



Secondo rapporto sulla condizione
della persona con
Malattia Rara in Italia

Il Rapporto è diviso in **quattro macro Sezioni: A), B), C) e D).**

La **Sezione A)**, dopo una preliminare contestualizzazione nel più ampio quadro di evoluzione delle politiche sanitarie (caratterizzate negli ultimi anni da una **contrazione delle risorse disponibili**) e socio-sanitarie (per le quali si segnalano alcune interessanti novità, come, ad esempio, l'approvazione della legge sul cd. **"Dopo di noi"** e della legge di riforma del Terzo settore), ripercorre il percorso dell'Italia sulle malattie rare, sia a livello nazionale che regionale, mettendolo anche a confronto con la realtà europea. Si affronta anche il problema della quantificazione delle persone con malattia rara nel nostro paese, impresa molto difficile perché, ad oggi i Registri Regionali delle

Malattie Rare e, di conseguenza, il Registro Nazionale delle Malattie Rare, non hanno ancora raggiunto in alcuni territori un livello di copertura adeguato della popolazione con malattia rara: il **numero complessivo di persone con malattia rara in Italia è stimato nell'intervallo compreso tra 450.000 e 670.000 con una prevalenza tra lo 0,75% e l'1,1% sulla popolazione.**

Nella **Sezione B)** si presenta la **situazione italiana nel contesto europeo**, utilizzando come elementi di riferimento gli indicatori definiti dalla **"Raccomandazione EUCERD sugli indicatori chiave per i Piani/le Strategie Nazionali per le Malattie Rare" del giugno 2013**, dei quali viene fornita la scheda riepilogativa per l'Italia. Pur in assenza dei dati necessari per operare un confronto sistematico, in ragione del mancato aggiornamento del rapporto EUCERD, la comparazione con il livello europeo ritorna un **quadro abbastanza positivo del contesto italiano**, seppure, a volte, **con evidenti differenze fra i territori soprattutto sul versante assistenziale**. Ci riferiamo in particolare:

- al buon posizionamento del sistema italiano sul fronte della ricerca, pur in assenza di finanziamenti o di programmi di ricerca dedicati;
- all'attività dei laboratori clinici e alle politiche relative agli screening, con particolare riferimento a quello delle malattie metaboliche ereditarie;
- all'esistenza di help-line istituzionali di riferimento per le malattie rare;
- alla ricchezza del tessuto associativo di settore italiano.

Un ulteriore elemento positivo che va ricordato è che l'Italia non solo si è dotata di un [Piano Nazionale Malattie Rare 2013 – 2016](#) adottato con l'approvazione in sede di Conferenza Stato – Regioni del 16 ottobre 2014, ma, con il via libera della Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, nell'incontro del 7 luglio 2016, alla proposta di DPCM recante "Nuova definizione dei livelli essenziali di assistenza" sta per definire, finalmente, **i nuovi livelli essenziali di assistenza e l'aggiornamento dell'elenco delle malattie rare di cui all'Allegato A del DM n. 279/2001**. Lo stesso provvedimento prevede anche **l'istituzione dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie** individuando le relative risorse necessarie alla sua implementazione.

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

¹ A cura di Romano Astolfo e Paola Bragagnolo, Sinodè

La parte più ampia del Rapporto si sviluppa nel **Sezione C)** e offre una focalizzazione più specifica sul contesto nazionale e regionale approfondito in diversi sotto paragrafi che offrono una visione descrittiva, analitica, comparativa e valutativa.

