzano, Emilia-Romagna. Le delibere di integrazione ai LEA per gruppi di malattie rare sono comuni nei loro contenuti alle quattro amministrazioni sopra citate. Fra gli elementi di disomogeneità delle esperienze sinora realizzate va ricordata, pur nel comune rispetto della definizione di PDTA, un'elevata eterogeneità delle modalità e dei contenuti che rimanda alla necessità di condividere significati, contenuti e modalità di definizione dei PDTA, non ultimo con riferimento al fondamentale ruolo delle associazioni di rappresentanza dell'utenza in questo processo.

**Approfondimento****Definizione PDTA**

*"I Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) sono uno strumento di gestione clinica usato per definire il migliore processo assistenziale finalizzato a rispondere a specifici bisogni di salute, sulla base di raccomandazioni riconosciute (linee guida) adattate al contesto locale. Scopo dei PDTA è di favorire l'integrazione fra gli operatori, ridurre la variabilità clinica, contribuire a diffondere la medicina basata sulle evidenze, utilizzare in modo congruo le risorse e permettere di valutare le prestazioni erogate mediante indicatori."*

(Fonte: Rapporto Finale Europlan 2012-2015)

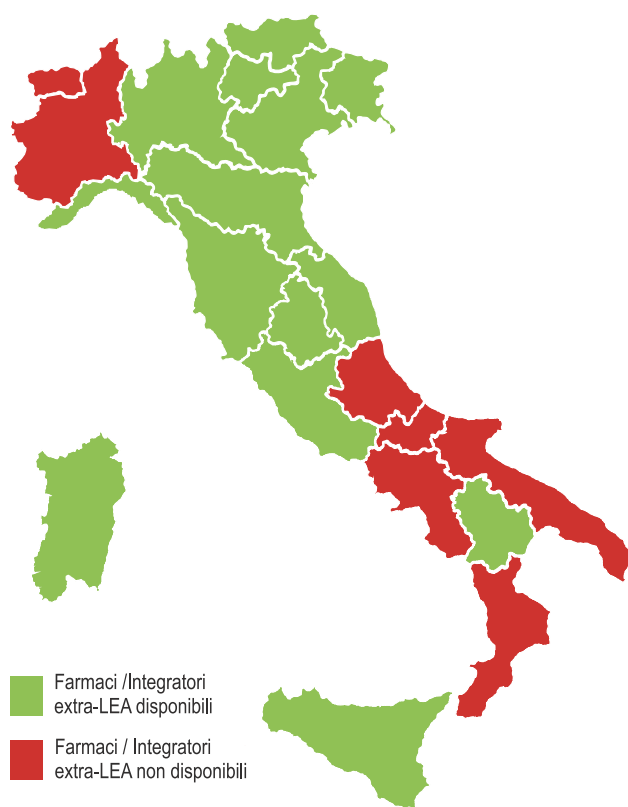
<sup>143</sup> Per i dati riguardanti la regione Calabria

<sup>144</sup> Per i dati riguardanti la Regione Molise.



**Obiettivo informativo**

**Esistenza di provvedimenti per la prescrizione, impiego ed erogazione di farmaci e/o integratori extra LEA alle persone con malattia rara (per specifiche patologie) per Regione**



Fonte	Periodo di riferimento
UNIAMO, progetto "Carosello" <sup>145</sup> Rilevazione UNIAMO 2016 <sup>146</sup> Rilevazione UNIAMO 2017	2014 - 2015 - 2016
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	10

**Commento**

L'approfondimento degli specifici provvedimenti normativi che a livello regionale disciplinano l'erogazione di prestazioni extra LEA a favore delle persone con malattia rara restituisce un quadro in cui le differenze sono molto più articolate e complesse di quelle che la semplice ispezione grafica delle figure precedenti potrebbero lasciare intendere anche perché in gran

**Obiettivo informativo**

**Esistenza di provvedimenti per rendere disponibili ausili e protesi extra-LEA alle persone con malattia rara (per specifiche patologie) per Regione**



Fonte	Periodo di riferimento
UNIAMO, progetto "Carosello" <sup>147</sup> Rilevazione UNIAMO 2016 <sup>148</sup> Rilevazione UNIAMO 2017	2014 - 2015 - 2016
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	10

parte determinata dall'essere in "piano di rientro" per alcune Regioni che si ritrovano quindi nell'impossibilità, formale, di procedere all'erogazione di farmaci, integratori, protesi e ausili extra-LEA. Un'analisi più approfondita rivela, infatti, ulteriori elementi di diversità nell'accessibilità delle prestazioni per le persone con malattia rara con riferimento: a) alle patologie per le quali le prestazioni extra-LEA sono rese disponibili (es. per tutte le patologie di cui al DM n. 279/2001,

<sup>145</sup> Per i dati riguardanti la regione Calabria

<sup>146</sup> Per i dati riguardanti la Regione Molise

<sup>147</sup> Per i dati riguardanti la regione Calabria

<sup>148</sup> Per i dati riguardanti la Regione Molise

come nel caso della Regione Lombardia, della Regione Marche e della Regione Veneto, oppure solo per alcune di queste patologie, come ad esempio nel caso della Provincia Autonoma di Trento, e della regione Toscana); b) alla tipologia di farmaci disponibili: in alcune Regioni sono tutti i farmaci in fascia C, mentre in altre sono solo alcuni farmaci; c) all'eventuale processo di verifica dei requisiti da ottemperare per beneficiare delle prestazioni in questione: mentre in alcuni casi l'accesso è riservato a tutte le persone con una determinata malattia rara, in altri la prestazione extra-LEA è condizionata al possesso di alcuni specifiche caratteristiche (ovvero su base di ulteriori criteri). Di natura diversa, ma analoga, negli effetti è la situazione della Regione Umbria dove le ASL sono state autorizzate ad erogare farmaci di fascia C in assenza di alternative terapeutiche; d) alle modalità di autorizzazione: in alcuni casi l'accesso alla prestazione extra LEA non è soggetto ad ulteriori verifiche, in altri casi è stato definito un percorso autorizzativo, attraverso la cui valutazione è necessario passare, per poter accedere alla prestazione in questione (ad esempio, (1) in Regione Emilia-Romagna, la delibera di riferimento prevede due distinte modalità autorizzative sulla base del parere espresso dal Gruppo Tecnico: a) autorizzazione alla erogazione di prestazioni o farmaci per tutti gli assistiti portatori della specifica patologia; b) autorizzazione valida per il singolo assistito; oppure, (2) in Regione Lazio, dove l'erogazione in forma diretta e gratuita di prodotti farmaceutici, non a carico del SSN è possibile ottenerla mediante l'autorizzazione della Commissione Assistenza Farmaceutica Integrativa della propria ASL di residenza).

**Obiettivo informativo**

**Esistenza di provvedimenti per la prescrizione, impiego ed erogazione off - label<sup>149</sup> di farmaci per le malattie rare per Regione**



Fonte	Periodo di riferimento
UNIAMO, progetto "Carosello" <sup>150</sup> Rilevazione UNIAMO 2016 <sup>151</sup> Rilevazione UNIAMO 2017	2014 - 2015 - 2016
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	10

**Commento**

Le considerazioni che si possono svolgere ricalcano in maniera abbastanza sostanziale quanto visto in precedenza relativamente all'accesso a prestazioni extra-LEA. Un'analisi più approfondita rivela, infatti, ulteriori elementi di diversità nell'accessibilità all'utilizzo off-

<sup>149</sup> Con l'espressione utilizzo «off-label» di un farmaco, si intende riferirsi all'assunzione di un farmaco per un uso diverso da quello autorizzato in etichetta (ovvero fuori dall'indicazione terapeutica). Questo può avvenire perché il farmaco è assunto per una malattia diversa o perché l'età, il dosaggio o le modalità di assunzione differiscono da quelle riportate sull'etichetta, ovvero sono diverse da quelle previste dalla autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) rilasciata dall'autorità regolatoria competente.

<sup>150</sup> Per i dati riguardanti la regione Calabria

<sup>151</sup> Per i dati riguardanti la Regione Molise.



label di farmaci da parte delle persone con malattia rare, fermo restando che, generalmente, tale assunzione deve essere prescritta da parte di specialisti di riferimento per la patologia ed essere compresa nel piano terapeutico.

In particolare, si notano differenze regionali rispetto: a) alle patologie per le quali è possibile prescrivere l'assunzione off-label di farmaci (ad esempio in Regione Sardegna è prevista solo per Talassemia e sindrome di Pkan, in Toscana solo per l'ambito reumatologico); b) alle modalità di autorizzazione. In alcuni casi l'accesso alla prestazione extra LEA non è soggetto ad ulteriori verifiche, in altri casi è stato definito un percorso autorizzativo, attraverso la cui valutazione è necessario passare, per poter accedere alla prestazione in questione (ad esempio, (1) in Regione Emilia-Romagna, la delibera di riferimento prevede due distinte modalità autorizzative sulla base del parere espresso dal Gruppo Tecnico: a) autorizzazione alla erogazione di prestazioni o farmaci per tutti gli assistiti portatori della specifica patologia; b) autorizzazione valida per il singolo assistito; oppure, (2) in Regione Lazio, dove l'erogazione in forma diretta e gratuita di prodotti farmaceutici, non a carico del SSN in modalità off-label è possibile ottenerla mediante l'autorizzazione della Commissione Assistenza Farmaceutica Integrativa della propria ASL di residenza). In Regione Veneto sono previsti due distinti livelli di integrazione ai LEA, uno basato su un lavoro di definizione di protocolli svolto con i Centri, l'altro basato su specifiche esigenze individuali motivate dai Centri e che prevede l'autorizzazione a livello di ASL di residenza del paziente. Da segnalare che gruppi di lavoro interregionali coinvolgenti i clinici dei Centri, i Servizi Farmaceutici regionali e i Coordinamenti regionali hanno portato alla definizione di protocolli per interi gruppi di malattie rare (es. per le malattie ematologiche, oculari, dermatologiche, neurologiche e metaboliche rare del DM n. 279/2001) comuni a più Regioni e Province Autonome, in particolare tra Regione Veneto, Emilia-Romagna, PA di Trento e Bolzano, supportati da Delibere di Giunta di uguale contenuto, al fine di arrivare ad una progressiva omogeneizzazione basata sulle evidenze, anche per quanto riguarda l'accesso ai benefici extra-LEA, in ambito interregionale.



## Approfondimento

### Appropriatezza prescrittiva: l'esperienza della Regione Veneto

Il sistema informativo malattie rare in uso in regione Veneto consente la prescrizione da parte dei clinici dei Centri accreditati di tutti i trattamenti necessari per la presa in carico delle persone con malattie rare: farmaci in commercio in Italia ed esteri, altri tipi di trattamenti quali parafarmaci, dietetici, presidi ed ausili, dispositivi medici, galenici. Al 31 dicembre 2016, i piani assistenziali redatti attraverso il sistema erano 21.218. Il sistema gestisce anche la prescrizione e l'erogazione di trattamenti extra-LEA per pazienti con malattie rare sulla base dei piani terapeutici redatti secondo due possibili percorsi definiti a livello regionale (692 pazienti beneficiari nel 2016 per complessivi 756.227 € di spesa) :

1. quello legato ai protocolli terapeutici definiti per gruppi di malattie rare da parte di gruppi di lavoro interregionali costituiti dai Centri accreditati per le rispettive patologie (ad oggi malattie neurologiche, metaboliche, ematologiche, oftalmologiche, dermatologiche e cistite interstiziale) approvati con Delibere e quindi non richiedenti nessun'altra autorizzazione per l'erogazione;
2. quello legato a specifiche condizioni individuali, basato sulla richiesta formulata dal clinico del Centro accreditato e sull'autorizzazione dell'azienda ULSS di residenza.

L'erogazione di trattamenti extra-LEA a favore di pazienti con malattie rare secondo il percorso dei protocolli è stata di 3,6 milioni di euro per milione di abitanti nell'anno 2016. Grazie ai dati raccolti nel sistema informativo malattie rare, è possibile stimare il risparmio raggiunto grazie al controllo dell'appropriatezza prescrittiva derivante dalla definizione dei protocolli e dalla gestione informatizzata delle prescrizioni ed erogazioni, pari a 12.8 milioni di euro per milione di abitanti.

### 3.4 Farmaci

La legislazione sui farmaci orfani si propone di fornire incentivi per le aziende farmaceutiche che sviluppano e commercializzano farmaci per il trattamento di malattie rare. Le prime normative relative ai farmaci orfani sono state introdotte negli Stati Uniti nel 1983, con l'emanazione dell'Orphan Drug Act, dove per la prima volta si è presa coscienza della necessità di formulare una legge in materia di farmaci orfani. Nel 1990, prima il Giappone (1993), poi l'Australia (1997), hanno adottato delle leggi a favore dei farmaci orfani. Nell'Unione Europea la questione dei farmaci orfani è stata affrontata con il Regolamento CE n. 141/2000 e successivamente con il Regolamento CE n. 847/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'Unione Europea, di cui nel 2015 è ricorso il quindicesimo anniversario dell'approvazione.

Mediante questi regolamenti sono stati definiti i criteri e la procedura per la designazione di farmaco orfano, l'assegnazione di tale qualifica da parte del Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) dell'European Medicines Agency (EMA), degli incentivi e per l'approvazione. L'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un farmaco orfano avviene attraverso una procedura centralizzata. In alcuni casi, quando il farmaco in questione necessita di un'immissione sul mercato in tempi rapidi, ancor prima che gli studi necessari alla compilazione del dossier siano terminati, può essere concessa l'autorizzazione con approvazione condizionata (under conditional approval), la cui validità autorizzativa è annuale e rinnovabile annualmente.

Inoltre, ai sensi dell'art. 14, comma 8 del regolamento CE 726/04, può essere rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco in circostanze eccezionali (approval under exceptional circumstances). Tali circostanze riguardano medicinali per il trattamento di malattie molto rare, dove l'efficacia e la tossicità del farmaco non siano state dimostrate, tali per cui l'azienda farmaceutica richiedente può essere non obbligata a fornire informazioni complete. Tuttavia, il titolare AIC deve ottemperare agli obblighi in merito al profilo di sicurezza del prodotto, gestendo controlli specifici sulla sicurezza. La conferma dell'autorizzazione è legata al riesame annuale di tali circostanze.

La Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02) ha chiaramente evidenziato la necessità di lavorare per accelerare la negoziazione sui prezzi dei farmaci orfani a livello nazionale, riducendo i tempi di attesa per l'accesso ai medicinali per i pazienti che soffrono di malattie rare.

*Estratto dalla Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02)*

#### **V. RIUNIRE A LIVELLO EUROPEO LE COMPETENZE SULLE MALATTIE RARE**

*117. riunire le competenze nazionali sulle malattie rare e sostenere la messa in comune di tali competenze con le controparti europee per sostenere:*

*e) la condivisione dei rapporti di valutazione degli Stati membri sul valore aggiunto terapeutico o clinico dei medicinali orfani a livello comunitario nelle sedi in cui sono raccolte le conoscenze e competenze pertinenti, al fine di ridurre al minimo i tempi di attesa per l'accesso ai medicinali orfani per i pazienti affetti da malattie rare*

A livello italiano, la necessità di assicurare il contenimento dei tempi delle procedure nazionali per la definizione del prezzo e del rimborso dei farmaci allo scopo di migliorare l'accesso ai farmaci orfani è un aspetto condiviso da tutti i portatori di interesse del settore che si sta affrontando con le autorità preposte a livello nazionale e comunitario, oltre che favorendo il dialogo fra AIFA e chi conduce il progetto di sviluppo di un farmaco orfano. La policy dell'EMA in materia prevede anche il coinvolgimento dei pazienti in questo processo.

L'Italia a differenza di altri paesi europei mostra una certa sensibilità istituzionale consentendo l'accesso al trattamento farmacologico per una persona affetta da malattia rara, non soltanto attraverso l'autorizzazione centralizzata, ma altresì con ulteriori strumenti legislativi. Nello specifico, la procedura di autorizzazione centralizzata, con modalità standard o condizionata, rappresenta la principale regola di accesso; in attesa dell'autorizzazione di un farmaco orfano indicato per una malattia rara, un paziente può accedere al farmaco attraverso una delle seguenti procedure:



- la Legge 648 del 1996, che istituisce un elenco di medicinali a carico del SSN il cui inserimento è subordinato a valutazione da parte della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA;
- la Legge 326 del 2003, art.48 che disciplina modalità di accesso a farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi malattie attraverso l'accesso al fondo AIFA del 5%;
- il D.M. 8 maggio 2003 (uso terapeutico di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica) che disciplina l'accesso a medicinali ancora in fase di sperimentazione clinica e in attesa di AIC;
- e la Legge 94 del 1998 (ex Legge Di Bella), art. 3 comma 2, così come modificata dall'introduzione delle due Leggi finanziarie rispettivamente del 2007e del 2008 che disciplina, sempre in ambito nazionale, l'uso off-label dei medicinali.

In particolare, la Legge 326/2003, Art. 48 (Fondo AIFA), prevede l'istituzione di un Fondo Nazionale per l'impiego di farmaci orfani per le malattie rare e di medicinali che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie (art. 48 comma 19 lettera a, del DL 30 settembre 2003 n. 269 convertito dalla Legge n. 326 del 24 novembre 2003). Tale fondo è alimentato dal 5% delle spese annuali per attività di promozione delle aziende farmaceutiche che sono destinate ai medici (seminari, workshops, ecc). **Il fondo 2015 ammonta a 35,6 milioni di euro.** L'utilizzo del fondo è dedicato per il 50%:

- a) all'acquisto di farmaci orfani per malattie rare e farmaci non ancora autorizzati, ma che rappresentano una speranza di cura per patologie gravi; e il restante 50% del fondo
- b) alla ricerca sull'uso dei farmaci: studi clinici comparativi tra i medicinali tesi a dimostrare il valore terapeutico aggiuntivo e studi sull'appropriatezza e l'informazione.

L'attenzione dell'Italia al tema è confermata dall'insieme di provvedimenti normativi, più sotto puntualmente ricordati, approvati nel corso degli ultimi anni degli ultimi anni per favorire l'accessibilità ai farmaci destinati alla cura delle patologie rare e la riduzione dei tempi d'attesa per la loro disponibilità e l'effettivo

utilizzo, che rappresentano gli obiettivi principali sul tema del PNMR 2013-2016.

