

**UNIAMO**

FEDERAZIONE ITALIANA  
MALATTIE RARE  
ONLUS

Rare Diseases Italy



# MonitoRare

Quinto rapporto sulla condizione  
della persona con  
Malattia Rara in Italia

anno  
2019

## sommario

Prefazione	3
Introduzione	5
Executive summary	7
<b>A. Le malattie rare: una sfida di sistema</b>	<b>12</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	12
2. Il quadro normativo italiano nel contesto europeo	19
2.1 Il quadro normativo europeo	19
2.1.1 L'attività di EURORDIS nel 2018	22
2.2 La rete nazionale italiana per le malattie rare	28
2.2.1 L'attività di UNIAMO nel 2018	34
3. Le persone con malattia rara in Italia	39
3.1 Il Registro Nazionale e i Registri Regionali delle Malattie Rare	39
3.2 Le persone con malattia rara in Italia: un tentativo di stima	40
3.2.1 La composizione per età	43
3.2.2 La composizione per gruppi di patologie	43
3.2.3 L'incidenza: una prima approssimazione	47
4. La metodologia di lavoro del quinto rapporto	48
<b>B. La situazione italiana nel contesto europeo</b>	<b>52</b>
<b>C. Il panorama italiano</b>	<b>58</b>
1. Responsabilità Sociale	58
1.1 Associazioni	61
1.2 Informazione	68
1.3 Formazione	80
2. Ricerca	83
2.1 Ricerca e sperimentazioni cliniche	86
2.2 Bio-banche di ricerca	99
2.3 Registri di ricerca, registri di pazienti	101
3. Assistenza	104
3.1 Rete per le malattie rare e centri di competenza	106
3.2 Prevenzione: screening e laboratori di genetica	113
3.3 Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	124
3.4 Farmaci	129
3.5 Servizi socio-sanitari, sociali, scolastici e del lavoro	141
<b>D. Lo stato di implementazione delle azioni previste dal Piano Nazionale 2013-2016</b>	<b>154</b>
1. Il livello nazionale	154
2. Il livello regionale	158
<b>E. Conclusioni</b>	<b>172</b>
Bibliografia	175
Elenco degli acronimi e delle sigle utilizzati	177
Ringraziamenti	178
Associazioni affiliate ad UNIAMO	179



## prefazione

**Yann Le Cam**

Chief Executive Officer, EURORDIS - Rare Diseases Europe

Questa quinta edizione di *MonitoRare* segna i 10 anni della raccomandazione del Consiglio su un'azione europea nel campo delle malattie rare adottata dalla Commissione europea, dal Consiglio, dal Parlamento europeo, dal Comitato europeo delle regioni, dal Comitato economico e sociale europeo, dall'Unione europea. Questa delicata legislazione ha richiesto ai 28 Stati membri, che hanno sviluppato e adottato questa raccomandazione, lo sviluppo, l'adozione e l'attuazione di piani nazionali per le malattie rare.

La politica europea migliora la vita delle persone che vivono con una malattia rara. La vita dei pazienti e delle famiglie che affrontano le sfide delle malattie potenzialmente letali o gravemente debilitanti è significativamente cambiata rispetto a 20 anni fa. Questi cambiamenti positivi derivano da nuove conoscenze e dalla loro applicazione, da nuove risorse e dalla loro diffusione, da nuove modalità di organizzazione. Questi cambiamenti sono innescati dalla mobilitazione di pazienti e famiglie, medici ospedalieri, ricercatori, soggetti economici delle industrie sanitarie e del digitale, dipendenti pubblici e responsabili politici. Ma ciò che consente a questa emergenza di tradursi in benefici per la società, progressi concreti per le persone, è il quadro normativo.