Associazioni

Negli ultimi 4 anni il numero di associazioni di malattia rara censite sul sito di Orphanet ha registrato un continuo incremento: da 2.467 nel 2012 a 2.716 nel 2015 (+10%). È interessante osservare come l'incremento in termini percentuali sia quasi triplo per **le associazioni italiane che passano dalle 265 del 2012 alle 332 del 2015 (+25,2%)**, portando così il "contingente" italiano a rappresentare il 12,2% delle associazioni registrate sul sito di Orphanet (era il 10,7% nel 2012). 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. **La presenza dell'associazionismo di settore sul territorio nazionale è molto diversificata:** da 0,05 sedi di associazioni per 100.000 abitanti della Calabria, all'1,9 del Trentino Alto Adige (il valore medio nazionale è pari a 0,55)

Informazione

Il sito italiano di **Orphanet** (www.orphanet-italia.it) si conferma come fonte qualificata di riferimento per l'informazione sulle malattie rare: **il numero di visitatori, passa dai 13.218 del 2013, ai 13.823 del 2014 ai 14.319 nel 2015**, con una percentuale di nuovi visitatori che rimane intorno all'80%. Cresce fortemente l'interesse per "**OrphaNews Italia**", la versione italiana di "OrphaNews Europe" - la newsletter elettronica quindicinale del Comitato degli Esperti sulle Malattie Rare dell'Unione Europea - il cui **numero di iscritti è più che raddoppiato nel corso del quadriennio 2012-2015** (da 2.465 nel 2012 a 6.160 nel 2015).

Il **Telefono Verde Malattie Rare** del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità ha registrato nel 2015 circa **1.600 contatti di pazienti**, di loro familiari e di rappresentanti associativi, con un trend in diminuzione negli anni, da collegarsi 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. Di recente, per armonizzare le attività, ridurre la frammentarietà dell'informazione e condividere competenze e risorse, il CNMR-ISS ha promosso un'iniziativa che "mette in rete" vari coordinamenti regionali e servizi di informazione sulle malattie rare a livello regionale, operanti in ambito nazionale. Le Regioni che hanno già aderito all'iniziativa sono: Campania, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Lombardia, Marche, Piemonte e Valle d'Aosta, Puglia, Sardegna, Umbria, Toscana e Sicilia. L'Italia è presente nell'**European Network of Rare Diseases Help Lines** (Enrdhl) - che attualmente include 12 help line (erano 11 nel 2014) di 7 diversi Paesi - con due soggetti, oltre al Telefono Verde Malattie Rare del CNMR- ISS vi partecipa anche il Coordinamento delle malattie rare della Regione Veneto.

Formazione

Anche la **formazione** sulle malattie rare sembra avere ampi **spazi di miglioramento**: il numero di corsi ECM dedicato trasversalmente alle malattie rare è, infatti, ancora molto contenuto. **Interessanti i dati registrati dalle prime esperienze di formazione a distanza sulle malattie rare.** L'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS di Roma, in collaborazione con l'Accademia Nazionale di Medicina di Genova, 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) al quale hanno partecipato concludendo l'intero corso 11.359 professionisti. Il Centro Nazionale Malattie Rare e l'Ufficio Relazioni Esterne dell'ISS 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) che ha contato 8.255 iscritti.

Ricerca e sperimentazioni cliniche

Complessivamente l'Italia detiene una quota pari a circa il 18% della ricerca interventistica farmacologica complessiva dell'Unione Europea. Il numero complessivo di studi clinici autorizzati, dopo il calo osservato nel 2013, sia in Italia sia in Europa, in ragione della crisi economica è risalito per l'Italia a quota 681,

riportandosi sui livelli di quattro anni prima. **Aumentano gli studi clinici autorizzati sulle malattie rare: dai 117 del 2013 (20,1%) ai 160 del 2015 (23,5%)**. I gruppi di ricerca italiani, inoltre, sono presenti in quasi 1 progetto su 5 (19,8%) relativi alle malattie rare che sono inseriti nella piattaforma Orphanet, con un leggero incremento rispetto all'anno precedente (nel quale erano il 18,3%), seppure in un quadro generale di calo del numero di progetti.

Un ruolo nel sostenere la ricerca in ambito sanitario è rappresentato dalla **Fondazione Telethon**. Nel quadriennio 2011-2015 sono stati finanziati complessivamente 272 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 per un totale di **136 milioni di euro nel quadriennio**.

Registri

Parte integrante del sistema di monitoraggio sono i **Registri (Regionali e Nazionale) delle Malattie Rare** che anche se non ancora tutti a pieno regime, in questi anni hanno posto le basi perché questo possa avvenire nel breve – medio termine. 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: 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. Ne è riprova la **crescita del numero di casi censiti nel RNMR: dai 102.661 di fine 2009 ai 198.445 di fine 2014** (dati parziali).