Per accelerare la disponibilità dei farmaci orfani sul territorio, la Legge Balduzzi (L. 189/2012, art. 12, comma 3) ha definito che l'azienda farmaceutica possa presentare domanda di prezzo e rimborso all'AIFA non appena venga rilasciato il parere positivo del CHMP (Committee for Medicinal Products for Human use) e quindi prima ancora che la Commissione europea abbia rilasciato l'autorizzazione comunitaria alla commercializzazione del farmaco in questione.

Infine, con il Decreto legge 69/2013, art.44 (disposizioni per la classificazione dei farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica), l'AIFA valuta, ai fini della classificazione e della rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale, i farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica, per i quali è stata presentata la relativa domanda corredata della necessaria documentazione, in via prioritaria e dando agli stessi precedenza rispetto ai procedimenti pendenti alla data di presentazione della domanda di classificazione. In tal caso, il termine per la valutazione è ridotto a cento giorni (cd. «fast track autorizzativo»). In caso di mancata presentazione entro trenta giorni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco orfano e di eccezionale rilevanza terapeutica, l'AIFA sollecita l'azienda titolare della relativa autorizzazione all'immissione in commercio a presentare la domanda di classificazione e di rimborsabilità entro i successivi trenta giorni. Decorso inutilmente tale termine, viene data informativa nel sito istituzionale dell'AIFA e viene meno la collocazione nell'apposita classificazione "Cnn" (fascia C non negoziata).

Il DDL di stabilità 2014 ha stabilito che in caso di superamento del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera, qualora tale sfondamento dovesse essere relativo al budget delle aziende titolari di farmaci orfani, il ripiano sia ripartito su tutte le aziende titolari di AIC ad esclusione delle aziende produttrici di farmaci orfani.

Nonostante le numerose attenzioni di cui sopra, negli ultimi anni si sono verificate con sempre maggior frequenza situazioni di emergenza inerenti la mancanza improvvisa sul mercato di farmaci essenziali per la cura di patologie rare o poco frequenti. L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sono intervenuti per tutelare il diritto alla terapia delle

persone affette chiedendo allo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze di produrre i farmaci non più disponibili. Solo la presenza sul territorio italiano di una struttura pubblica, senza scopo di lucro, dedicata alla produzione di farmaci in grado di fare rapidamente fronte alle esigenze dei cittadini, ha permesso di risolvere queste situazioni critiche (es. Mexiletina, Penicillamina). Il ruolo dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare, quale Officina Farmaceutica dello Stato a disposizione per l'intervento in caso di carenze, è stato organicamente previsto nell'Accordo di collaborazione sottoscritto con l'A.I.F.A. in data 31 marzo 2012.

*Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016*

### 3.10 FARMACI

- *semplificare e omogenizzare le modalità prescrittive, di approvvigionamento, erogazione e somministrazione dei trattamenti;*
- *favorire il continuo confronto e collaborazione tra il Tavolo tecnico interregionale per le malattie rare e AIFA per la manutenzione dell'elenco della legge n. 648/1996 e per la gestione e l'accesso al fondo AIFA per i farmaci orfani (legge n. 326/2003) e le modalità di monitoraggio dei prodotti innovativi;*
- *potenziare e valorizzare il ruolo dello Stabilimento chimico farmaceutico militare (SCFM) nell'assicurare la disponibilità a costi ridotti di farmaci e altri trattamenti per le MR.*

*Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2012-2016*

- EUCERD “Raccomandazione del Comitato di Esperti dell’Unione Europea sulle Malattie Rare sul miglioramento delle decisioni informate basate sul Valore Clinico Aggiunto dei Farmaci Orfani (CAVOMP)”, Settembre 2012

*Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2016*

- Legge 8 novembre 2012, n. 189 “Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per

promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute”, art. 12 comma 3

- Decreto legge 21 giugno 2013, n. 69 “Disposizioni urgenti per il rilancio dell'economia”, art. 44 convertito, con modificazioni, nella Legge n. 98/2013
- Legge 16 maggio 2014, n. 79 “Conversione del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36, recante *disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza*, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, *nonché di impiego di medicinali meno onerosi da parte del Servizio sanitario nazionale*”

*Obiettivo informativo*

#### Numero di farmaci orfani autorizzati nell’Unione Europea e disponibili in Italia negli ultimi 4 anni (dato al 31.12 di ogni anno)

	2012	2013	2014	2015	2016
Numero di farmaci orfani complessivamente disponibili in Italia (dato al 31.12)	44	51	63	66	87 <sup>152</sup>
Numero di farmaci orfani autorizzati dall'EMA inseriti nel registro comunitario	61	68	81	87	101

*Obiettivo informativo*

#### Spesa e consumo di farmaci orfani in Italia negli ultimi 5 anni e confronto con il totale dei consumi e della spesa farmaceutica<sup>153</sup>

	2012	2013	2014	2015	2016
Consumi di farmaci orfani (in DDD) (Mln)	5,9	7.5	8.5	10.3	11,4
% sul totale dei consumi	0,2%	0,3%	0,3%	0,4%	0,4%
Totale della spesa per farmaci orfani (Mln €)	671	917	1.060	1.212	1.393
% sul totale della spesa	3,50%	4,67%	5,31%	5,49%	6,12%

<sup>152</sup> Il medicinale orfano Exjade approvato via procedura centralizzata, è stato autorizzato con determina di classificazione C(nn) del 16 settembre 2016 - GU n.234 del 6.10.2016 - e nello stesso mese la designazione di farmaco orfano è decaduta per termine del periodo di esclusività di 10 anni.

<sup>153</sup> I dati di spesa e consumo sono stati elaborati dal 2013 sulla base della nuova classificazione approvata dal Consiglio di Amministrazione dell'AIFA (Delibera n. 10 del 27 febbraio 2014) inclusi i medicinali orfani in fascia di non rimborsabilità SSN; tali risultati non sono quindi confrontabili con quelli relativi agli anni precedenti. I dati sono comprensivi della spesa e dei consumi per l'assistenza convenzionata erogata dalle farmacie territoriali (pubbliche e private) e per gli acquisti di farmaci da parte delle strutture sanitarie pubbliche.



Fonte	Periodo di riferimento
AIFA	2012-2016
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	4,9

#### Commento

In ragione del complesso percorso che va dalla designazione all'autorizzazione sono ancora pochi i farmaci designati orfani che hanno raggiunto l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dopo essere stati designati come orfani: meno del 10%<sup>154</sup>. Il numero di prodotti medicinali che hanno ottenuto una designazione orfana europea e che hanno successivamente ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) europea nel periodo considerato ha comunque osservato un significativo aumento superando quota 100 a fine 2015 fino ad arrivare ai 116 farmaci orfani autorizzati alla data del 31.12.2016.

Anche in Italia nell'ultimo periodo è cresciuto il numero di farmaci orfani complessivamente disponibili: in 5 anni sono aumentati di oltre quaranta unità e a fine 2016 erano 87 i farmaci orfani disponibili (compresi quelli in fascia Cnn con una percentuale sul totale dei medicinali orfani compresi nel registro comunitario in sostanziale linea con i dati degli anni precedenti), tenendo poi presente che alcuni degli altri medicinali sono comunque accessibili sul territorio, tramite ulteriori canali di erogazione (Legge 648/1996 e Art. 8 della Legge 326/2003) che l'Agenzia Italiana del Farmaco mette a disposizione dei pazienti.

Inoltre, in virtù dei criteri deliberati dal Consiglio di Amministrazione dell'AIFA, la lista dei farmaci disponibili sul territorio nazionale diventa più ampia (n=101 pari all'87,1% dei farmaci orfani autorizzati dall'EMA) includendo gli orphan-like, oltre ai medicinali orfani che hanno esaurito il beneficio dell'esclusiva di mercato dei 10 anni concesso dall'EMA e che sono pertanto stati rimossi dal registro comunitario.

Le nuove autorizzazioni da parte di AIFA nel corso dell'ultimo anno sono state 18, confermando il trend di crescita rispetto alle 14 del 2015 e alle 13 del 2014. L'aumento del numero di farmaci orfani è accompagnato da un incremento sia dei consumi di farmaci orfani, misurati in termini di Defined Daily Dose (DDD<sup>155</sup>), che passa dai 7,5 milioni del 2013 agli 11,4 milioni del 2016 (+52%), sia della spesa per i farmaci orfani che passa dai 917 milioni di € del 2013 ai 1.393 milioni di € del 2016 (+52%). In questo caso il confronto viene fatto solo rispetto agli ultimi quattro anni in quanto i dati di spesa e consumo sono stati elaborati a partire dal 2013 sulla base della nuova classificazione approvata dal Consiglio di Amministrazione dell'AIFA (Delibera n. 10 del 27 febbraio 2014) inclusi i medicinali orfani in fascia di non rimborsabilità SSN: tali risultati non sono quindi confrontabili con quelli relativi agli anni precedenti. Nel quadriennio 2013-2016, l'incidenza del consumo dei farmaci orfani sul totale del consumo di farmaci è passata dallo 0,3% allo 0,4% mentre l'incidenza della spesa per i farmaci orfani sul totale della spesa è salita dal 4,7% al 6,1%, con un'ulteriore crescita nel 2016 rispetto all'anno precedente.

#### Obiettivo informativo

**Numero di farmaci complessivamente presenti nell'elenco di cui alla Legge 648/1996 per malattie rare negli ultimi 5 anni (dato al 31.12 di ogni anno) e numero di nuovi inserimenti in ciascuno degli ultimi 5 anni.**

Anno	Numero di farmaci in elenco Legge 648/1996 per le malattie rare (dato al 31.12 di ogni anno)	Numero di nuovi inserimenti nell'anno
2012	13	n.d.
2013	21	11
2014	22	5
2015	27	5 <sup>156</sup>
2016	27	1

<sup>154</sup> Fonte: European Medicines Agency/Rare disease (orphan) designations

<sup>155</sup> La defined daily dose (DDD) o dose definita giornaliera è l'unità di misura standard della prescrizione farmaceutica, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come la "dose di mantenimento giornaliera media di un farmaco utilizzato per la sua indicazione principale nell'adulto" ([http://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/))

<sup>156</sup> Nel dato è inclusa la Cladribina inserita nella lista dei farmaci 648/96 con uso consolidato per il trattamento dell'istiocitosi a cellule di Langherhans



**Obiettivo informativo****Richieste di riconoscimento di utilizzo off-label di farmaci per malattie rare presentate negli ultimi 4 anni e stato della relative richieste al 31.12.2016**

Anno	Numero di farmaci per i quali è stato richiesto il riconoscimento dell'uso off-label per malattia rara	Stato delle richieste per tipologia di esito	
		N	
2012	5	4	Accolte
		0	In valutazione
		1	Rifiutate
2013	4	4	Accolte
		0	In valutazione
		-	Rifiutate
2014	5	5	Accolte
		0	In valutazione
		-	Rifiutate
2015	16	5	Accolte <sup>157</sup>
		2	In valutazione
		9	Rifiutate
2016	15	1	Accolte
		4	In valutazione
		10	Rifiutate

Fonte	Periodo di riferimento
AIFA	2012-2016

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	10

**Commento**

La Legge n. 648/1996 ha previsto l'istituzione di un elenco di medicinali erogabili a totale carico del SSN, qualora non esista valida alternativa terapeutica, che include:

- medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata all'estero ma non sul territorio nazionale;
- medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica di cui siano disponibili risultati di studi clinici di Fase II, quando non esiste una valida alternativa terapeutica;
- medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata in Italia, di cui siano disponibili risultati di studi clinici di Fase II (cd. usi "off-label")

L'inclusione nell'elenco viene effettuata dall'AIFA su richiesta documentata da parte di Associazioni dei malati,

Società scientifiche, Aziende Sanitarie, Università o su indicazione della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA. Il numero di farmaci per le malattie rare compreso nell'elenco della Legge n. 648/1996 è cresciuto dai 13 del 2012 ai 27 del 2016; 5 nuovi inserimenti sono avvenuti nel corso del 2015 e 1 nel corso dell'ultimo anno. Uno studio (vd. box di approfondimento) realizzato da Intexo e recentemente presentato anche al 22° Meeting annuale dell'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) tenutosi a Boston a fine maggio 2017 evidenzia in maniera chiara come grazie alla Legge n. 648/1996 i pazienti italiani affetti da una malattia rara abbiano una migliore accessibilità alle cure, in termini di riduzione dei tempi necessari per la disponibilità del farmaco sul territorio.

Tramite la stessa legge è possibile anche prescrivere l'utilizzo off-label di farmaci. Le richieste di riconoscimento di utilizzo off-label di farmaci per malattie rare presentate negli ultimi 5 anni sono state in totale 45 con una forte crescita negli ultimi due anni: 16 nel 2015 e 15 nel 2016. Il 2016 è anche l'anno che ha visto il maggior numero di richieste rifiutate (10), in linea con il dato del 2015 (9 richieste rifiutate), mentre delle 14 presentate nel triennio precedente solo una era stata rifiutata. L'incremento dei dinieghi si spiega in questi termini: nell'ambito delle richieste di inserimento nella lista di cui alla Legge n. 648/1996 per il cerliponase alfa per il trattamento della ceroidolipofusinosi neuronale di tipo 2 (CLN2) e migalastat per il trattamento della malattia di Fabry con mutazioni suscettibili è stato ritenuto più adeguato l'accesso al fondo AIFA 5%.

L'elenco dei medicinali inclusi nella Legge n. 648/1996 erogabili a totale carico del SSN è pubblicato dall'AIFA che lo integra periodicamente e dal 2014 l'AIFA provvede ad evidenziare, scrivendoli in rosso, i farmaci per le malattie rare disponibili nel predetto elenco.

Con l'entrata in vigore della Legge n.79 del 2014, è previsto che, anche in presenza di alternative terapeutiche fra i medicinali autorizzati, è consentita l'erogazione attraverso il canale della Legge n. 648/96, previa valutazione dell'AIFA, di medicinali impiegati per una indicazione terapeutica differente da quella autorizzata, secondo i parametri di economicità ed appropriatezza<sup>158</sup>.

<sup>157</sup> Vd. nota precedente

<sup>158</sup> Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016



## Approfondimento



### L'impatto della Legge n. 648/1996 sui tempi di accesso ai farmaci per malattie rare

*Carmen Sansone, Mariangela Prada e Matteo Mantovani, Intexo*

Il rapido accesso alle cure più innovative è il fine della ricerca scientifica, ma per i pazienti affetti da una malattia rara diviene l'obiettivo fondamentale. Mentre la designazione di farmaco orfano e l'autorizzazione all'immissione in commercio fanno parte di una procedura centralizzata a livello europeo, la valutazione del valore terapeutico, del prezzo e del rimborso e del *place in therapy* di questi prodotti sono di competenza dei singoli Paesi.

In Italia esistono diversi strumenti normativi volti a garantire l'accesso precoce e tempestivo ai nuovi farmaci per i pazienti affetti da una malattia rara: la Legge n. 326/2003 (che assicura l'accesso a farmaci per malattie rare in attesa della commercializzazione attraverso il Fondo AIFA del 5%); il DM 8 Maggio 2003 (che regola l'uso compassionevole); la Legge n. 94/1998 che disciplina l'uso off-label. Nel 2012 inoltre la Legge 189/2012 (cfr. Legge Balduzzi) ha introdotto inoltre, per alcune categorie di farmaci tra cui gli orfani, la possibilità di presentare la domanda di classificazione ai fini del rimborso immediatamente dopo l'opinione favorevole del CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) di EMA, senza attendere l'approvazione finale della Commissione Europea. I suddetti farmaci accedono inoltre ad un iter valutativo accelerato, regolato dalla Legge n. 69/2013 (che prevede un tempo massimo di 100 giorni dalla presentazione della domanda di classificazione). I farmaci che ricevono il label dell'innovatività vengono resi immediatamente disponibili sull'intero territorio nazionale, evitando gli ulteriori passaggi delle valutazioni regionali.

Ma lo strumento normativo più importante ed efficace per assicurare ai pazienti italiani affetti da patologie rare un rapido accesso alle cure è la Legge n. 648/1996 che consente di erogare a carico del SSN, quando non vi è valida alternativa terapeutica, i medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale; i medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

Inoltre, la recente modifica apportata dalla Legge n. 79/2014, ne ha esteso l'ambito di applicazione anche qualora vi sia una valida alternativa terapeutica. Si è quindi allargato ulteriormente l'accesso anche ai medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

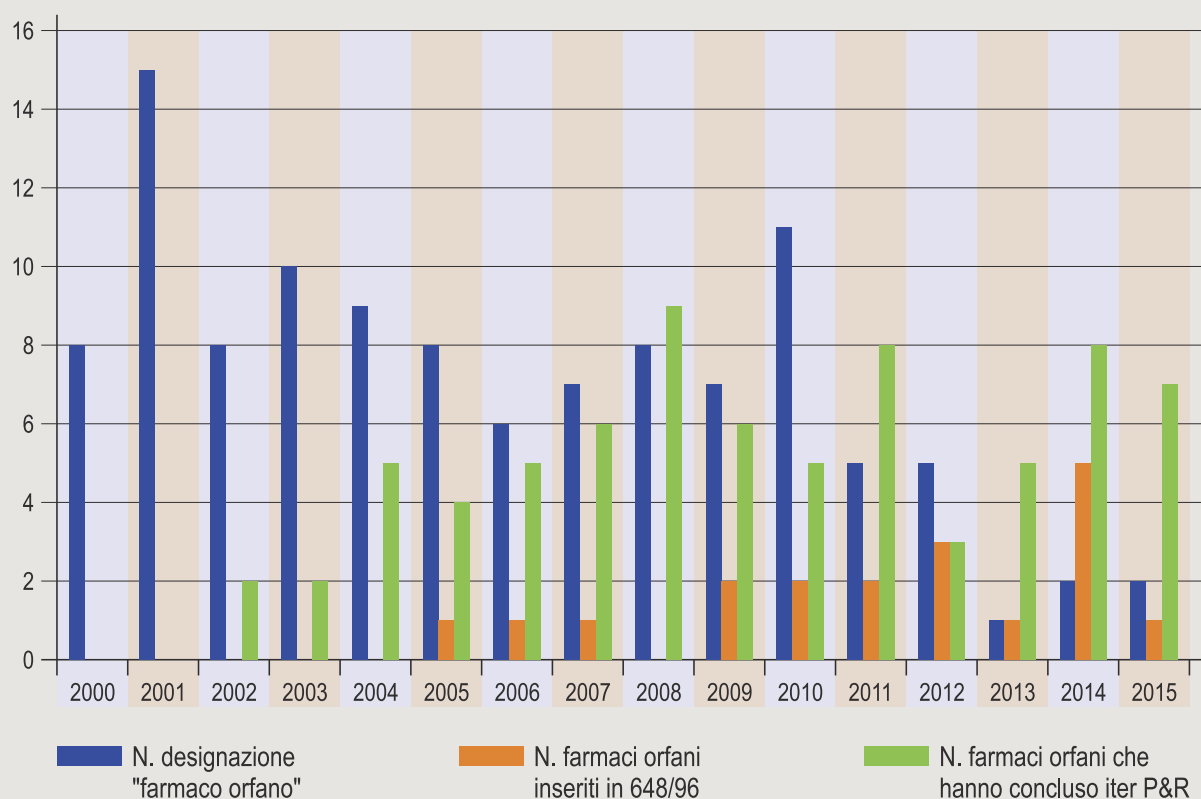
La richiesta di inserimento nell'elenco istituito dalla Legge n. 648/1996, può essere presentata, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili e della valutazione della patologia, esclusivamente da Clinici, Aziende Sanitarie, Associazioni di pazienti, Società scientifiche, Università, Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e dalla stessa AIFA.