Bio-banche

Uno sviluppo continuo caratterizza le Biobanche: **quasi 106.000 i campioni biologici conservati nelle 11 bio-banche afferenti al Telethon Network of Genetic Biobanks a fine settembre 2015** rispetto ai poco più di 78.000 del settembre 2012. Positiva anche la valutazione sull'**aumento del numero di accordi di bio-bancaggio sottoscritti dalle bio-banche con le associazioni delle persone con malattia rara** che sono raddoppiati (da 5 a 13) nel periodo di tempo considerato (arrivando a coinvolgere 5 biobanche su 11).

Centri di competenza

La situazione delle Regioni è abbastanza diversificata su questo punto non solo in riferimento al **numero di centri per milione di abitanti, dove si passa dal 1,8 della Regione Sicilia al 12,8 per la Regione Molise (il valore medio nazionale è pari a 3,8)** 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).

Screening neo-natale

Dal 2016 la copertura è totale in tutte le regioni per gli screening neonatali relativi alle 3 patologie obbligatoriamente previste per legge (ipotiroidismo congenito, fenilchetonuria e fibrosi cistica).

Il **pannello delle patologie metaboliche ereditarie sottoposte a screening neonatale esteso**, prestazione attualmente ancora extra LEA, **non è, invece, omogeneo sul territorio nazionale** e si registra un'elevata eterogeneità dei comportamenti fra le regioni italiane in linea con quanto avviene nel confronto fra i diversi Paesi Membri dell'Unione Europea. Le Regioni, infatti, attualmente effettuano lo screening neo-natale esteso, a regime o con progetti pilota, per un **numero variabile da 1 a 58 malattie metaboliche** (compresa fenilchetonuria): va osservato che in alcune Regioni il dato si riferisce a **progetti pilota** che non coinvolgono necessariamente tutti i neonati.

Il Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia elaborato dalla SIMMESN evidenzia una **crescita decisa della copertura dello screening neo-natale esteso per le malattie metaboliche ereditarie**, aumentato di più di 13 punti percentuali nel biennio 2012-2014 (dal 29,9% del 2012 al 43,1% del 2014), ancorché il numero di patologie presenti nel pannello di screening nelle diverse Regioni presenti, come detto sopra, ancora rilevanti differenze. La situazione più critica è relativa alle Regioni dell'Italia meridionale (con qualche eccezione).

Laboratori clinici

Trend in costante **crescita** in questi ultimi quattro anni sia per il **numero di laboratori clinici considerati nel database di Orphanet**, che sono globalmente passati dai 1.645 del 2012 ai 1.693 del 2015 (+2,9%), che, soprattutto, del **numero di malattie testate** (+8,9%, da 3.205 a 3.861). Nello stesso periodo, anche se i periodi di rilevazione delle due fonti considerate non sono pienamente allineati, per l'Italia si passa da 264 a 277 laboratori censiti, nei quali le malattie testate quasi raddoppiano, passando da 794 a 1.378.

La graduatoria dei Paesi che offrono il maggior numero di test vede al primo posto la Germania (2.648 geni), quindi la Spagna (1.835 geni), la Francia (1.695), l'Olanda (1.330) e l'Italia (1.228). I Paesi che occupano i primi tre posti in graduatoria li ritroviamo anche per quanto riguarda il numero di malattie rare che è possibile testare: sempre al primo posto la Germania (2.074), seguita da Spagna (1.855), Francia (1.606), al quarto posto l'Italia (1.165) seguita dall'Olanda (1.059).

Nel rapporto è presente anche un interessante approfondimento sull'attività dei servizi italiani di genetica medica basato sull'indagine promossa nel 2012 dalla Società Italiana di Genetica Umana e, condotta dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma in collaborazione con Orphanet Italia.