La richiesta di inserimento deve contenere una relazione scientifica sulla patologia (descrizione della gravità e delle eventuali valide alternative terapeutiche), il razionale alla base del trattamento ed i dati clinici (studi di fase I e II), la descrizione del piano terapeutico proposto, la stima del numero di pazienti che potrebbero usufruire del trattamento ed una stima della spesa associata al trattamento. L'AIFA a seguito della valutazione, pubblica l'esito della decisione ed aggiorna periodicamente gli elenchi dei farmaci utilizzabili ai sensi della Legge n. 648/1996.

Al fine di valutare l'impatto di questa norma sui tempi di accesso ai farmaci in Italia, è stata condotta un'analisi che ha coinvolto tutti i 112 farmaci ai quali il COMP (*Committee for Orphan Medicinal Products*) di EMA ha riconosciuto lo status di "farmaco orfano" e che sono stati successivamente autorizzati dal

CHMP. Nel corso degli ultimi anni il numero di farmaci designati come “orfani” si è ridotto sostanzialmente, passando da 15 nel 2001 a 2 nel 2015.

Le procedure di autorizzazione dei farmaci e di accesso al paziente hanno invece registrato una sensibile riduzione dei tempi necessari alla classificazione ai fini del prezzo e rimborso. Incoraggiante è inoltre il trend crescente dei farmaci orfani resi disponibili in Italia secondo la Legge n. 648/1996, che solo nel 2014 ha visto la disponibilità di cinque nuovi farmaci in un tempo significativamente più breve rispetto al normale iter autorizzativo (che prevede, oltre al processo autorizzativo centralizzato il completamento dell'intero processo nazionale di prezzo e rimborso).



Dei 112 farmaci designati come “orfani” dal momento dell’istituzione del COMP ad oggi, 20 sono stati inseriti negli elenchi della Legge n. 648/1996 e di questi 18 hanno completato il processo di definizione del prezzo e rimborso nazionale. Mediamente questi 20 farmaci, dal momento dell’attribuzione dell’orphan designation, hanno necessitato di 21 mesi per essere disponibili per i pazienti sul territorio nazionale. Tale dato risulta particolarmente interessante se lo si confronta con le tempistiche medie richieste per il completamento del normale processo autorizzativo, che sono pari a 66 mesi.

**In definitiva, grazie alla Legge n. 648/1996 i pazienti italiani affetti da una malattia rara hanno la possibilità di accedere alla cura, mediamente con 45 mesi di vantaggio rispetto al normale iter autorizzativo.**

Anche osservando le tempistiche a partire dal completamento dell’iter europeo, si nota come i 20 farmaci autorizzati secondo la Legge n. 648/1996 abbiano impiegato una media di 136 giorni (circa 5 mesi) per arrivare ai pazienti italiani, rispetto agli 842 giorni (circa 28 mesi) dei farmaci che sono stati autorizzati e successivamente valutati ai fini della classificazione e prezzo con la procedura standard.



Interessante infine notare come, dei 20 farmaci in esame, quasi la metà (9) siano accompagnati da un Registro di Monitoraggio dell'utilizzo in Legge n. 648/1996. Tale strumento, sviluppato da AIFA e preso a modello in diverse agenzie europee e dalla stessa EMA, è di grande importanza per garantire non solo l'appropriatezza terapeutica e la continua osservazione della sicurezza ed efficacia, ma anche per consentire la raccolta di dati in *real life*.

Tali dati sono di grande importanza e dovrebbero avere un ruolo sempre crescente per i payors, nelle fasi di primo accesso e nella rivalutazione delle condizioni di rimborso, oltre che come integrazione delle evidenze emerse nella fase di sviluppo e registrazione del farmaco.

L'analisi svolta ha quindi evidenziato l'impatto positivo della Legge n. 648/1996 sulla riduzione dei tempi di accesso alla cura per le persone con malattie rare in Italia.

### Obiettivo informativo

#### Numero di pazienti con malattia rara che hanno usufruito del fondo AIFA (Art. 48 Legge 326/2003) e relativa spesa negli ultimi 5 anni

Anno	Numero di pazienti con malattia rara che hanno usufruito del fondo AIFA	Spesa
2012	19	901.129,73
2013	5	183.382
2014	4	239.895
2015	7	1.094.130
2016	20	7.410.210

Fonte	Periodo di riferimento
AIFA	2012-2016

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	10

### Commento

Come ricordato sopra la Legge 326/2003, Art. 48 (Fondo AIFA), ha disciplinato l'istituzione di un Fondo Nazionale per l'impiego di farmaci orfani per le malattie rare e di medicinali che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie. Il fondo nel 2012 ammontava a circa 32<sup>159</sup> milioni di euro, nel 2013 a circa 34<sup>160</sup> milioni di euro ed è stato di 35,6 milioni di euro nel 2015<sup>161</sup> per tornare sui 32 milioni di euro nel 2016: la

metà di queste risorse è destinata all'acquisto di farmaci orfani per malattie rare e farmaci non ancora autorizzati, ma che rappresentano una speranza di cura per patologie gravi.

Le istanze di accesso al fondo vengono inoltrate all'AIFA, tramite le Regioni, dai Centri di riferimento che hanno in cura i malati, o da strutture specialistiche individuate dalle Regioni, con la definizione della diagnosi e del piano terapeutico. Anche le istanze provenienti direttamente dai singoli Centri che riportano in copia-conoscenza la propria Regione possono essere ugualmente accolte dall'AIFA. La documentazione necessaria per la richiesta di accesso al fondo prevede l'invio di una richiesta formale, l'eventuale letteratura scientifica a supporto, una breve relazione clinica con piano terapeutico per ciascun paziente. La richiesta di finanziamento deve essere supportata dal dosaggio per ciclo, numero di cicli e costo unitario del medicinale.

L'accesso a questa opportunità da parte dei pazienti con malattia rara era stato finora decisamente residuale: un numero medio annuo di pazienti inferiore alla decina nel triennio 2013-2015 e una spesa contenuta rispetto all'ammontare del fondo disponibile. L'anno 2016 evidenzia una decisa crescita rispetto al più recente passato: sia in termini assoluti (20 richieste accolte nel 2016 a fronte, però, di 75 richieste per 72

<sup>159</sup> UNIAMO F.I.M.R. onlus, "Rapporto conclusivo della Conferenza Nazionale Europlan 2012-2015", 2014

<sup>160</sup> AIFA - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, "L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto Nazionale Anno 2013", Roma, luglio 2014

<sup>161</sup> Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016

pazienti, considerato che 3 sono rinnovi) che, soprattutto, in termini di spesa (la media di 165.000 € nel biennio 2013-2014, salita nel 2015 a 1.094.130 € tocca il picco dei 7.410.210 € nel 2016, una cui parte è legata a richieste approvate nel 2015 ma autorizzate nel 2016).

#### Obiettivo informativo

**Numero di pazienti inseriti e di principi attivi considerati nei programmi di trattamento con farmaci orfani ai sensi del D.M. 8 maggio 2003 “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica” (Uso compassionevole).**

Anno	Numero di pazienti inseriti nei programmi di uso compassionevole	Numero di principi attivi considerati nei programmi di uso compassionevole
2014	159	6
2015	306	10 <sup>162</sup>
2016	328	13

#### Obiettivo informativo

**Numero di pazienti inseriti e di principi attivi considerati nei programmi di trattamento con farmaci destinati alle malattie rare pur non avendo ricevuto la qualifica di farmaco orfano, ai sensi del D.M. 8 maggio 2003 “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica” (Uso compassionevole).**

Anno	Numero di pazienti inseriti nei programmi di uso compassionevole	Numero di principi attivi considerati nei programmi di uso compassionevole
2012	30	1
2013	81	1
2014	100	1
2015	100	1
2016	234	3

Fonte	Periodo di riferimento
AIFA, Rapporto OSMED 2012-2016	2012-2016
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	10

#### Commento

Nonostante i notevoli progressi della medicina nella diagnosi e nella terapia di molte malattie, esistono ancora delle aree terapeutiche così dette di “nicchia” che si riferiscono a bisogni clinici insoddisfatti e che rappresentano per la medicina moderna contemporaneamente una sfida ed un obiettivo assistenziale. E’ proprio in questa posizione di nicchia che si inserisce il così detto “uso compassionevole dei medicinali”, intendendo con questo termine, ai sensi dell’art. 83 comma 2 del Regolamento CE n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 Marzo 2004, attualmente vigente in ambito comunitario, “la messa a disposizione, per motivi umanitari, di un medicinale ad un gruppo di pazienti affetti da una malattia cronica o gravemente invalidante o la cui malattia è considerata potenzialmente letale, e che non possono essere curati in modo soddisfacente con un medicinale autorizzato. Il medicinale in questione deve essere oggetto di una domanda di autorizzazione all’immissione in commercio a norma dell’art. 6 del Regolamento o essere sottoposto a sperimentazione”.

In Italia il D.M. 8/5/2003 “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica” rappresenta lo strumento normativo che stabilisce le procedure e le modalità di accesso a terapie farmacologiche sperimentali per il trattamento di patologie gravi, di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche. L’accesso al medicinale sperimentale prevede un’autorizzazione all’uso da parte del Comitato Etico nel cui ambito di competenza tale richiesta ha avuto origine, stante la preventiva dichiarata disponibilità dell’Azienda farmaceutica produttrice alla fornitura gratuita del medicinale. L’applicazione del decreto ha lo scopo di assicurare la possibilità di accesso a terapie farmacologiche innovative e ancora sperimentali, ai farmaci orfani per le malattie rare, in linea con gli scopi terapeutici e non sperimentali propri del D.M. 8/5/2003, per il trattamento di pazienti gravi, in pericolo di vita, oppure affetti da malattie rare laddove a giudizio del medico non esistano ulteriori valide opportunità terapeutiche. Il recepimento delle

<sup>162</sup> Uno di questi principi attivi ha quattro indicazioni terapeutiche diverse.



linee guida dell'EMA sull'uso compassionevole dei medicinali "Guideline on Compassionate use of Medicinal Products, pursuant to article 83 of Regulation (EC) n. 726/2004", al momento in corso, è previsto con apposito Decreto del Ministero della Salute ai sensi dell'art. 158 comma 10 del D.L. 219/2006.

Coerentemente con quanto sopra vanno segnalati positivamente i dati dell'ultima annualità. Nel triennio 2014 - 2016 si assiste, infatti, ad un raddoppio del numero di pazienti inseriti (da 159 a 328) e di principi attivi considerati (da 6 a 13) nei programmi di trattamento con farmaci orfani ai sensi del D.M. 8 maggio 2003. Nel box di approfondimento sono indicati il det-

taglio dei medicinali e delle relative indicazioni terapeutiche in questione, nonché il numero di pazienti trattati.

Nello stesso periodo di tempo si riscontra anche un raddoppio del numero di pazienti inseriti (da 100 a 234) in programmi di cd. "uso compassionevole" con farmaci destinati alle malattie rare pur non avendo ricevuto la qualifica di farmaco orfano: i principi attivi interessati da questo utilizzo passano da 1 a 3. Anche in questo caso nel box di approfondimento sono indicati il dettaglio dei medicinali e delle relative indicazioni terapeutiche in questione, nonché il numero di pazienti trattati.



**Obiettivo informativo****Numero e quantità di farmaci e altri trattamenti per le malattie rare prodotti dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare**

Farmaco	Patologia/e interessata/e	Uso off-label?	Anno di inizio della produzione da parte dello SCFM	Quantità prodotte 2012	Quantità prodotte 2013	Quantità prodotte 2014	Quantità prodotte 2015	Quantità prodotte 2016
Ketoconazolo 200 mg / capsule	Sindrome di Cushing	Si	2008	45.500	55.400	40.000	sospeso 07/2015	/
Mexiletina cloridrato 200 mg / capsule	Malattie neuromuscolari per trattamento delle miotonie distrofiche e non distrofiche da alterazioni del canale del cloro o del sodio - Aritmie	Si	2010	710.000	478.000	700.000	949.400	934.950
Colestiramina 3 g buste	Sindrome di Crigler Najjar	Si	2010	3.000	3.600	10.000	3.100	3.021
D-Penicillamina 150 mg / capsule	Terapia Morbo di Wilson	No	2011	650.000	1.100.000	800.000	1.037.750	26.182
Niaprazina bustina polvere per soluzione orale 15 mg/5ml	P. Neurologiche Infantili - Disturbi	No	2014	-	-	5.100	1.720	5.031
Tiopronina 250 mg / compresse	del sonno Cistinuria	No	2014	-	-	165.000	484.000	691.500
Mexiletina 50 mg capsule	Miotonie - Aritmie	N.A.	5/2014	-	-	220.000	-	-
Tremaril	Distonie Focali	Si	2015	-	-	-	35.144	-
Fonte			Periodo di riferimento	Tipologia di informazione		Area del PNMR di riferimento		
Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare			2008-2016	Output		10		

**Commento**

Il ruolo dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare<sup>163</sup> è andato gradualmente affermandosi nel tempo fino ad essere pienamente riconosciuto anche nel PNMR 2013-2016 che, fra i propri obiettivi, pone esplicitamente la necessità di “potenziare e valorizzare il ruolo dello Stabilimento chimico farmaceutico militare (SCFM) nell’assicurare la disponibilità a costi ridotti di farmaci e altri trattamenti per le malattie rare”. Il numero (4 prima del 2012, 7 nel 2015 poi diventati 6 da luglio 2015 ad oggi) e le quantità di produzioni autorizzate ai sensi del D.Lgs 24.4.06 n° 219 Articolo 5 non fanno altro che confermare questo quadro.



<sup>163</sup> [www.farmaceuticomilitare.it](http://www.farmaceuticomilitare.it)



## Approfondimento



“Lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze (SCFM), unità produttiva dell’Agenzia Industrie Difesa, vigilata dal Ministero della Difesa, garantisce, su richiesta dell’ISS e dell’AIFA, la produzione dei farmaci per la cura di patologie rare o poco frequenti, non prodotti della grossa industria farmaceutica per ragioni di non remunerabilità ( es. D-Penicillamina, Colestiramina), e dei galenici la cui preparazione da parte delle singole farmacie ospedaliere o delle strutture ospedaliere o delle strutture di livello regionale è difficile o impossibile sia per la variabilità e la discontinuità delle risorse umane e tecnologiche disponibili, sia per la difficoltà a reperire in quantitativi modesti, il principio attivo sul mercato internazionale. L’intervento dello Stabilimento ha risolto anche situazioni di emergenza causate dalla improvvisa indisponibilità sul mercato di farmaci essenziali.”

(Punto 2.5.2 Piano Nazionale Malattie Rare)

### **D.M. 8 maggio 2003 “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica” (Uso compassionevole).**

Farmaci orfani richiesti ai sensi del D.M. 8/5/2003 Anni 2011-2016<sup>164</sup>

Periodo	Medicinali Orfani forniti ai sensi del DM 8/5/2003	Indicazione Terapeutica	Numero di pazienti trattati in Italia
2012/2015	Everolimus Votubia®	Astrocitoma subependimale a cellule giganti (SEGA) associato a sclerosi tuberosa (TSC)	50
2012	Pasireotide	Malattia di Cushing	30
2012	Brentuximab	LH Linfoma anaplastico a grandi cellule	80
2012	Romidepsin	PTCL	80
2012	Decitabine	Trattamento per pazienti adulti con età di 65 anni o oltre con AML in pazienti non eleggibili per un trattamento iniziale con terapia standard	30
2012	Eltrombopag	Porpora Trombocitopenia Idiopatica	15
2012	Ruxolitinib	Mielofibrosi idiopatica cronica Mielofibrosi post-policitemia vera Mielofibrosi post-trombocitemia essenziale	155
2012	Axitinib	Treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) after failure of prior treatment with sunitinib or a Cytokine	60
2012/2013	Ponatinib	LMC in fase cronica, accelerata e blastica resistente o intollerante a Dasatinib o Nilotinib e per i quali il successivo trattamento con Imatinib non è clinicamente appropriato oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I; LLC con cromosoma Ph+ resistenti o intolleranti a Dasatinib e per i quali il successivo trattamento con Imatinib non è clinicamente appropriato oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I;	100
2011/2015	Midostaurin	Mastocitosi aggressiva	40
2013	Pirfenidone	Fibrosi Polmonare idiopatica	310
2014	Defibrotide	Trattamento VOD - Profilassi VOD	100
2014/2015	Lenvatinib	Trattamento del Carcinoma differenziato della tiroide progressivo, refrattario allo iodio radioattivo	30

<sup>164</sup> Fonte: AIFA



**Farmaci orfani richiesti ai sensi del D.M. 8/5/2003 Anni 2011-2016 (segue da pagina precedente)**

Periodo	Medicinali Orfani forniti ai sensi del DM 8/5/2003	Indicazione Terapeutica	Numero di pazienti trattati in Italia
2014/2015	Blinatumumab	LLA r/r Ph-	30
2014/2015	Nintedanib	Fibrosi Polmonare Idiopatica	200
2014	Ovacaftor	FC con mutazione "gating" non -G551D	8
2013/2015	Siltuximab	Malattia di Castleman	2
2015	Pitolisant	Narcolessia con o senza cataplessia	20
2015/2015	Lumacaftor / Ivacaftor	Fibrosi Cistica in paziente di età pari o superiore a 12 anni per la mutazione F508 del gene CTFR	116
2015	Carfilzomib / Desametasone	Mieloma Multiplo r/r	40
2016	Dinutuximab beta /Apeiron	Neuroblastoma	3
2016	Nusinersen/Biogen	SMA 1	58
2016	Selumetinib/Astra zeneca	Neurofibromatosi NF1	2
2016	Begedina/Adienne	GvHD non responsiva agli steroidi	15
2016	Blinatumumab/Amgen	LLA a cellule B Ph- r/r	15
2016	Midostaurin/Novartis	Mastocitosi sistemica aggressiva	10
2016	Cerliponase alfa/Biomarin	CLN 2	3
2016	Venetoclax/AbbVie Ltd	MM	11
2016	Daratumumab/Janssen Cilag	MM	87
2016	Avelumab/Merck-Serono Europe Limited	Carcinoma a cellule Merkel	15
2016	Pitolisant/Bioprojet Pharma	Narcolessia con o senza cataplessia	20
2016	Carfilzomib-Kyprolis/Amgen	MM	69
2016	Inotuzumab Ozogamicin/Pfizer	LLA r/r	20

**Farmaci destinati al trattamento di malattie rare pur non avendo ricevuto la qualifica di farmaco orfano richiesti ai sensi del D.M. 8/5/2003 Anni 2012-2016<sup>165</sup>**

Periodo	Medicinali forniti ai sensi del DM 8/5/2003	Indicazione Terapeutica	Numero di pazienti trattati in Italia
2012	Collagenasi di Clostridium Histolyticum	Trattamento della contrattura di Dupuytren in pazienti adulti con corda palpabile	30
2013-2014	Regorafenib	GIST in progressione dopo imatinib e Sunitinib	100
2015	Ceritinib	Tumore Polmonare NSCLC avanzato-metastatico in progressione dopo Crizotinib, ALK+	n.i.
2015/2016	Nintedanib In associazione a Docetaxel	Tumore Polmonare NSCLC in progressione metastatica	30
2016	NAL IRI/Baxalta	Adk metastatico del pancreas	54
2016	Ceritinib/Novartis	NSCLC ALK+ In progressione dopo Crizotinib	87
2016	Nivolumab/BMS	LH r/r	93

<sup>165</sup> Fonte: AIFA



### 3.5 Servizi socio-sanitari, sociali e del lavoro

Nell'ambito dell'EUCERD Joint Action uno dei workpackage è stato espressamente dedicato all'approfondimento del tema dei servizi sociali specializzati per le malattie rare. I risultati di questa azione sono stati presentati nel 2015 al gruppo di esperti sulle malattie rare della Commissione Europea (CEGRD) che ad aprile 2016 ha adottato le "Raccomandazioni per sostenere l'integrazione delle malattie rare nelle politiche e nei servizi sociali". Queste raccomandazioni hanno lo scopo di guidare gli Stati membri dell'UE e la Commissione Europea stessa su questioni attinenti l'organizzazione delle cure per le persone che vivono con una malattia rara, all'interno dei sistemi sanitari nazionali e dei sistemi di assistenza sociale. Le raccomandazioni sottolineano diverse misure che facilitano l'erogazione di prestazioni sanitarie multidisciplinari, continue e centrate sul paziente. Uno strumento ulteriore a disposizione delle persone con malattia rara e dei loro rappresentanti associativi per promuovere una migliore assistenza sociale ai malati rari e l'inserimento nei piani nazionali per le malattie rare di misure relative alle politiche sociali.

Le difficoltà esistenti sul versante dell'assistenza sociale e socio-sanitaria a livello territoriale sono state rese ben evidenti dall'iniziativa promossa nel 2012/2013 dalla Regione Lombardia "Malattie rare: rilevazione dei bisogni assistenziali e definizione di misure a sostegno", realizzata da Éupolis Lombardia-Istituto superiore per la ricerca, la statistica e la formazione con la collaborazione di Sinodè. L'indagine, oltre a confermare che la presenza di una malattia rara è da considerarsi come un potenziale fattore di rischio di esclusione sociale del nucleo familiare, ha ribadito come uno degli aspetti più problematici sia relativo proprio all'assistenza territoriale per la persona con malattia rara<sup>166</sup>.

L'analisi successivamente realizzata da UNIAMO F.I.M.R. onlus nell'ambito del progetto "Carosello" (giugno 2014/maggio 2015), ha evidenziato come, fatta eccezione per la SLA e malattie affini che sono state oggetto di uno specifico provvedimento norma-

tivo valido per tutte le regioni (cfr. Accordo n. 56 Conferenza Unificata del 25 maggio 2011 concernente "presa in carico globale delle persone con malattie neuromuscolari e malattie analoghe dal punto di vista assistenziale") e qualche altra situazione a macchia di leopardo sul territorio, non ci sono, generalmente, specifici servizi socio-sanitari e sociali dedicati alle persone con malattia rara. In ragione dei bisogni assistenziali che esprimono, le persone con malattia rara vengono, infatti, indirizzate al più generale sistema dei servizi per le persone con disabilità, in maniera analoga a quanto avviene nella generalità dei Paesi Europei. Sul grado di fruizione di queste opportunità da parte delle persone con malattia rara non ci sono però assolutamente dati disponibili dai flussi informativi esistenti e questo limita la possibilità di fare considerazioni più approfondite.

È comunque interessante in questa sede fare un breve cenno ad alcuni importanti e lungamente attesi provvedimenti normativi che nell'ultimo periodo hanno finalmente visto la luce e che, adottati i relativi provvedimenti attuativi, possono interessare da vicino la vita delle persone con disabilità e, conseguentemente, anche di molte persone con malattia rara. Ci riferiamo, in particolar modo, all'approvazione del Decreto Legislativo n. 151 del 14 settembre 2015 che ha di fatto riformato la Legge n. 68/1999 attraverso l'aggiornamento di norme ormai datate e l'adeguamento dei servizi di mediazione e di supporto all'inclusione lavorativa. Il provvedimento intende evitare le elusioni e favorire l'ingresso e la permanenza al lavoro della persona con disabilità; potenziare il ruolo di mediazione dei servizi per l'impiego; garantire una più forte attenzione alle disabilità con maggiori compromissioni funzionali, in particolare di natura intellettuale e psichica e, infine, prevedere un rafforzamento degli incentivi alle aziende alle quali viene chiesto di individuare al proprio interno un responsabile dei processi di inserimento lavorativo delle persone con disabilità. Un insieme di strumenti per concorrere alla tutela delle persone con più gravi disabilità ancora troppo spesso discriminate nell'inclusione lavorativa. Su questo fronte va segnalata anche l'iniziativa legislativa annun-

<sup>166</sup> Éupolis Lombardia- Istituto superiore per la ricerca, la statistica e la formazione "Malattie rare: rilevazione dei bisogni assistenziali e definizione di misure a sostegno", 2013



ciata dall'onorevole Binetti (prima firmataria) in occasione del RDD 2016: ovvero la proposta di legge “Disposizioni per promuovere l'inserimento lavorativo delle persone affette da malattie rare” (C. 3780) che è stata presentata alla Camera in data 27 aprile 2016 e pubblicamente illustrata in occasione della seconda edizione del rapporto “Monitorare”. La proposta riprende e sviluppa uno dei filoni di lavoro individuati dal documento conclusivo dell'indagine conoscitiva sulle malattie rare approvato dalla XII Commissione Affari Sociali della Camera dei deputati (luglio 2015), che dedica un passaggio specifico al tema della transizione all'età adulta raccomandando l'opportunità di *“predisporre a livello regionale e interregionale modelli organizzativi avanzati per complessità tecnico-assistenziale, ma anche per integrazione con i servizi sociali”*. La proposta di legge si pone in particolare l'obiettivo di venire incontro alle persone con malattia rara, offrendo loro la possibilità di un adeguato sostegno nell'inserimento, nell'integrazione e nell'accompagnamento nel mondo del lavoro, all'interno di una più ampia strategia di inclusione sociale. Al riguardo si segnala anche il patto di intesa recentemente sottoscritto fra UNIAMO F.I.M.R. onlus e l'agenzia per il

lavoro UMANA per una collaborazione atta a favorire l'incrocio fra domanda e offerta di lavoro con particolare riguardo a percorsi di accompagnamento della persona con malattia rara nel mondo del lavoro.

Il fatto che le malattie rare siano un fattore di impoverimento delle famiglie (e conseguentemente di esclusione sociale) rende doveroso prestare attenzione affinché le famiglie possano effettivamente accedere al sistema di protezione e tutele sociali che è stato definito negli anni dal legislatore. Per questo motivo, nell'ambito del progetto “Carosello” UNIAMO F.I.M.R. onlus ha realizzato, nel 2015, la “Guida ai diritti esigibili e all'inserimento lavorativo delle persone con malattia rara”, attraverso la quale vengono, innanzitutto, fornite le informazioni relative alle procedure per il riconoscimento dell'invalidità civile, cecità, sordità, handicap e collocamento mirato che rappresentano il preliminare passaggio obbligatorio per il successivo riconoscimento alla persona con disabilità di contributi, esoneri, agevolazioni, autorizzazioni e servizi e della possibilità di accedere ai percorsi protetti di inserimento lavorativo. Nell'ambito del progetto “S.A.I.O. – Servizio di Ascolto, Informazione e



Orientamento sulle malattie rare” di cui si è detto in precedenza (vd. par. 1.2 della Sezione B) è prevista la predisposizione di un nuovo strumento di informazione per le persone con malattia rara. Il lavoro realizzato nell’ambito del progetto “Carosello” ha altresì ribadito la necessità di lavorare per affrontare il problema dell’adeguata valutazione della complessità delle malattie rare in sede di commissione di invalidità, un passaggio spesso vissuto con notevole preoccupazione e senso di frustrazione da parte delle famiglie. Il numero e l’eterogeneità delle patologie rare richiedono chiaramente di appropiare il problema in maniera sistemica, non solo prevedendo una Comunicazione Tecnico Scientifica sulle malattie rare, sull’esempio di quanto avvenuto per l’autismo e la sclerosi multipla ma anche valorizzando le previsioni del Decreto 2 agosto 2007 del Ministro dell’Economia e delle Finanze che definisce l’elenco delle patologie, di cui è prevista la revisione annuale, rispetto alle quali sono escluse visite di controllo sulla permanenza dello stato invalidante. Sempre per quanto riguarda la rivedibilità dello status di invalido, la Legge n. 114/2014 art. 25, comma 6 bis, ha introdotto importanti novità a tutela delle persone: a differenza di quanto accadeva prima, infatti, non saranno più revocati, alla scadenza del certificato, i benefici, le prestazioni e le agevolazioni di qualsiasi natura a vantaggio dell’invalido. Con la nuova disposizione la persona con invalidità mantiene tutte le agevolazioni fino a quando non si conclude la visita di revisione. La nuova norma è particolarmente tutelante se si considera che tra la scadenza del certificato e la conclusione della visita di revisione possono passare diversi mesi. La stessa Legge n. 114/2014 ha introdotto un’altra importante novità a favore della persona con invalidità, stabilendo che il minorenni titolare dell’indennità di accompagnamento non è più tenuto a presentare la domanda all’INPS al compimento della maggiore età. Prima di questa innovazione, infatti, quando la persona compiva 18 anni, non riceveva in automatico alcuna prestazione economica e, per continuare a percepire l’indennità di accompagnamento o altre provvidenze economiche previste per i maggiorenni, doveva presentare domanda all’INPS. Grazie a questa riforma sono attribuite al compimento della maggiore età le prestazioni economiche erogabili agli invalidi maggiorenni, senza ulteriori ac-

certamenti sanitari e senza bisogno di presentare una nuova domanda. Sul tema si ritornerà anche più avanti a proposito dei contenuti della proposta di “Secondo programma biennale di azione per la promozione dei diritti e l’integrazione delle persone con disabilità”.

Nel rapporto 2016 è stato dato ampio risalto alla, allora da poca intervenuta, approvazione della Legge n. 112 del 22 giugno 2016 “Disposizioni in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare”, la legge sul cd. “Dopo di noi” (anche se la dizione più corretta, probabilmente, mettendo la persona con disabilità al centro sarebbe “il nostro domani”). La portata innovativa della Legge n. 112/2016 è presto detta: fra le altre previsioni, per la prima volta si è creato un fondo integrativo per garantire che le persone con disabilità grave non abbiamo quale unica alternativa l’ospedalizzazione o l’istituzionalizzazione al venir meno del supporto genitoriale, ma possano continuare a risiedere, se lo vogliono, nella propria abitazione, anche attraverso un progetto di co-housing, o comunque attraverso soluzioni alloggiative condivise mirate e personalizzate. La legge, inoltre, non parla solo del “dopo”, ma anche del “durante”, prevedendo percorsi di accompagnamento all’uscita dal nucleo familiare di origine, con programmi di sviluppo delle autonomie così come per la eventuale de-istituzionalizzazione. Solo in via residuale, ovvero nelle situazioni di emergenza, è contemplato l’uso delle risorse del fondo per la permanenza temporanea in una struttura extra-familiare. Si afferma anche che gli interventi non rispondono solo ai bisogni abitativi, ma anche a quello di inclusione sociale.

Ad un anno esatto dall’approvazione della legge i passi in avanti ci sono stati anche se ancora non chiaramente visibili, in particolare per quanto riguarda l’effettiva implementazione delle misure di cura e protezione previste dal Fondo per l’assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare istituito con una dotazione di 90 milioni di euro per l’anno 2016, 38,3 milioni di euro per l’anno 2017 e in 56,1 milioni di euro annui a decorrere dal 2018. Proviamo a ripercorrere le tappe di questo percorso. La Legge n. 112/2016 è stata pubblicata in Gazzetta Ufficiale il 24 giugno 2016 ed è entrata in vigore dal giorno suc-

cessivo. Il 10 novembre 2016 Stato e Regioni in sede di Conferenza Unificata hanno sancito l'intesa sullo schema di decreto del Ministro del lavoro e delle politiche sociali, di concerto con il Ministro della salute e il Ministro dell'economia e delle finanze, che ha due obiettivi: *"individua i requisiti per l'accesso alle misure di assistenza, cura e protezione a carico del fondo per l'assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare"* e definisce la *"ripartizione alle Regioni delle risorse per l'anno 2016 ai sensi dell'articolo 3, comma 2, della legge n. 112/2016"* (vd. box di approfondimento).

Il decreto attuativo è stato firmato il 23 novembre 2016, entro i sei mesi previsti dalla legge per il completamento del suo iter ma è stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale solo il 23 febbraio 2017, tre mesi dopo. Con il decreto si è affermata una visione innovativa delle politiche per le persone con disabilità, in cui al centro degli interventi vi siano i reali bisogni che la persona esprime, rendendola partecipe di una progettazione personalizzata e integrata, a seguito di una adeguata valutazione multidimensionale. Il progetto è calibrato sugli specifici sostegni di cui la persona necessita, secondo una logica di "budget di progetto" sulla base delle risorse disponibili, e tiene conto di principi fondamentali, quali il rispetto della libertà di scelta e della possibilità di autodeterminarsi della persona con disabilità.

Entro fine febbraio le regioni avrebbero dovuto presentare i piani regionali di attuazione della legge: a fine giugno 2017 al Ministero del lavoro e delle politiche sociali risultano pervenuti gli atti di programmazione di tutte le regioni tranne la Valle d'Aosta, che sta ancora predisponendo la documentazione in ragione della riorganizzazione degli uffici competenti. Il Ministero ha concluso positivamente le istruttorie relative alle programmazioni di 16 regioni (in alcuni casi, infatti, si sono resi necessari delle revisioni dei piani presentati a seguito delle osservazioni formulate dal Ministero) alle quali ha erogato le relative risorse, per un importo totale di 86 milioni e 40mila Euro, pari al 95,6% delle risorse complessivamente stanziati per l'anno 2016.

Ora spetta alle Regioni emettere le deliberazioni delle Giunte regionali e pubblicare i bandi per l'utilizzo delle risorse assegnate. Nel frattempo, pare essere già

pronto il decreto di riparto per l'anno 2017 delle risorse del Fondo (38,3 milioni di euro) sul quale ci dovrebbe già essere anche l'intesa della Conferenza Unificata: attualmente il decreto sarebbe alla firma dei ministeri concertanti.

Per meglio conoscere la portata innovativa delle previsioni contenute nella Legge n. 112/2016 e soprattutto nel decreto attuativo che cambiano completamente rispetto al passato l'approccio sui percorsi di autonomia delle persone con disabilità, UNIAMO F.I.M.R. onlus ha elaborato il progetto "SOCIAL RARE" un percorso di informazione e formazione sulla nuova normativa, replicato in più sedi su tutto il territorio nazionale (vd. box di approfondimento). L'iniziativa sarà anche l'occasione per approfondire tutte gli sgravi e le agevolazioni fiscali previste dall'articolo 6 della Legge n. 112/2016 che l'Agenzia delle Entrate ha recentemente chiarito essere direttamente operative e non necessitare di un ulteriore decreto attuativo. Al riguardo si segnala l'interessante iniziativa del Consiglio Nazionale del Notariato che, in collaborazione con diverse associazioni dei consumatori, ha realizzato una guida informativa sul tema (vd. box di approfondimento).

È importante, inoltre, sottolineare come la Legge n.112/2016 preveda espressamente che le attività di programmazione degli interventi previsti dalla norma contemplino il coinvolgimento delle organizzazioni di rappresentanza delle persone con disabilità. Richiamando quanto già riportato nel par. 1.1 della Sezione C), a tal riguardo è doveroso ricordare anche in questo punto il complesso processo di riforma del Terzo Settore, di cui l'associazionismo rappresenta una componente fondamentale, che è stato avviato con l'approvazione, della Legge n. 106 del 6 giugno 2016, "Delega al Governo per la riforma del Terzo Settore, dell'impresa sociale e per la disciplina del servizio civile universale" dopo un lungo percorso di confronto e dialogo con le parti sociali e a livello parlamentare originato dal lancio delle linee guida di riforma nel 2014. A fine giugno 2017 risultavano approvati cinque decreti attuativi della riforma: Servizio civile universale, Fondazione Italia Sociale, Codice del Terzo Settore, Impresa Sociale e Cinque per mille.