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

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, fatta eccezione per alcune Regioni (Lombardia, Toscana, Lazio, Emilia-Romagna, Piemonte-Valle d'Aosta, Sicilia, P.A. Trento e Bolzano, Friuli Venezia Giulia e Umbria, Veneto), è ancora in fieri**. Inoltre, rispetto alle esperienze sinora realizzate si evidenzia, 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. Accanto alla ricca esperienza maturata da Lombardia, Lazio e Toscana si segnala anche il percorso in fase di realizzazione in Veneto, dove si sta attualmente sviluppando la gestione dell'intero percorso assistenziale dei malati per gruppo di malattie, tra cui le cui le malattie emorragiche ereditarie, in attuazione dell'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 13 marzo 2013 (Rep. Atti n. 66/CSR)

Farmaci orfani

In Italia nell'ultimo periodo è **cresciuto il numero di farmaci orfani complessivamente disponibili**: in 4 anni sono aumentati di 22 unità e a fine 2015 erano **66 i farmaci orfani disponibili (su 87 autorizzati dall'EMA, 75,9%** - in linea con il 77,8% dell'anno precedente - inclusi i 13 prodotti classificati con la fascia di rimborsabilità C-nn). Dei 21 medicinali rimanenti, **13 (14,9%) non risultano disponibili sul territorio nazionale**: infatti 11 prodotti (12,6% contro l'8,6% del 2014) risultano con stato amministrativo "in domanda", quindi in attesa della attribuzione della fascia C-nn, mentre 2 farmaci (2,3% contro il 7,4% del 2014) sono ancora in attesa di negoziazione perché non è stata effettuata nessuna domanda di prezzo e rimborsabilità. Infine, per quanto riguarda **i restanti 8 medicinali** (9,2% rispetto agli 87 autorizzati dall'EMA; era il 6,2% nel 2014), questi sono **comunque accessibili sul territorio, tramite ulteriori canali di erogazione (Legge 648 e Art. 8 della Legge 326/2003) che l'Agenzia Italiana del Farmaco mette a disposizione dei pazienti**.

L'aumento del numero di farmaci orfani è accompagnato da un **incremento sia dei consumi di farmaci orfani**, misurato in termini di *Defined Daily Dose* (DDD), che passa dai 7,5 milioni del 2013 ai 10,3 milioni del 2015, **sia della spesa per i farmaci orfani che passa dai 917 milioni di € del 2013 ai 1.212 milioni di € del 2015**. Nel triennio 2013-2015, 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 farmaceutica è salita dal 4,7% al 5,5%**.

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 2015; 5 i nuovi inserimenti avvenuti nel corso del 2015.

Le richieste di riconoscimento di utilizzo off-label di farmaci per malattie rare presentate negli ultimi 4 anni sono state in totale 31 di cui 16 solamente nel 2015.

Il ruolo dello **Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare** 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, 8 nel 2015) e le quantità di produzioni autorizzate negli anni ai sensi del D.Lgs 24.4.06 n° 219 Articolo 5 non fanno altro che confermare questo quadro.

Servizi socio-sanitari, sociali e del lavoro

Nell’anno caratterizzato a livello europeo dall’adozione delle “Raccomandazioni per sostenere l’integrazione delle malattie rare nelle politiche e nei servizi sociali” (Aprile 2016) da parte del gruppo di esperti sulle malattie rare della Commissione Europea (CEGRD), l’Italia ha finalmente approvato alcuni importanti e lungamente attesi provvedimenti normativi che interessano da vicino la vita delle persone con disabilità. Il riferimento è 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 e all’**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”**. Il provvedimento, noto ai più come legge sul “Dopo di noi”, 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. Da ricordare anche l’avvenuta approvazione della **Legge n. 196 del 6 giugno 2016, “Delega al Governo per la riforma del Terzo Settore, dell’impresa sociale e per la disciplina del servizio civile universale”**.

Lo stato di implementazione delle azioni previste dal Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016

Il rapporto MonitoRare 2016, rispetto all’edizione precedente, contiene una nuova sezione –la D) – che è dedicata alla presentazione della prima azione di monitoraggio del PNMR 2013-2016 che UNIAMO F.I.M.R. onlus ha potuto realizzare nel 2016 grazie anche alla fondamentale collaborazione dei Centri di coordinamento regionale per le malattie rare.