Da ricordare, infine, in questo ambito anche l'elaborazione della proposta di "Secondo programma bien-



nale di azione per la promozione dei diritti e l'integrazione delle persone con disabilità", da parte dell'Osservatorio Nazionale sulla condizione delle persone con disabilità (e approvato in data definitiva il 18 ottobre 2016) sul quale è stata incentrata anche la V Conferenza nazionale sulle politiche per la disabilità, svoltasi a Firenze il 16 e 17 settembre 2016. La novità più rilevante contenuta nella proposta è la revisione strutturale dell'attuale sistema di certificazione della condizione di disabilità, descritto come "obsoleto, complesso, generatore di possibili disuguaglianze, in ogni caso lontano dallo spirito e dalla lettera della Convenzione ONU<sup>167</sup>". La linea d'azione I della proposta chiede una legge delega che affronti la tematica in modo globale, superi le norme sull'invalidità civile e la condizione di handicap e ponga le basi per una sinergia tra le responsabilità di riconoscimento della disabilità (che resterebbero a livello nazionale) e l'azione valutativa specifica delle Regioni: a queste ultime e alle loro articolazioni operative sarebbe con maggior chiarezza affidato il ruolo di accompagnare le persone con disabilità nello sviluppo e articolazione di un "progetto personalizzato" di intervento, con la ricomposizione di tutti i sostegni necessari all'inclusione sociale e all'esercizio dei diritti (in linea con quanto previsto anche dalla Legge n. 112/2016 di cui sopra). Da ricordare anche quanto previsto alla linea 2, sulla vita indipendente e l'inclusione nella società, che esplicita l'obiettivo di "accelerare processi di deistituzionalizzazione e di contrasto alla segregazione e all'isolamento delle persone con disabilità", con la proposta di "assumere a riferimento per le future convenzioni o accreditamenti istituzionali di strutture la Norma UNI 11010/2016 "Servizi socio sanitari e sociali - Servizi per l'abitare e servizi per l'inclusione sociale delle persone con disabilità (PcD) - Requisiti del servizio"

#### *Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2012-2016*

- Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD), "Raccomandazioni per sostenere l'integrazione delle malattie rare nelle politiche e nei servizi sociali", Aprile 2016

#### *Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2016*

- Linee guida INPS per l'accertamento degli stati invalidanti, Luglio 2012
- INPS Comunicazione Tecnico Scientifica per l'accertamento degli stati invalidanti correlati alla sclerosi multipla, 16 gennaio 2013
- INPS Commissione Medica Superiore "Autismo: linee guida medico-legali", 23 giugno 2014
- Legge n. 114 del 11 agosto 2014 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 24 giugno 2014, n. 90 Misure urgenti per la semplificazione e la trasparenza amministrativa e per l'efficienza degli uffici giudiziari"
- INPS, Coordinamento Generale Medico Legale, "Comunicazione Tecnico Scientifica Autismo", 2 marzo 2015
- Decreto Legislativo n. 151 del 14 settembre 2015, recante "Disposizioni di razionalizzazione e semplificazione delle procedure e degli adempimenti a carico di cittadini e imprese e altre disposizioni in materia di rapporto di lavoro e pari opportunità, in attuazione della legge 10 dicembre 2014, n. 183"
- Legge 6 giugno 2016, n. 106 "Delega al Governo per la riforma del Terzo Settore, dell'impresa sociale e per la disciplina del servizio civile universale"
- Legge n. 112 del 22 giugno 2016 "Disposizioni in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare"
- Decreto del Ministero del Lavoro del 23 novembre 2016 "Requisiti per l'accesso alle misure di assistenza, cura e protezione a carico del Fondo per l'assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare, nonché ripartizione alle Regioni delle risorse per l'anno 2016"

<sup>167</sup> Il riferimento è ovviamente alla Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità (2006)

## Approfondimento

**La distribuzione del Fondo per l'assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare (Legge n. 112/2016) - Annualità 2016**

Regioni	Quota di Popolazione nella classe d'età 18-64 anni	Risorse (€)
Abruzzo	2,2%	1.980.000
Basilicata	1,0%	900.000
Calabria	3,4%	3.060.000
Campania	10,1%	9.090.000
Emilia Romagna	7,3%	6.570.000
Friuli Venezia Giulia	2,0%	1.800.000
Lazio	10,1%	9.090.000
Liguria	2,5%	2.250.000
Lombardia	16,7%	15.030.000
Marche	2,6%	2.340.000
Molise	0,5%	450.000
Piemonte	7,2%	6.480.000
Puglia	6,9%	6.210.000
Sardegna	2,9%	2.610.000
Sicilia	8,6%	7.740.000
Toscana	6,1%	5.490.000
Umbria	1,5%	1.350.000
Valle d'Aosta	0,2%	180.000
Veneto	8,2%	7.380.000
Totale	100,0%	90.000.000

**La guida “Dopo di noi, amministratore di sostegno, gli strumenti per sostenere le fragilità sociali” promossa dal Consiglio Nazionale del Notariato.**

Accanto all'ambito abitativo, la Legge n. 112/2016 ha disposto diverse altre agevolazioni di natura fiscale per contribuire a consentire la piena realizzazione di un “progetto di vita” adeguato a soddisfare le necessità e bisogni della persona con disabilità grave.

La legge prevede esenzioni ed agevolazioni tributarie per la costituzione di trust, di vincoli di destinazione e di fondi speciali composti di beni sottoposti a vincolo di destinazione in favore dei disabili, quali:

- la cancellazione dell'imposta di successione e donazione per i genitori, ad esempio per la casa di proprietà;





- la riduzione di aliquote e franchigie e le esenzioni per l'imposta municipale sugli immobili; l'innalzamento dei parametri sulla deducibilità per le erogazioni liberali e le donazioni;
- la detraibilità delle spese per le polizze assicurative, con l'incremento da 530 a 750 euro della detraibilità dei premi per le assicurazioni sul rischio morte;
- agevolazioni tributarie per trasferimenti di beni e di diritti per causa di morte, per donazione o a titolo gratuito nel caso di istituzione di trust in favore di persone con disabilità grave. Per beneficiarne, il trust deve perseguire come finalità esclusiva l'inclusione sociale, la cura e l'assistenza della persona disabile in cui favore è istituito.

Il Consiglio Nazionale del Notariato con tredici associazioni dei consumatori (Adiconsum, Adoc, Adu-sbef, Altroconsumo, Assoutenti, Casa del Consumatore, Cittadinanzattiva, Confconsumatori, Feder-consumatori, Lega Consumatori, Movimento Consumatori, Movimento Difesa del Cittadino, Unione Nazionale Consumatori) ha messo a punto una guida per spiegare tutti gli strumenti giuridici predisposti dal legislatore, a partire dalla legge sul "Dopo di noi" (Legge n. 112/2016) ma non solo. Si tratta della <sup>14</sup> Guida per il Cittadino, dedicata appunto a "Dopo di noi, amministratore di sostegno, gli strumenti per sostenere le fragilità sociali" edita a maggio 2017. La guida può essere scaricata gratuitamente dal sito del notariato ([www.notariato.it](http://www.notariato.it)), dal sito delle associazioni dei consumatori e dal sito delle associazioni per la tutela e i diritti delle persone con disabilità.





Attraverso l'iniziativa "SOCIAL RARE", co-finanziata dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, Legge 383/2000, UNIAMO F.I.M.R. Onlus intende realizzare un percorso di formazione, replicato in più sedi su tutto il territorio nazionale, rivolto ai referenti associativi delle persone con malattia rara e aperto a tutte le persone con malattia rara e loro familiari associati, che, muovendo da una migliorata conoscenza del sistema di tutele assistenziali oggi esistenti per le persone con malattia rara in ambito sociale, aiuti ad esplorare i contenuti delle nuove prospettive offerte dall'approvazione avvenuta in data 22 giugno 2016 della Legge n. 112 "Disposizioni in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare" con particolare riferimento alle nuove forme dell'abitare sociale. Un importante traguardo, al cui raggiungimento UNIAMO ha fattivamente concorso intervenendo in audizione alla Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati e vedendo di fatto buona parte delle proprie proposte riprese nel testo finale del provvedimento approvato. La Legge n. 112/2016 prevede l'istituzione presso il Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del Fondo per l'assistenza alle persone con disabilità grave e disabili prive del sostegno familiare con una dotazione di 90 milioni di euro per l'anno 2016, 38,3 milioni di euro per l'anno 2017 e in 56,1 milioni di euro annui a decorrere dal 2018. La legge inoltre prevede esenzioni ed agevolazioni tributarie per la costituzione di trust, di vincoli di destinazione e di fondi speciali composti di beni sottoposti a vincolo di destinazione in favore dei disabili e stabilisce un aumento della detraibilità delle spese per le polizze assicurative, con l'incremento da 530 a 750 euro della detraibilità dei premi per le assicurazioni sul rischio morte. UNIAMO F.I.M.R. Onlus intende quindi realizzare un'azione formativa sulle prospettive aperte da questa nuova normativa in favore delle persone con disabilità grave nella cui condizione ricadono molte persone con malattia rara. L'iniziativa è in piena linea con le previsioni del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 che in merito alla Associazioni al par. 3.5 parla esplicitamente di "incentivare la costruzione di un rapporto collaborativo finalizzato ad una partecipazione dei pazienti ai processi decisionali, incoraggiando la loro informazione e formazione" e potrà sicuramente aiutare a portare anche la dimensione sociale all'interno del nuovo Piano Nazionale Malattie Rare. L'azione proposta è anche attuativa del vigente "Programma di azione biennale per la promozione dei diritti e l'integrazione delle persone con disabilità" con riferimento alle linee di intervento 1 "Revisione del sistema di accesso, riconoscimento/certificazione della condizione di disabilità e modello di intervento del sistema socio-sanitario" e, soprattutto, per la parte relativa all'abitare sociale, 3 "Politiche, servizi e modelli organizzativi per la vita indipendente e l'inclusione nella società" che auspica il generale processo di deistituzionalizzazione da un lato e lo sviluppo di progetti di "abitare in autonomia" che coinvolgono piccoli gruppi di persone dall'altro, indicazione peraltro ripresa anche nella nuova proposta del Secondo Programma di azione biennale. L'iniziativa è ai nastri di partenza e durerà 12 mesi.



# d. Lo stato di implementazione delle azioni previste dal Piano Nazionale 2013-2016

Romano Astolfo e Paola Bragagnolo Sinodè

## I. Il livello nazionale

Il Piano Nazionale Malattie Rare 2013 – 2016, dopo un lungo periodo di gestazione avviato con la distribuzione di una prima bozza nel dicembre 2012, è stato adottato con l'approvazione in sede di Conferenza Stato – Regioni del 16 ottobre 2014 e rappresenta a tutt'oggi il quadro unitario di riferimento per la programmazione nel settore delle malattie rare. Alcune Regioni/Province Autonome (n= 16, + 4 rispetto al

dato della precedente edizione di MonitoRare) hanno successivamente provveduto a recepirlo formalmente attraverso una deliberazione della Giunta Regionale o con Decreto del Presidente della Regione in qualità di commissario *ad acta* per l'attuazione del piano di rientro dei disavanzi del settore sanitario (es. Calabria e Molise).

Come noto, l'obiettivo principale del PNMR "è lo sviluppo di una strategia integrata, globale e di medio periodo per l'Italia sulle MR, centrata sui bisogni assistenziali della persona e della sua famiglia e definita con il coinvolgimento di tutti i portatori di interesse, tenuto conto delle esperienze già maturate e nel quadro delle indicazioni europee". Prima di passare a considerare puntualmente lo stato di implementazione delle singole azioni previste dal Piano Nazionale 2013-2016, può essere utile provare a verificare lo stato di avanzamento complessivo del PNMR a livello nazionale, tramite i criteri di monitoraggio che sono stati previsti dal piano stesso per le diverse aree di intervento (vd. Figura 2). Fermo restando il problema, già evidenziato nella precedente edizione di MonitoRare, della mancata sistematica definizione dei risultati attesi dal PNMR, da un lato, e della mancata traduzione operativa di alcuni dei criteri di monitoraggio previsti in indicatori, dall'altro, si possono comunque osservare alcuni positivi passi in avanti rispetto all'analoga fotografia realizzata nel 2016. Ci riferiamo in particolare ai contenuti del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 18 marzo 2017, che, fra le altre cose, innova i nomen-

Regione	Recepimento	Data recepimento
Abruzzo	SI	03-05-2017
Basilicata	SI	30-11-2016
Calabria	SI	13-07-2016
Campania	SI	18-05-2016
Emilia-Romagna	SI	23-05-2016
Friuli Venezia Giulia	NO	
Lazio	SI	06-08-2015
Liguria	SI	08-05-2015
Lombardia	SI	23-12-2014
Marche	SI	01-08-2016
Molise	SI	30-12-2015
P.A. Trento	NO	
P.A. Bolzano	SI	06-10-2015
Piemonte	NO	
Puglia	SI	10-02-2015
Sardegna	NO	
Sicilia	SI	03-09-2015
Toscana	SI	25-05-2015
Umbria	SI	29-12-2015
Valle D'aosta	NO	
Veneto	SI	14-05-2015

Tabella 1. Il recepimento del PNMR 2013-2016 da parte delle Regioni



clatori dell'assistenza protesica (art. 17), dispone l'inserimento nei LEA dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie (art. 38 comma 2) e prevede l'aggiornamento dell'elenco delle malattie rare (art. 52 e allegato 7). Sul versante degli screening, va ricordato che l'anno 2016 ha segnato dei decisi passi in avanti con l'approvazione, prima, della Legge n. 167 del 19 agosto 2016 *“Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie”* (di cui mancano però ancora alcuni provvedimenti attuativi) e, successivamente, con l'adozione del Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016 *“Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie”* per la necessità di dare al contempo piena attuazione alle previsioni di cui all'art. 1 co. 229 della legge 147/2013. Rispetto alle altre aree di intervento il quadro rimane sostanzialmente stabile rispetto all'anno scorso: indicazioni positive si possono trarre sia rispetto al tema dell'accessibilità al farmaco e per l'area dell'informazione relativamente all'esistenza di help-line istituzionali di riferimento per le malattie rare in ambito nazionale, dove è presente il CNMR –ISS con il Telefono Verde Malattie Rare a cui si affiancano le numerose help-line promosse attraverso i Centri di Coordinamento Regionale delle Malattie Rare in ottemperanza a quanto previsto dell'Accordo Conferenza Stato Regioni del 10 maggio 2007.

Non mancano ovviamente anche alcuni aspetti negativi, in particolare, la mancata istituzione del Comitato Nazionale con il coinvolgimento di tutti gli *stakeholder* di settore. Anche l'area di intervento relativa al "Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio" e quella collegata relativa alla "Nomenclatura e codifica" delle malattie rare nei flussi e sistemi informativi presentano luci ed ombre: se da un lato, infatti, l'Orpha code è implementato e ormai correntemente utilizzato da diversi Registri Regionali delle Malattie Rare (n=7), dall'altro lato in alcuni territori non sono ancora note le informazioni sulla copertura delle rilevazioni regionali né sulla completezza, qualità e affidabilità dell'elaborazione dei dati del RNMR in relazione al panel di indicatori concordato con le Regioni e le P.P.A.A e il Ministero della Salute.

Si tratta di un quadro chiaramente parziale, non solo

per i limiti sopra esplicitati (mancata sistematica traduzione degli obiettivi del PNMR in risultati attesi, da un lato, e mancata operazionalizzazione di alcuni dei criteri di monitoraggio previsti in indicatori), ma anche perché i criteri di monitoraggio non coprono l'intero ambito oggetto di intervento del PNMR. Basti qui citare un esempio relativo all'accessibilità dei farmaci: il Piano, infatti definisce come propri obiettivi *“la riduzione dei tempi d'attesa per la disponibilità e l'effettivo utilizzo dei farmaci destinati alla cura delle patologie rare”* ma nei criteri/negli indicatori proposti non si trovano riferimenti alla variabile *“tempo”* che spesso condiziona l'accesso alla terapia farmacologica. Il tempo che decorre dall'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) sancita da AIFA alla effettiva erogazione del farmaco a livello locale, è molto diverso tra regione e regione e può arrivare anche a una differenza di diversi mesi. Un aspetto sul quale sarebbe molto interessante sviluppare un approfondimento per garantire equità di accesso alla cura su tutto il territorio nazionale. Si tratta solo di un banale esempio sui possibili margini di miglioramento dell'impianto di monitoraggio e valutazione del PNMR al quale ci auguriamo che anche i contenuti di MonitoRare possano dare un ulteriore utile contributo per una più completa, chiara ed univoca definizione dei criteri utilizzati per il monitoraggio e la valutazione del Piano e una puntuale definizione degli indicatori (che tenga in considerazione anche alcuni degli indicatori chiave di EU-CERD) rispetto ai quali è, inoltre, fondamentale garantire l'accessibilità delle informazioni necessarie al loro calcolo.