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 oggi il quadro unitario di riferimento per la programmazione nel settore delle malattie rare.

Sono ad oggi **10 le regioni che hanno proceduto a recepire con un proprio atto il “Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016”**; sono, invece, **14 le regioni** (con qualche significativa eccezione, si nota, una rilevante dicotomia fra nord e sud del Paese) **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 2015).

Fra i **risultati positivi** finora raggiunti dal PNMR, vanno ricordati, *in primis*, **l’aggiornamento dell’elenco delle malattie rare** di cui all’Allegato 1 del DM n. 279/2001 e **l’aggiornamento dei LEA** che sono previsti dalla proposta di DPCM recante “Nuova definizione dei livelli essenziali di assistenza” (che prevede anche **l’istituzione dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie**) sulla quale la Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, nell’incontro del 7 luglio 2016, ha espresso il proprio parere favorevole, ma sul quale manca ancora il via libera del MEF. Indicazioni positive si possono trarre anche rispetto al tema dell’**accessibilità al farmaco** per la quale si evidenzia come circa il 76% dei farmaci orfani autorizzati in ambito europeo sia disponibile nel territorio nazionale (tale percentuale sale oltre l’85% se si considerano gli ulteriori canali di erogazione - Legge 648 e Art. 8 della Legge 326/2003 - che l’Agenzia Italiana del Farmaco ha previsto). Rispetto all’ambito dei farmaci si osserva anche una crescita dei farmaci introdotti nell’elenco allegato alla Legge n. 648/1996 che, per le malattie rare, sono ormai 27. Analoghe positive considerazioni possono essere svolte anche rispetto all’area dell’informazione relativamente all’**esistenza di help-line istituzionali di riferimento per le malattie rare** in ambito nazionale.

Positivo anche il dato sul coinvolgimento delle associazioni di rappresentanza dei pazienti negli organismi di partecipazione a livello regionale sulle malattie rare: 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.**

Fra gli **aspetti negativi**, almeno limitatamente agli indicatori di monitoraggio che è possibile allo stato attuale valorizzare, l'ambito della **formazione** dove sono ancora poche le iniziative formative dedicate alle malattie rare e l'area di intervento relativa al "**Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio**" dove le informazioni di interesse (es. copertura delle rilevazioni regionali e interregionali né sulla completezza e qualità dei dati inviati al RNMR, da un lato, 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) non sono ancora note. Da segnalare ovviamente anche la **mancata costituzione del cd. "Comitato Nazionale"** rappresentativo di tutti i diversi portatori di interesse del settore, con il compito di sovraintendere allo sviluppo e all'implementazione del Piano/della Strategia Nazionale per le malattie rare. Altri elementi di criticità sono le **disequità di trattamento delle persone con malattia rara nei diversi territori** di cui sono evidenza il diverso grado di implementazione di alcune azioni quali:

- i percorsi diagnostici terapeutici assistenziali,
- lo sviluppo di programmi assistenziali in grado di garantire la transizione dall'età pediatrica all'età adulta,
- l'utilizzo di soluzioni tecnologiche per supportare la condivisione dell'informazione clinica (es. telemedicina, teleconsulto) e per ridurre la mobilità dei pazienti,
- la regolamentazione della somministrazione di terapie farmacologiche e non in ambito scolastico,
- l'accesso a brevi ricoveri di sollievo per le persone con MR presso strutture di degenza competenti non ospedaliere,
- gli interventi di sostegno alla famiglia e/o al caregiver che si prendono cura di persone con malattia rara ad elevata intensità assistenziale.

Ancora poco implementate anche le "alleanze/coalizioni" almeno per le malattie più rare e complesse dal punto di vista diagnostico e terapeutico e, ancora di più, la sperimentazione e implementazione di nuovi strumenti amministrativi per riconoscere e garantire l'adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza dei centri di riferimento, aspetto sul quale incide notevolmente **la mancata dotazione di risorse finanziarie del PNMR che ne rappresenta uno dei principali elementi di criticità.**