Tabella 2. Gli indicatori di monitoraggio previsti dal PNMR 2013-2016

Area di intervento del PNMR	Criterio/Indicatore di monitoraggio	Valore dell'indicatore al 31.12.2015	Valore dell'indicatore al 31.12.2016
3.1 Rete	Il funzionamento della rete in relazione a copertura e capacità di attrazione dei Presidi per la diagnosi di malattie o gruppi di malattie	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni <sup>168</sup>	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni
3.1 Rete	La disponibilità di collegamenti funzionali delle strutture/presidi tra loro e con le altre strutture e servizi coinvolti nella presa in carico dei pazienti	Informazione non disponibile a livello nazionale	Informazione non disponibile a livello nazionale
3.2 Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio: Registro Nazionale Malattie Rare, Registri regionali, interregionali e flusso informativo	Copertura delle rilevazioni regionali e interregionali e della completezza e qualità dei dati inviati al RNMR	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni
3.3 Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio: Registro Nazionale Malattie Rare, Registri regionali, interregionali e flusso informativo	Completezza, qualità e affidabilità dell'elaborazione dei dati del RNMR in relazione al panel di indicatori concordato con le Regioni e le P.P.A.A e il Ministero della Salute	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni
3.3 Nomenclatura e codifica	Sperimentazione dell'utilizzo dell'Orpha code in alcuni flussi informativi sanitari correnti e in alcune aeree regionali o di Provincia autonoma	Orpha code utilizzato in 6 Regioni/Province Autonome	Orpha code utilizzato in 7 Regioni/Province Autonome
3.4 Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale	Aggiornamento dell'elenco MR allegato al. dm n. 279/2001	Schema di DPCM approvato dalla Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome (7 luglio 2016). In attesa approvazione MEF	DPCM approvato in data 12 gennaio 2017
3.4 Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale	Aggiornamento dei LEA con particolare riguardo ai bisogni assistenziali dei malati rari	Schema di DPCM approvato dalla Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome (7 luglio 2016). In attesa approvazione MEF	DPCM approvato in data 12 gennaio 2017
3.5 Associazioni/ Empowerment	Partecipazione formale dei rappresentanti delle associazioni dei malati in attività di programmazione nazionale e regionale in materia di MR	Non prevista a livello nazionale. Rappresentanti associativi delle persone con malattia rara presenti in 14 organismi di partecipazione a livello regionale	Non prevista a livello nazionale. Rappresentanti associativi delle persone con malattia rara presenti in 14 organismi di partecipazione a livello regionale
3.6. Ricerca	Numero di nuovi progetti di ricerca sulle malattie rare finanziati da Ministero e Regioni, AIFA, ISS, Agenas	167 sperimentazioni cliniche sulle malattie rare (dato AIFA)	160 sperimentazioni cliniche sulle malattie rare (dato AIFA)
3.6. Ricerca	Adozione di modalità di collaborazione con ANVUR per le informazioni relative allo specifico ambito delle MR	Informazione non disponibile	Informazione non disponibile
3.7. Formazione	Numero dei corsi ECM, inclusi i corsi accreditati a livello europeo, dedicati alle malattie rare (da attività ECM)	40 (parole chiave: malattia/e rara/e)	42 (parole chiave: malattia/e rara/e)

<sup>168</sup> Alcune regioni da anni procedono ad una valutazione periodica dei presidi della rete regionale delle malattie rare utilizzando dati oggettivi di attività come quelli forniti dal RRMR e anche da altri flussi informativi sanitari. Il processo di individuazione dei centri da candidare per gli ERN ha stimolato ad un processo simile anche in altre regioni.



segue **Tabella 2. Gli indicatori di monitoraggio previsti dal PNMR 2013-2016**

Area di intervento del PNMR	Criterio/Indicatore di monitoraggio	Valore dell'indicatore al 31.12.2015	Valore dell'indicatore al 31.12.2016
3.8 Informazione	Numero di help line istituzionali esistenti in ambito nazionale	1 nazionale (TVMR) 15 dei Centri di Coordinamento regionali MR	1 nazionale (TVMR) 15 dei Centri di Coordinamento regionali MR
3.9 Prevenzione	Aumento delle diagnosi alla nascita di malattie per le quali sia disponibile il trattamento, da selezionare in base al codice ICD9-CM univoco e rilevabile dai flussi SDO	Informazione non disponibile	Informazione non disponibile
3.10 Farmaci	Numero dei farmaci orfani autorizzati in ambito europeo disponibili nel territorio nazionale	66 (su 87)	87
3.10 Farmaci	Numero dei farmaci introdotti nell'elenco allegato alla Legge n. 648/1996	27	27
3.11 Sostenibilità economica	Non previsto	-	

## 2. Il livello regionale

Rispetto alle singole azioni previste per ciascuna delle aree di intervento del PNMR 2013-2016, grazie alla preziosa, puntuale e tempestiva collaborazione dei Centri di coordinamento regionale per le malattie rare<sup>169</sup>, si è operato un approfondimento per verificarne lo stato di implementazione. Prima di addentrarci nella lettura dei risultati è doveroso ricordare che il PNMR 2013-2016 è uno strumento di programmazione “senza portafoglio”<sup>170</sup>: il compito che attendeva le istituzioni coinvolte nell’attuazione del PNMR era quindi improbo in partenza. Difficile ipotizzare, infatti, di riuscire ad attivare processi di trasformazione della portata di quelli contenuti nel PNMR in una logica iso-risorse. Tale obiettivo è chiaramente ancora più arduo per le Regioni in Piano di rientro, in quanto i risparmi eventualmente conseguiti sul fronte della spesa sanitaria non possono essere allocati a sostegno degli interventi extra LEA.

Le pagine che seguono, illustrano le azioni realizzate

nelle diverse Regioni dalla data di adozione del PNMR 2013-2016 in sede di Conferenza Stato – Regioni (16.10.2014) al 31.12.2016<sup>171</sup>. Le azioni sono presentate distintamente secondo le aree di obiettivo del PNMR<sup>172</sup>. Lo stato di attuazione delle azioni è stato distinto secondo i seguenti quattro progressivi livelli:

1. non ancora affrontata, nel caso in cui l’azione in questione non sia ancora stata inserita fra i temi in discussione a livello regionale;
2. in fase di discussione, nel caso in cui l’azione in questione sia entrata nell’agenda dei temi da affrontare ma non abbia ancora esitato in un provvedimento formale né sia già stata implementata;
3. approvata/in fase di avvio, nel caso in cui l’azione in questione sia stato oggetto di un provvedimento formale di approvazione e/o sia in fase di avvio dell’implementazione;
4. realizzata/in corso, nel caso in cui l’azione in questione sia già stata realizzata o sia attualmente in corso di implementazione.

Per facilitare il confronto con la situazione “fotogra-

<sup>169</sup> Al Centri di coordinamento regionale per le malattie rare è stata inviata una scheda di rilevazione per monitorare lo stato di attuazione delle azioni di competenza previste dal PNMR 2013-2016 alla quale hanno risposto tutte le Regioni ad eccezione di Calabria e Molise (per quest’ultima regioni vengono presentati i dati inseriti nella precedente edizione di MonitoRare).

<sup>170</sup> Come recita, infatti, il par. 3.11 “Sostenibilità economica” del PNMR 2013-2016: “il presente Piano non è supportato dallo stanziamento di specifiche risorse, sia in considerazione delle modalità ordinarie del finanziamento del SSN, sia a causa della difficile e ancora attuale contingenza economica”.

<sup>171</sup> Si ricorda che molti/e degli obiettivi/delle azioni del PNMR sono in parte già stati/e puntualmente descritti/e nei paragrafi precedenti del Rapporto ai quali si rimanda per una trattazione più esaustiva.

<sup>172</sup> L’area di intervento relativa alla ricerca (Par. 3.6 del PNMR 2013-2016) non è stata oggetto di analisi.

fata” nella precedente edizione di *MonitoRare* (aggiornata al 31.12.2015), le modifiche eventualmente intervenute a livello regionale sono evidenziate con un asterisco nel caso vi sia stato un avanzamento di livello<sup>173</sup>. Una prima, semplice, ispezione grafica delle tabelle ritorna un quadro di sostanziale stabilità delle situazioni regionali dentro al quale si innestano diversi avanzamenti nello stato di attuazione delle singole azioni previste dal PNMR, ancorchè vada altresì evidenziato che la data considerata – 31.12.2016 – avrebbe dovuto rappresentare anche il termine temporale di riferimento per la chiusura del PNMR, entro il quale avrebbero, quindi, dovuto concretizzarsi tutte le previsioni del Piano.

Per quanto attiene l’area di intervento relativa alla **“Rete”** (3.1)<sup>174</sup>, si possono notare dei progressivi avanzamenti nello stato di attuazione delle singole azioni previste dal PNMR: in particolare si rileva una maggiore attenzione allo sviluppo di programmi assistenziali in grado di garantire la transizione dall’età pediatrica all’età adulta (ancorchè si tratti a volte di prassi non ancora formalizzate come esplicitato dalla Liguria). Tale transizione può essere chiaramente facilitata dalla condivisione del sistema informativo basato su una posizione unica del paziente. Il versante più critico nell’implementazione delle azioni previste per quest’area di intervento si conferma essere quello relativo all’adozione di nuovi strumenti amministrativi per riconoscere e garantire l’adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza da parte dei presidi/centri di riferimento, peraltro già oggetto dell’Accordo n. 4 Conferenza Stato Regioni del 22 gennaio 2015.

Rispetto all’area di intervento **“Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio: Registro Nazionale Malattie Rare, Registri regionali, interregionali e flusso informativo”** (3.2), non vi sono particolari cambiamenti rispetto al quadro del 2015 nelle situazioni delle singole regioni. Come già argomentato sopra, non vi sono ancora informazioni ufficiali disponibili in maniera sistematica, ma, dai dati de-

sumibili dai rapporti pubblicati da alcune Regioni e dal CNMR dell’ISS si può osservare come i registri regionali o interregionali delle MR ed il RNMR conseguentemente stiano migliorando la copertura della raccolta dei dati epidemiologici<sup>175</sup>.

Per quanto riguarda l’area di intervento relativa alla **“Nomenclatura e codifica”** (3.3) delle malattie rare si deve registrare un allungamento dei tempi inizialmente previsti per l’azione internazionale di unificazione e standardizzazione della codifica delle malattie rare. Segnali positivi sono, invece, rappresentati dall’utilizzo dell’Orpha code nel RRMR che comincia ad essere abbastanza diffusa, grazie anche al contributo dell’area vasta che usa il sistema veneto come infrastruttura del RRMR, ma anche di altre Regioni come la Lombardia (dal 2014). Il Centro di coordinamento regionale per le malattie rare del Veneto sta partecipando al work-package 5 della *joint action* europea sulle malattie rare coordinata da Orphanet-Inserm (“RD Action”), finalizzato a promuovere l’utilizzo dei codici Orpha nei sistemi informativi sanitari correnti (es. SDO) che rimane ancora poco praticato, al fine di migliorare la tracciabilità delle persone con malattia rara nei sistemi sanitari, in modo da valutare l’impatto delle MR sulla salute della popolazione e sui sistemi sanitari. Nell’ambito di tale iniziativa, è stato recentemente prodotto il documento *“Standard procedure and guide for the coding with Orphacodes”*, consultabile al sito [www.rd-action.eu](http://www.rd-action.eu). La Regione Veneto guida le azioni di *testing field* delle risorse sviluppate nell’ambito del work-package 5 dell’azione nell’anno 2017-2018.

Per quanto riguarda l’area di intervento relativa al **“Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale”** (3.4), si registra un progressivo avanzamento delle azioni previste a livello territoriale la cui cartina di tornasole è l’incremento del numero complessivo di PDTA approvati dalle Regioni (vd. Sezione C) par. 3.4), pur con le evidenti diversità dei modelli di riferimento (in termini di contenuti e di logica per singola patologia vs. gruppi di patologie). Da segnalare positivamente

<sup>173</sup> Non è possibile operare tale confronto per la Regione Liguria e per la Provincia Autonoma di Bolzano in quanto, in ragione dei tempi molto stretti, non hanno potuto collaborare alla precedente rilevazione.

<sup>174</sup> La numerazione fa riferimento al relativo paragrafo degli obiettivi del PNMR 2013-2016.

<sup>175</sup> I dati del RNMR del CNMR-ISS, ad esempio, indicano un aumento dei casi censiti dai 12.749 al 30.06.2012 ai 198.445 al 31.12.2014



anche la maggiore attenzione verso gli interventi di sostegno alla famiglia e/o al caregiver che si prendono cura di persone con malattia rara ad elevata intensità assistenziale, ancorchè generalmente in programmi di intervento rivolti più genericamente alle persone con disabilità e/o non auto-sufficienti. Da segnalare comunque anche interventi specifici come quello approvato dalla Regione Umbria nel 2017 con la DGR n.454 del 21/4/2017 avente ad oggetto la sperimentazione temporanea di interventi di assistenza indiretta per favorire la permanenza a domicilio di persone con gravissime patologie invalidanti associate a malattia rara.

Fra gli aspetti che permangono ancora più critici, con peraltro un accentuato gradiente nord-sud, si segnalano la mancata regolamentazione della somministrazione di terapie farmacologiche e non in ambito scolastico<sup>176</sup> e l'assenza di programmi di sollievo presso strutture di degenza competenti non ospedaliere per le persone con malattia rara, aspetto sul quale ci si attende che la Legge n. 112/2016 (cd. "dopo do noi") possa portare a breve un positivo contributo. Per quanto attiene all'area di intervento "**Associazioni/Empowerment**" (3.5), come già visto nella Sezione C) par. 1.1 sono ormai 14 le Regioni che hanno formalizzato la partecipazione dei rappresentanti delle associazioni dei pazienti in attività di programmazione regionale in materia di malattie rare: generalmente si tratta del coinvolgimento in quello che nella Sezione C) par. 1.2 è stato definito organismo di partecipazione a livello regionale sulle malattie rare o gruppo di indirizzo regionale sulle malattie rare. In metà di queste regioni è stato adottato il principio di rappresentanza per determinare la scelta delle organizzazioni dei pazienti da includere nei processi decisionali. Nel caso dell'Emilia Romagna è, invece, stata formalizzata la partecipazione delle associazioni dei pazienti nelle determinazioni di istituzione dei gruppi tecnici per le diverse malattie rare. Nelle altre Regione la discussione è stata quantomeno avviata, eccezion fatta per le Regioni Abruzzo e Molise dove la questione non è stata ancora affrontata.

Nell'area di intervento relativa alla "**Formazione**" (3.7) si registrano alcuni segnali positivi: innanzitutto il tema delle malattie rare è già stato inserito da parte di 15 Regioni nei contenuti della formazione ECM regionale, spesso attraverso l'organizzazione di corsi da parte direttamente del Centro di Coordinamento Regionale, mentre in altre tre (Liguria, Sicilia e Veneto) ne è stata formalizzata l'approvazione. La distribuzione è sostanzialmente analoga per quanto riguarda l'inserimento del tema delle malattie rare nei piani formativi delle Aziende sanitarie di ciascuna regione: 13 Regioni vi hanno già provveduto<sup>177</sup>. Interessante segnalare anche l'intervento programmato nel 2016 e realizzato nei primi del 2017 in Veneto, dove si è strutturata un'azione formativa sui futuri MMG, in collaborazione con la Scuola Regionale di Formazione Specifica in Medicina Generale: fra gli obiettivi formare alla cultura del sospetto diagnostico di malattia rara e diffondere la conoscenza sull'organizzazione della rete regionale per le malattie rare. L'aspetto più critico su questo fronte rimane l'ancora scarsa diffusione di sistemi di valutazione dell'efficacia della formazione continua nel modificare le prassi assistenziali dei professionisti. Per quanto riguarda, invece, la formazione rivolta a pazienti, familiari e caregiver, rimane confermato l'impegno di oltre la metà delle reti di assistenza regionali o interregionali nella programmazione di azioni tendenti a fornire ai singoli pazienti e loro familiari conoscenze e competenze nella gestione della loro condizione e la formazione delle persone impegnate nell'assistenza al paziente con malattia rara fanno eccezione su entrambi i versanti Abruzzo, Campania, Lombardia e Umbria.

Nell'area di intervento relativa alla "**Informazione**" (3.8), di cui si è già parlato nella Sezione C) par. 1.2, sono 17 le Regioni che dichiarano l'esistenza di una help line istituzionale propriamente detta a livello regionale sulle malattie rare (es. Veneto, Lombardia, Piemonte, Valle d'Aosta, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Lazio, P.A di Trento, Sicilia, Sardegna, Liguria) o comunque di un numero telefonico di riferimento a li-

<sup>176</sup> Secondo un recente studio dell'ISTAT in collaborazione con il MIUR nell'A.S. 2013-2014 sono state 16.137 le richieste di somministrazioni di farmaci nelle scuole primarie e secondarie di 1° grado, statali e non statali.

<sup>177</sup> Questo aspetto dovrebbe essere oggetto di ulteriori approfondimenti per verificare, in particolare, il numero di professionisti sanitari che sono stati coinvolti.



vello regionale (es. Campania, Emilia-Romagna, Umbria e Molise). A queste regioni si aggiunge anche la Basilicata che risulta in fase di avvio. Permane una situazione di problematicità al riguardo nelle Regioni Abruzzo e Marche.

Rispetto all'area di intervento relativa alla "**Prevenzione**" (3.9), molte cose sono già state dette sopra nella Sezione C) par. 3.2. Ci limitiamo in questa sede ad evidenziare come, fatta eccezione per alcune situazioni puntuali, la stragrande maggioranza delle Regioni avesse già messo in pratica nel 2015 le azioni previste dal PNMR sia per la prevenzione primaria (nel 2016 c'è un avanzamento in particolare della Regione Basilicata), che per la prevenzione secondaria (nel 2016 miglioramento per Basilicata e Puglia) che per la diagnosi pre-natale (nel 2016 miglioramento per Basilicata e Marche). La situazione più critica su questa area di intervento rimane quella dell'Abruzzo.

Per l'area di intervento relativa ai "**Farmaci**" (3.10) gli obiettivi del PNMR sono "*la riduzione dei tempi d'attesa per la disponibilità e l'effettivo utilizzo dei farmaci destinati alla cura delle patologie rare*". A livello nazionale valgono le considerazioni svolte nella Sezione c) par. 3.4, mentre a livello territoriale già per il 2015 buona parte delle Regioni aveva dichiarato di aver già proceduto ad approvare o di avere in corso di approvazione misure atte a semplificare e omogenizzare le modalità prescrittive, di approvvigionamento, erogazione e somministrazione dei trattamenti, in linea con le azioni già da tempo attivate su questo fronte. Anche per questa area di intervento si segnala per il 2016 un miglioramento dello stato di avanzamento delle azioni in Basilicata e si conferma la criticità dell'Abruzzo.

L'area di intervento relativa alla "**Sostenibilità economica**" (3.11) rappresenta un altro dei tasti dolenti per quanto riguarda l'implementazione del PNMR, chiaramente determinato dal fatto che non vi sono state risorse specificatamente destinate all'implementazione del Piano (un aspetto che rischia di essere ancora più complesso con l'intervenuta approvazione del DPCM di revisione dei LEA che va ad ampliare la gamma di prestazioni offerte anche nel settore delle malattie rare): 4 Regioni riferiscono di avere avviato sperimentazioni gestionali ed amministrative tendenti

a valutare la fattibilità di modalità di remunerazione che considerino la complessità della gestione assistenziale del malato raro nel setting ospedaliero e territoriale; mentre solo il Veneto, dichiara di avere in cantiere lo svolgimento di sperimentazioni gestionali ed amministrative tendenti a valutare la fattibilità di tariffe riguardanti prestazioni specifiche di telemedicina e teleconsulto per le malattie rare (nelle AO di Padova e di Verona).

Pur nei limiti dell'impianto di analisi utilizzato e dei dati disponibili è possibile evidenziare come, accanto ad alcune situazioni di raggiunta "maturità" del sistema, il cammino da percorrere per raggiungere pienamente gli obiettivi del PNMR 2013-2016 sia per alcune reti regionali delle malattie rare ancora lungi dal completarsi: una diseguità sulla quale non si può non richiedere un supplemento di impegno a tutte le istituzioni, ai diversi livelli di governo.



### 3.1 Rete

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Accordi interregionali per realizzare "alleanze/coalizioni" per le malattie più rare e complesse dal punto di vista diagnostico e terapeutico	(6) Abruzzo, Emilia Romagna, Lombardia, Puglia, Sardegna, Sicilia	(3) Basilicata, Campania*, Liguria		(11) Friuli V.G., Lazio, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
b) Accordi di cooperazione tra le Regioni per realizzare aree interregionali di intervento assistenziale progressivamente omogenee e integrate	(5) Abruzzo, Lazio, Lombardia, Molise, Sicilia	(5) Basilicata, Campania, Liguria, Marche*, Toscana		(10) Emilia Romagna, Friuli V.G., P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
c) Valutazione periodica dei presidi/strutture sulla base di indicatori di attività e di risultato	(3) Abruzzo, Molise, Umbria	(3), Friuli V.G., Liguria, Sardegna*	(3) Basilicata*, Campania, Lazio	(11) Emilia Romagna, Lombardia, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sicilia*, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
d) Utilizzo di soluzioni tecnologiche per supportare la condivisione dell'informazione clinica (es. telemedicina, teleconsulto) e per ridurre la mobilità dei pazienti	(3) Abruzzo, Molise, Umbria	(8) Basilicata, Campania*, Lazio, Liguria, Lombardia, Marche*, P.A. Bolzano, Toscana	(1) Friuli V.G.*	(8) Emilia Romagna, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sicilia*, Sardegna, Valle d'Aosta, Veneto
e) Adozione di nuovi strumenti amministrativi per riconoscere e garantire l'adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza dei centri di riferimento	(8) Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Lazio, Molise, P.A. Trento, Sicilia, Umbria (3) Abruzzo, Molise,	(10) Basilicata, Liguria, Friuli V.G., Lombardia, P.A. Bolzano, Piemonte, Puglia, Sardegna*, Toscana, Valle d'Aosta	(1) Veneto	(1) Marche
f) Sviluppo di programmi assistenziali in grado di garantire la transizione dall'età pediatrica all'età adulta	Umbria	(3) Lombardia, Toscana, Sardegna*	(7) Basilicata*, Campania, Friuli V.G.*, Piemonte, Puglia, Sicilia*, Valle d'Aosta	(7) Emilia Romagna*, Liguria, Lazio*, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Veneto

### 3.2 Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio: Registro Nazionale Malattie Rare, Registri regionali, interregionali e flusso informativo

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Raccolta nel RRMR anche di dati ulteriori rispetto al dataset minimo di riferimento concordato con RNMR	(2) Abruzzo, Molise	(4) Campania, Friuli V.G., Liguria, Marche*		(14) Basilicata, Emilia Romagna, Lazio, Lombardia, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia*, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
b) Estensione della raccolta dei dati contenuti nel RRMR anche ad altre malattie non comprese nell'Allegato A del DM 279/2001	(5) Abruzzo, Emilia Romagna, Lombardia, Molise, Sicilia	(3) Campania, Friuli V.G., Liguria		(12) Basilicata, Lazio, Marche*, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto*
c) Recepimento nel RRMR delle indicazioni del documento " Core Recommendations on rare disease patient registration and data collection" elaborato e adottato da EUCERD	(10) Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Umbria, Valle d'Aosta	(3) Liguria, Marche, Molise, Toscana	(1) Friuli V.G.	(6) Basilicata*, Lazio, Lombardia, P.A. Bolzano, P.A. Trento*, Veneto

### 3.3 Nomenclatura e codifica

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Utilizzo dell'Orpha code nel RRMR	(5) Abruzzo, Marche, Molise, Puglia, Sicilia	(7) Campania, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Piemonte, Toscana, Valle d'Aosta	(1) Sardegna	(7) Basilicata, Emilia Romagna, Lombardia, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Umbria, Veneto
b) Utilizzo dell'Orpha code in flussi informativi sanitari correnti	(12) Abruzzo, Emilia Romagna, Lazio, Lombardia, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Umbria, Valle d'Aosta	(6) Campania*, Friuli V.G., Liguria, Molise, P.A. Bolzano, Toscana		(2) Basilicata*, Veneto



### 3.4 Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Definizione di interventi e strumenti capaci di guidare ed orientare i medici verso il sospetto di MR per ridurre il ritardo diagnostico	(1) Abruzzo	(3) Molise, P.A. Bolzano, Sardegna	(3) Basilicata* Campania, Sicilia*	(13) Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio*, Liguria, Lombardia, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
b) Definizione dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) per le malattie rare	(1) Abruzzo	(3) Molise, Puglia, Sardegna	(2) Campania, Liguria	(14) Basilicata*, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
c) Accesso degli specialisti e professionisti delle ASL di residenza ai Presidi della rete, anche di altre Regioni, per aggiornare le competenze necessarie a seguire adeguatamente i propri pazienti	(4) Abruzzo, Lombardia, Puglia, Umbria	(4) Campania*, Friuli V.G., Molise, Sardegna	(3) Basilicata*, Liguria, Lazio	(9) Emilia Romagna, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Sicilia*, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
d) Regolamentazione della somministrazione di terapie farmacologiche e non in ambito scolastico	(7) Abruzzo, Friuli V.G., Lazio, Marche, P.A. Bolzano, Sardegna, Sicilia	(5) Basilicata*, Campania*, Marche, Molise, PA Trento		(8) Emilia Romagna, Liguria, Lombardia, Piemonte, Puglia, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
e) Esistenza di brevi ricoveri di sollievo presso strutture di degenza competenti non ospedaliere per le persone con MR	(5) Abruzzo, P.A. Bolzano, Sardegna, Sicilia, Umbria	(6) Campania*, Friuli V.G., Marche, Molise, Puglia, Toscana*	(4) Emilia Romagna, Lazio, Liguria, Veneto	(5) Basilicata*, Lombardia, Piemonte, P.A. Trento*, Valle d'Aosta
f) Azioni di sostegno alla famiglia e/o al caregiver che si prendono cura di persone con MR ad elevata intensità assistenziale	(3) Abruzzo, Lazio, P.A. Bolzano	(4) Campania*, Liguria, Marche, Molise	(1) Sicilia*	(12) Basilicata*, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lombardia, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, P.A. Trento*, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto

### 3.5 Associazioni/Empowerment

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Partecipazione formalizzata dei rappresentanti delle associazioni dei malati in attività di programmazione regionale in materia di MR	(2) Abruzzo, Molise	(3) Basilicata, P.A. Bolzano, Umbria	(1) Veneto*	(14) Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna* Toscana, Sicilia, Valle d'Aosta

### 3.6 Formazione - Professionisti

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Inserimento del tema delle MR nei contenuti della formazione ECM regionale	(1) Abruzzo	(1) P.A. Bolzano	(3) Liguria, Sicilia*, Veneto	(15) Basilicata*, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta
b) Inserimento del tema delle MR nei Piani Formativi delle Aziende sanitarie della regione	(1) Abruzzo	(3) Emilia Romagna, P.A. Bolzano, Sicilia	(3) Basilicata*, Liguria, Veneto	(13) Campania, Friuli V.G., Lazio*, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta
c) Creazione di sistemi di valutazione dell'efficacia della formazione continua nel modificare le prassi assistenziali dei professionisti	(11) Abruzzo, Emilia Romagna, Lombardia, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Umbria, Toscana, Valle d'Aosta	(4) Campania*, Liguria, Molise, P.A. Bolzano	(2) Basilicata*, Veneto	(3) Friuli V.G., Lazio*, Marche

### 3.7 Formazione - Pazienti, caregiver, familiari, volontari

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Programmazione da parte delle reti di assistenza regionali o interregionali di azioni tendenti a fornire ai singoli pazienti e loro familiari conoscenze e competenze nella gestione della loro condizione	(4) Abruzzo, Campania, Umbria, Lombardia	(3) Marche, Molise, P.A. Bolzano	(2) Basilicata, Sicilia*	(11) Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, P.A. Trento, Piemonte, Puglia*, Sardegna, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
b) Formazione delle persone impegnate nell'assistenza al paziente con MR attraverso specifici piani formativi elaborati e condotti sia dai centri di expertise, sia dai servizi territoriali	(4) Abruzzo, Campania, Umbria, Lombardia	(2) Molise, P.A. Bolzano		(14) Basilicata, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Puglia*, Sardegna, Sicilia, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto



### 3.8. Informazione

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Potenziamento e sostegno alla massima diffusione delle fonti informative istituzionali attualmente disponibili	(1) Abruzzo	(5) Marche, Molise, Piemonte*, Umbria, Valle d'Aosta*		(13) Basilicata*, Emilia Romagna, Lazio, Liguria, Friuli V.G., Lombardia, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Puglia*, Sardegna, Sicilia, Toscana, Veneto
b) Esistenza di una help line istituzionali a livello regionale sulle malattie rare	(1) Abruzzo	(1) Marche	(1) Basilicata*	(17) Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto

### 3.9 Prevenzione

#### 3.9.1 Prevenzione primaria

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Erogazione del counselling preconcezionale alle coppie in età fertile che stanno pianificando una gravidanza ed il monitoraggio in gravidanza	(1) Abruzzo	(2) Marche		(18) Basilicata*, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Umbria, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
b) Realizzazione di programmi per incentivare l'adozione di corretti stili di vita (inclusa la corretta alimentazione e l'assunzione appropriata di acido folico);	(2) Abruzzo, P.A. Bolzano		(3) Basilicata*, Sicilia, Umbria	(15) Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
c) Erogazione della consulenza genetica, quando indicato	(1) Abruzzo			(19) Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Liguria, Lazio, Lombardia, Marche*, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto

### 3.9.2 Prevenzione secondaria

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Realizzazione di modelli operativi per i programmi di screening delle MR, inclusi gli screening di popolazione in epoca neonatale, basati su evidenze scientifiche, criteri di equità di accesso, aspetti etici, disponibilità di terapia di provata efficacia	(1) Abruzzo			(19) Basilicata*, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Liguria, Lazio, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia*, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
b) Promozione del consenso informato all'esecuzione dei test di screening	(1) Abruzzo			(19) Basilicata*, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Liguria, Lazio, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia*, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
c) Promozione della comunicazione dell'esito, anche negativo, dei test di screening	(5) Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Molise, Toscana	(2) Liguria, P.A. Bolzano		(13) Basilicata*, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
d) Erogazione della consulenza genetica ai familiari delle persone affette per le MR genetiche (cluster a rischio)	(1) Abruzzo		(1) Molise	(18) Basilicata, Campania, Emilia Romagna*, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
e) Attivazione delle procedure per la diagnosi nel nato morto quando necessario per la definizione del rischio di ricorrenza	(3) Abruzzo, Molise, Puglia	(1) P.A. Bolzano	(1) Basilicata*	(14) Campania, Emilia Romagna*, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
f) Attuazione dell'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano in materia di linee guida per le attività di genetica medica (Rep. Atti n. 241/CSR del 26-11-2009)	(2) Abruzzo, Molise	(2) P.A. Bolzano, Sardegna*	(1) Emilia Romagna	(14) Basilicata, Campania, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Puglia*, Sicilia, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
g) Formazione dei MMG e PLS sulle aggregazioni di segni e sintomi clinici in grado di determinare il sospetto di MR	(1) Abruzzo		(2) Emilia Romagna, Sicilia*	(17) Basilicata, Campania, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto



### 3.9.3 Diagnosi prenatale

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Accesso alla diagnosi prenatale alle coppie appropriatamente individuate in base al rischio aumentato rispetto alla popolazione generale	(1) Abruzzo			(19) Basilicata*, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche*, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
b) Effettuazione dell'esame morfologico prenatale in strutture specificamente accreditate e da professionisti in possesso di particolare qualificazione	(1) Abruzzo		(1) Veneto	(18) Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta
c) Accreditamento e certificazione delle strutture e dei laboratori di genetica che si occupano di diagnosi prenatale	(2) Abruzzo, Molise	(1) Emilia Romagna	(1) Veneto	(16) Basilicata, Campania, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche*, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta

### 3.10 Farmaci

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Semplificazione e omogeneizzazione delle modalità prescrittive dei trattamenti farmacologici per le persone con MR	(1) Abruzzo		(1) Basilicata*	(18) Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
b) Semplificazione e omogeneizzazione delle modalità di approvvigionamento dei trattamenti farmacologici per le persone con MR	(1) Abruzzo	(2) Puglia, Sicilia	(1) Basilicata*	(15) Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio*, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Sardegna, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
c) Semplificazione e omogeneizzazione delle modalità di erogazione dei trattamenti farmacologici per le persone con MR	(1) Abruzzo	(1) Sicilia	(1) Basilicata*	(15) Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio*, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia*, Sardegna, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
d) Semplificazione e omogeneizzazione delle modalità di somministrazione dei trattamenti farmacologici per le persone con MR	(1) Abruzzo	(2) Sicilia, Toscana	(1) Basilicata*	(15) Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio*, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Puglia*, Piemonte, Sardegna, Valle d'Aosta, Veneto



### 3.1 | Sostenibilità economica

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Sperimentazioni gestionali ed amministrative tendenti a valutare la fattibilità di modalità di remunerazione che considerino la complessità della gestione assistenziale del malato raro nel setting ospedaliero e territoriale	(10) Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Molise, P.A. Bolzano, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria	(6) Basilicata, Lombardia, Liguria, Piemonte, Marche, Valle d'Aosta		(4) Friuli V.G., Lazio, P.A. Trento, Veneto*
b) Sperimentazioni gestionali ed amministrative tendenti a valutare la fattibilità di tariffe riguardanti prestazioni specifiche di telemedicina e teleconsulto	(9) Abruzzo, Campania, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana	(10) Basilicata, Emilia Romagna*, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Piemonte, Umbria, Valle d'Aosta		(1) Veneto*



Conclusioni

# e. Conclusioni

**Renza Barbon Galluppi,**

presidente onorario UNIAMO F.I.M.R. onlus - Rare Diseases Italy

Anche questa terza edizione del rapporto **MonitoRare** è molto densa di spunti e considerazioni che meriterebbero sicuramente maggior spazio di queste righe per essere adeguatamente approfonditi. Il quadro disegnato da questo rapporto presenta alcune “luci” ma anche il persistere di alcune “ombre”. Se da un lato vanno positivamente registrati alcuni risultati raggiunti, per i quali UNIAMO F.I.M.R. Onlus e le associazioni affiliate si sono da sempre spese, in primis la revisione dei livelli essenziali di assistenza, che, fra le altre cose, innova i nomenclatori dell’assistenza protesica, dispone l’inserimento nei LEA dello screening neonatale esteso (di cui anche alla Legge n. 167/2016) e prevede l’aggiornamento dell’elenco delle malattie rare, senza dimenticare l’avvio delle ERNs e degli ePAGs con una positiva partecipazione italiana; dall’altro lato sono altrettanto evidenti i passi che sono ancora da compiere, a cominciare dalla costituzione del Comitato Nazionale previsto dal PNMR, da un serio processo di valutazione del PNMR 2013-2016 che sia la base della nuova stagione di programmazione. Una nuova stagione di programmazione che non può continuare ad escludere dai tavoli decisionali le persone con malattia rara pazienti e/o i loro rappresentanti, quale per esempio l’organismo istituito nel luglio del 2015 dalla durata di 36 mesi dal nome “Organismo nazionale di coordinamento e monitoraggio per lo sviluppo delle reti europee di riferimento (ERN)”.

In questo contesto possiamo quindi limitarci ad indicare alcune riflessioni generali per il futuro che ci aiutano ad individuare alcune misure prioritarie da perseguire, che possono essere ordinate nelle tre dimensioni con le quali è articolato il rapporto, così riassumibili:

## **Responsabilità sociale**

- promuovere e sviluppare processi di engagement ed empowerment del paziente e dei familiari, affinché diventino sempre più consapevoli dei percorsi di assistenza e cura, nonché dei principi e dei diritti esigibili che caratterizzano il SSN;
- favorire e regolare l’istituzionalizzazione della partecipazione del paziente, in termini di inclusione nei gruppi governance, monitoraggio e valutazione;
- sul versante associativo, favorire un consolidamento del sistema associativo sostenendo i processi di aggregazione e federazione delle associazioni per garantire: rappresentatività, permanenza nel tempo, indipendenza, consapevolezza ed esperienza nelle azioni e nella collaborazione istituzionale
- incentivare e innovare la formazione degli operatori sanitari sulle malattie rare e sulla complessità dell’assistenza;

## **Ricerca**

- promuovere una intesa condivisa e strategica comune nazionale sulla ricerca, che sviluppi un sistema di azioni e iniziative di ricerca coordinate centralmente e in rete con gli altri sistemi di ricerca europei e internazionali, in linea con la riforma europea sui trial;
- prevedere una pianificazione di ricerca condivisa che persegua delle priorità di ricerca identificate con la partecipazione dei pazienti;
- stabilizzare e regolare la partecipazione e il ruolo del paziente nei vari snodi del sistema di ricerca: disegno dello studio, sponsorizzazione, valutazione ex ante e approvazione etica, esecuzione, valutazione ex post dei risultati e delle prospettive;



- promuovere nuove misure e modalità di finanziamento per la ricerca, anche in ambito sociale;

### **Assistenza**

- garantire su tutto il territorio una equa e uniforme capacità di diagnosi, terapia e assistenza del malato raro, in una dimensione più globale e sociale, anche potenziando i centri della rete nazionale per le malattie rare, in funzione della partecipazione alla più vasta rete di riferimento europea (ERN);
- dare piena attuazione ai provvedimenti approvati sullo SNE;
- promuovere l'integrazione dei compiti assistenziali dei centri di riferimento della rete con gli aspetti sociali e di valutazione bio-psico-sociale utile per l'inserimento lavorativo e l'inclusione sociale del malato raro;
- implementare in modo uniforme le potenzialità assistenziali del fascicolo sanitario e delle varie forme di telemedicina e consulenza clinica a distanza;
- riordinare ed aggiornare le norme e i regolamenti per l'accesso ai farmaci per i pazienti con malattia rara, ottemperando a quanto scritto nell'accordo della Conferenza Stato – Regioni n. 103 del 10 maggio 2007 (attivazione di un Tavolo, cui partecipano il Ministero della salute, l'AIFA e le Regioni, volto a definire le problematiche connesse all'erogazione dei farmaci orfani ai pazienti in trattamento e segnalati al registro nazionale, ecc.)
- prevedere nuove misure di supporto anche economico per i familiari o i caregiver responsabili dell'assistenza di un malato raro, anche nella nuova cornice della Legge per il cd. "dopo di noi".

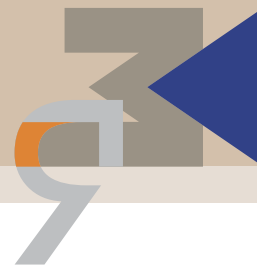
Due sono però, con tutta probabilità, le priorità verso le quali focalizzare l'attenzione per assicurare continuità nel tempo alla complessa architettura istituzionale e organizzativa del settore delle malattie rare (chiaramente minata dal rischio dei maggiori oneri derivanti, non ultimo, proprio dal tanto atteso provvedimento di revisione dell'elenco delle malattie rare): da un lato, dare attuazione all'accordo raggiunto in Conferenza Stato Regioni sulla sperimentazione della consulenza a distanza anche attraverso i finanziamenti dell'Agenda Digitale o altri fondi dei programmi di finanziamento comunitari o di altra natura, anche come

strumento atto a favorire la sostenibilità dei Centri stessi, e, dall'altro lato, determinare un meccanismo capace di innovare il sistema di remunerazione della prestazione correlandolo al grado di complessità multidisciplinare del paziente, introducendo un concetto di compenso a funzione (e non più a prestazione).

UNIAMO F.I.M.R. Onlus intende chiaramente continuare a fare la propria parte su questi temi, grazie anche alle numerose progettualità in corso di realizzazione che sono state citate anche in queste pagine: l'augurio è che questa terza edizione del rapporto MonitorareRare possa, da una parte, incentivare l'interesse all'attuazione di un'attività di ricerca rispondente al bando del Ministero della Salute per i progetti finalizzati in "rete", al fine di elaborare azioni di sistema utili all'implementazione e valutazione della rete delle malattie rare/delle ERNs e, nello stesso tempo, suscitare una riflessione collettiva e un dibattito sempre più ampio, divenendo un punto di riferimento non solo per le associazioni, ma anche per tutti gli altri portatori di interesse.

## bibliografia

- AIFA** - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, "L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2015" Roma, 2016
- AIFA** - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, "L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2014" Roma, 2015
- AIFA** - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, "L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2013" Roma, 2014
- AIFA** - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, "L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2012" Roma, 2013
- AIFA**, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 14 °Rapporto Nazionale - 2016"
- AIFA**, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 14 °Rapporto Nazionale - 2015"
- AIFA**, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 13 °Rapporto Nazionale - 2014"
- AIFA**, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 12 °Rapporto Nazionale - 2013"
- AIOP Lazio**, "La sanità in Italia e nel Lazio nella grande crisi finanziaria", in collaborazione con il prof. Marcello Degni (Aprile 2016)
- Aymé S, Bellet B., Rath A.**, "Rare diseases in ICD11: making rare diseases visible in health information systems through appropriate coding", Orphanet Journal of Rare Diseases 2015,
- Aymé S., Rodwell C., eds.**, "2013 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2013;
- Aymé S., Rodwell C., eds.**, "2012 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases", July 2012.
- Calderone Maria**, "L'Adozione del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016: una ricostruzione del processo decisionale", Tesi di Laurea in Scienza Politica, 2015
- Camera dei Deputati, Commissione XII affari sociali**, Resoconti stenografici delle sedute dell'indagine conoscitiva sulle malattie rare, 2015
- Camera dei Deputati, Commissione XII affari sociali**, Documento conclusivo dell'indagine conoscitiva sulle malattie rare, 2015
- Centro di Coordinamento Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri** Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, Registro Lombardo Malattie Rare (ReLMaR), Rapporto al 31 dicembre 2015
- Centro di Coordinamento Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri** Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, Registro Lombardo Malattie Rare (ReLMaR), Rapporto al 30 giugno 2015
- Centro di Coordinamento Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri** Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, Registro Lombardo Malattie Rare (ReLMaR), Rapporto al 31 dicembre 2014
- Coordinamento Regionale Malattie Rare**, "Malattie Rare in Puglia - Analisi dei dati al 31/05/2016"
- Commissione Europea**, Relazione della Commissione al Parlamento europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni, "Relazione sull'esecuzione della comunicazione della Commissione "Le malattie rare: una sfida per l'Europa" e della raccomandazione del Consiglio dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare", 5 settembre 2014
- Commissione Europea**, "Reti di riferimento europee. Lavorare con i pazienti affetti da malattie rare, a bassa prevalenza e complesse. Share. Care. Cure", 2017
- Commissione Salute**, Tavolo Tecnico Malattie Rare, Coordinamento delle Regioni, "Stato dell'Assistenza alle persone con malattia rara in Italia: il contributo delle Regioni", CLEUP, 2015
- Commission Staff Working Document Inventory of Union and Member State** incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products - state of play 2015
- CREA Sanità**, "Laboratorio Malattie Rare: epidemiologia e utilizzazione dei servizi sanitari nel contesto delle malattie rare", 2015
- Épolis Lombardia- Istituto superiore per la ricerca, la statistica e la formazione** "Malattie rare: rilevazione dei bisogni assistenziali e definizione di misure a sostegno", 2013
- EURORDIS**, "European Network of Rare Diseases Help Lines -Caller Profile Analysis 2011"
- EURORDIS**, "European Network of Rare Diseases Help Lines -Caller Profile Analysis 2012"
- Federsanità ANCI** - Osservatorio nazionale sui modelli organizzativi e gestionali delle reti di assistenza ai malati rari (a cura di), "1° Rapporto sulle reti di assistenza ai malati rari", 2013
- Filocamo M. et. al.**, "Telethon Network of Genetic Biobanks: a key service for diagnosis and research on rare diseases" Orphanet Journal of Rare Diseases 2013, 8:129



- Houyez F., Sanchez de Vega R., Brignol T.N., Mazzucato M., Polizzi A.**, "A European network of email and telephone help lines providing information and support on rare diseases: results from a 1-month activity survey", *Interact J Med Res.* 2014;3(2)
- Mazzucato M., Houyez F., Facchin P.**, "The importance of helplines in National Plans", *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9(Suppl 1):O12
- Mazzucato M., Visonà Dalla Pozza L., Manea S., Minichiello C. e Facchin P.**, "A population-based registry as a source of health indicators for rare diseases: the ten-year experience of the Veneto Region's rare diseases registry", *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 19 marzo 2014
- Ministero della Salute** - Direzione Generale Ricerca Sanitarie e Innovazione in Sanità, "Ricerca Corrente 2014 - I dati", Roma 19 novembre 2014
- Ministero della Salute** - Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, "Piano Nazionale della Cronicità", 15 settembre 2016
- Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali** – Osservatorio nazionale sulla condizione delle persone con disabilità, "Proposta di ii programma di azione biennale per la promozione dei diritti e l'integrazione delle persone con disabilità in attuazione della legislazione nazionale e internazionale ai sensi dell'art. 3, co. 5, della legge 3 marzo 2009, n. 18." Roma 18 ottobre 2016
- Orphanet**, "Orphanet - 2012 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, February 2013
- Orphanet**, "Orphanet - 2013 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, February 2014
- Orphanet**, "Orphanet - 2014 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, May 2015
- Orphanet**, "Orphanet - 2015 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, July 2016
- Programmazione triennale degli IRCCS 2014-2016** – Linee di ricerca
- Regione Emilia-Romagna**, *Il Registro regionale per le malattie rare dell'Emilia-Romagna - Analisi dei dati di attività 2007-2016 e confronto con altri flussi informativi - Ottava Edizione*, Marzo 2017
- Regione Emilia-Romagna**, *Il Registro regionale per le malattie rare dell'Emilia-Romagna - Analisi dei dati di attività 2007-2014 e confronto con altri flussi informativi - Settima Edizione*
- Regione Emilia-Romagna**, *Il Registro regionale per le malattie rare dell'Emilia-Romagna - Analisi dei dati di attività 2007-2014 e confronto con altri flussi informativi - Sesta Edizione*
- Relazione al Parlamento Europeo sull'esecuzione della comunicazione della Commissione** "Le malattie rare: una sfida per l'Europa" e della raccomandazione del Consiglio dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02), Bruxelles, 2014
- Rodwell C., Aymé S., eds.**, "2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2014;
- SIMMESN**, *Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia*, 2016
- SIMMESN**, *Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia*, 2015
- SIMMESN**, *Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia*, 2014
- SIMMESN**, *Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia*, 2013
- Società Italiana di Ricerca Pediatrica** (a cura di), "Malattie rare in età pediatrica: Ricerca clinica, farmaci orfani e reti europee di riferimento", Work in progress, 2017
- Taruscio D., Rocchetti A., Torreri P., Ferrari G., Kodra Y., Salerno P., Vittozzi L.**, "Il Registro Nazionale Malattie Rare nel contesto nazionale e internazionale. 3° Rapporto (dati al 31 dicembre 2014)" 2017, (Rapporti ISTISAN 17/8)
- Taruscio D (Ed.)**, "Il Registro Nazionale e i Registri Regionali/interregionali delle malattie rare. Rapporto 2001-2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011 (Rapporti ISTISAN 15/16).
- Taruscio D (Ed.)**, "Il Registro Nazionale e i Registri Regionali/interregionali delle malattie rare. Rapporto anno 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011 (Rapporti ISTISAN 11/20).
- UNIAMO F.I.M.R. onlus**, "Ma quanto mi costi? - Verso il Piano Nazionale per le Malattie Rare: proposte e indirizzi su come ridurre le disuguaglianze nei confronti dei malati rari e delle loro famiglie in tempi di crisi", Rapporto di ricerca finale del progetto "Diaspro Rosso", 2013
- UNIAMO F.I.M.R. onlus**, "Oltre un uso off-label dei farmaci" Prospettive di lavoro a partire da un'esperienza di indagine con le associazioni", Rapporto di ricerca "Determinazione Rara", 2014
- UNIAMO F.I.M.R. onlus**, "Rapporto conclusivo della Conferenza Nazionale Europlan 2012-2015", 2014
- UNIAMO F.I.M.R. onlus**, "Rapporto conclusivo della Conferenza Nazionale Europlan 2010-2012", 2011
- UNIAMO F.I.M.R. onlus**, "MonitoRare. Primo rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia", 2015
- UNIAMO F.I.M.R. onlus**, "MonitoRare. Secondo rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia", 2016

## elenco degli acronimi e delle sigle utilizzati

<b>Agenas</b>	Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali	<b>FIMR</b>	Federazione Italiana Malattie Rare
<b>AIC</b>	Autorizzazione all'immissione in commercio	<b>HCP</b>	Health Care Provider
<b>AIFA</b>	Agenzia Italiana del Farmaco	<b>HPA</b>	Iperfenilalaninemia
<b>AO</b>	Azienda Ospedaliera	<b>IC</b>	Ipotiroidismo congenito
<b>ASL</b>	Azienda Sanitaria Locale	<b>INPS</b>	Istituto Nazionale Previdenza Sociale
<b>BBMRI</b>	Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure	<b>ISS</b>	Istituto Superiore di Sanità
<b>CARD</b>	Confederazione Associazioni Regionali di Distretto	<b>IRCCS</b>	Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
<b>CCM</b>	Centro nazionale per il Controllo delle Malattie	<b>LEA</b>	Livelli Essenziali di Assistenza
<b>CdC</b>	Centro di competenza	<b>MEF</b>	Ministero dell'Economia e delle Finanze
<b>CEGRD</b>	Commission Expert Group on Rare Diseases	<b>MMG</b>	Medico di Medicina Generale
<b>CHMP</b>	Committee for Medicinal Products for Human use	<b>MOCA</b>	Mechanism of Coordinated Access to Orphan Drugs
<b>CIPE</b>	Comitato interministeriale per la programmazione economica	<b>MR</b>	Malattie Rare/Malati Rari
<b>CoE</b>	Center of expertise	<b>NORD</b>	National Organization for Rare Disorders
<b>COMP</b>	Committee for Orphan Medicinal Products	<b>OMP</b>	Orphan Medicinal Product
<b>CRISP</b>	Centro di Ricerca Interuniversitario per i Servizi di Pubblica Utilità	<b>OMS</b>	Organizzazione Mondiale della Sanità
<b>CSR</b>	Conferenza Stato –Regioni e Province Autonome	<b>PBL</b>	Problem Based Learning
<b>CSS</b>	Consiglio Superiore di Sanità	<b>PcD</b>	Persone con Disabilità
<b>CU</b>	Conferenza Unificata Stato–Regioni e Province Autonome, Enti Locali	<b>PDTA</b>	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
<b>DDD</b>	Defined Daily Dose	<b>PLS</b>	Pediatra di Libera Scelta
<b>DM</b>	Decreto Ministeriale	<b>PNMR</b>	Piano Nazionale Malattie Rare
<b>DPCM</b>	Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri	<b>PSN</b>	Piano Sanitario Nazionale
<b>EBB</b>	EuroBioBank Network	<b>ReLMaR</b>	Registro Lombardo Malattie Rare
<b>ECM</b>	Educazione Continua in Medicina	<b>RGS</b>	Ragioneria Generale dello Stato
<b>EMA</b>	European Medicines Agency	<b>RNMR</b>	Registro Nazionale Malattie Rare
<b>ERN</b>	European Reference Network	<b>RRMR</b>	Registro Regionale Malattie Rare
<b>ePAG</b>	European Patient Advocacy Group	<b>SDO</b>	Schede di Dimissione Ospedaliera
<b>EUCERD</b>	European Union Committee of Experts on Rare Diseases	<b>SIGU</b>	Società Italiana di Genetica Umana
<b>EUROPLAN</b>	European Project for Rare Disease Plans Development	<b>SIMG</b>	Società Italiana di Medicina Generale
<b>EURORDIS</b>	European Rare Diseases Organisation	<b>SIMGePeD</b>	Società Italiana Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità
<b>EXP</b>	Screening esteso alle malattie metaboliche ereditaria	<b>SIMMESN</b>	Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale
<b>FAD</b>	Formazione a distanza	<b>SIP</b>	Società Italiana di Pediatria
<b>FC</b>	Fibrosi Cistica	<b>SIRP</b>	Società Italiana di Ricerca Pediatrica
<b>FIMMG</b>	Federazione Italiana Medici di Medicina Generale	<b>SNE</b>	Screening Neonatale Esteso
<b>FIMP</b>	Federazione Italiana Medici di Medicina Pediatri	<b>SSN</b>	Servizio Sanitario Nazionale
		<b>SSR</b>	Servizio Sanitario Regionale
		<b>TNGB</b>	Telethon Network of Genetic Biobanks
		<b>TVMR</b>	Telefono Verde Malattie Rare
		<b>UE</b>	Unione Europea
		<b>UO</b>	Unità operativa



## ringraziamenti

Si ringraziano per la gentile e preziosa collaborazione nella messa a disposizione di dati e informazioni utili alla realizzazione del rapporto:

- AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco
- Assobiotec
- Centro Nazionale Malattie Rare – Istituto Superiore di Sanità
- Centri di Coordinamento Regionale/Interregionali Malattie Rare
- EURORDIS
- Fondazione Telethon
- Intexo
- Ministero della Salute - Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità
- Orphanet Italia
- Società Italiana di Ricerca Pediatrica
- Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale
- Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare
- Telethon Network of Genetic Biobanks
- University of Newcastle





FEDERCHIMICA

ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie

A poco più di 30 anni dall'emanazione negli Stati Uniti dell'Orphan Drug Act sono stati raggiunti straordinari risultati nello sviluppo e nella messa a disposizione di farmaci per il trattamento delle Malattie Rare. La Food and Drug Administration, l'ente regolatorio americano dei prodotti alimentari e farmaceutici, ha, infatti, approvato più di 500 prodotti orfani, di cui circa 300 nella sola ultima decade.

Al 31 dicembre 2016, in Italia sono stati approvati 92 farmaci orfani e 9 tra farmaci Orphan-like e farmaci approvati secondo i criteri Orphanet. Di questi 101 farmaci, ben 96 sono stati approvati dopo l'entrata in vigore del Regolamento EU nel 2000. I farmaci orfani approvati in Italia corrispondono all'87% di quelli approvati dalla European Medicines Agency, ovvero 116.

Un panorama di forte fermento, quindi, nel quale l'industria bio-farmaceutica italiana è in prima fila per varie ragioni: a titolo esemplificativo, sono 7 le biotech nazionali che hanno ottenuto una designazione di farmaco orfano; nasce da una straordinaria storia di ricerca italiana la prima terapia genica ex vivo basata su cellule staminali destinata al trattamento dei pazienti affetti dalla rara malattia di ADA-SCID. Inoltre, i recenti dati di attività del Comitato per i Medicinali Orfani (COMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) dimostrano che la rappresentanza italiana è leader in Europa nella gestione del più alto numero di valutazioni di domande di designazione di farmaco orfano.

Numeri e fatti che confermano l'impegno dell'industria biotech a fornire un proprio contributo nella battaglia contro le malattie rare: nella ricerca e nello sviluppo di nuove soluzioni terapeutiche per patologie ancora prive di una risposta clinica adeguata, così come nella diffusione delle conoscenze medico-scientifiche in un settore decisamente troppo trascurato fino a tempi recenti.

E con in mente il valore strategico e imprescindibile della collaborazione fra tutti gli attori che fanno parte della grande comunità dei malati rari (mondo scientifico e accademico, operatori sanitari, pazienti, care giver e industria) Assobiotec, che rappresenta ben 22 aziende farmaceutiche attive nello studio e nella commercializzazione di farmaci orfani indicati per una condizione clinica rara, ha voluto confermare, per il terzo anno, il proprio supporto ad UNIAMO nel progetto MonitoRare, convinta di quanto uno strumento di questo tipo possa rappresentare un punto di riferimento dettagliato e aggiornato per tutti gli stakeholder del settore.

**Assobiotec, Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie**

*Assobiotec è una realtà che rappresenta, con prontezza e competenza presso gli stakeholder di riferimento, circa 140 imprese e parchi tecnologici e scientifici operanti in Italia nei diversi settori di applicazione del biotech: salute, agricoltura, ambiente e processi industriali. L'Associazione riunisce realtà diverse - per dimensione e settore di attività - che trovano una forte coesione nella vocazione all'innovazione e nell'uso della tecnologia biotech: leva strategica di sviluppo in tutti i campi industriali e risposta concreta ad esigenze sempre più urgenti a livello di salute pubblica, cura dell'ambiente, agricoltura e alimentazione. Costituita nel 1986, all'interno di Federchimica, Assobiotec è membro fondatore di EuropaBio e dell'International Council of Biotechnology Associations.*

*<http://assobiotec.federchimica.it/>*