Le basi della politica sulle malattie rare in Europa e in Italia sono i regolamenti dell'UE sui medicinali orfani (1999), sull'uso pediatrico dei medicinali (2006), sulle terapie medicinali avanzate (2007), così come la comunicazione della Commissione (2008) e raccomandazione del Consiglio (2009) su un'azione europea nel settore delle malattie rare, la direttiva sul diritto dei pazienti alla sanità transfrontaliera (2011), il lancio di 24 reti di riferimento europee per le malattie rare (2017), il lancio del European Joint programme co-finanziato per le malattie rare (2019), oltre 900 milioni di euro dedicati alle malattie rare nel 7° Programma Quadro - Horizon 2020, progetti essenziali sostenuti dal programma di sanità pubblica dell'UE.

La politica nazionale migliora la vita delle persone che vivono con una malattia rara. L'Italia è uno dei principali Stati membri in questi processi dell'UE. L'Italia mostra un forte impegno con il suo Piano Nazionale, l'identificazione e il sostegno ai centri di competenza a livello regionale e nazionale, una cultura dei registri a livello regionale o di malattia. Il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità ha svolto un ruolo essenziale di coordinamento nella preparazione e nella promozione dei piani nazionali in tutta Europa. L'AIFA è un'istituzione innovativa che raccoglie le sfide delle malattie rare e svolge un ruolo molto importante nel lavoro scientifico, normativo e politico dell'UE. L'Italia ha diversi leader nel settore farmaceutico e biotecnologico per le malattie rare.

Le organizzazioni di pazienti sono l'incarnazione, l'ispirazione, l'anima di queste azioni, la voce delle persone che vivono con una malattia rara. La recente adozione della legge italiana sullo Screening neonatale esteso è un punto di riferimento da elogiare che a sua volta stimolerà azioni politiche simili in altri Stati membri e, auspicabilmente, una convergenza europea. Senza dubbio, queste azioni combinate migliorano la vita delle persone. Lavorare insieme come partner è il fattore chiave del successo: nelle malattie rare, i successi sono direttamente correlati alla collaborazione.

Politiche, avanzamento scientifico, traslati in nuovi strumenti diagnostici o farmaci o tecnologie assistive si traducono in sopravvivenza, migliore qualità della vita, nuove speranze.

Stiamo vivendo un momento emozionante. Ci sono le tanto sognate ed enormi opportunità dalla scienza e dalla tecnologia, che si traducono in innovazione. L'ultimo decennio ha generato test diagnostici genetici per la maggior parte delle malattie rare, affidabili tecnologie di screening neonatale, potenziale di sequenziamento dell'intero genoma nella pratica medica di routine, imaging medico rivoluzionario, procedure chirurgiche più efficaci e meno invasive, molti più dispositivi medici e tecnologie assistive, oltre 200 nuovi farmaci, e ora arrivano il primo gene curativo o terapia cellulare per ADA-SCID grazie a Telethon Italia, per l'atrofia muscolare spinale, per i tumori rari con terapie CART-T e persino per una malattia rara incorporata nella cultura italiana come la Beta-talassemia. La vera sfida di queste innovazioni è che sono utili solo quando significative per i pazienti e accessibili per la società.

Il nostro obiettivo comune dovrebbe ora essere quello di migliorare gli esiti sociali e sanitari delle persone con malattia rara. Non dovremmo più concentrarci solo su centri di competenza, registri, metodi per valutare il valore medico o economico di un nuovo intervento terapeutico; sono tutti necessari, ma sono i tubi; cosa conta è la qualità dell'acqua del rubinetto alla fine del tubo; e questo è l'esito finale della persona.

Oggi le opportunità e le sfide richiedono una visione più ampia affinché la nostra società sia consapevole della tragedia di essere affetti da una malattia rara e del potenziale di vivere una vita intera con una malattia rara; l'essere umano ha bisogno di essere rimesso al centro, la vita di una persona con una malattia rara vale come qualsiasi altra vita; in questa quarta rivoluzione industriale, la società e i sistemi sanitari devono adattarsi per accogliere l'innovazione trasformativa e riconoscere il nuovo ciclo economico dell'innovazione; collettivamente, dobbiamo avere il coraggio di innovare di più nei processi - nei processi di valutazione scientifica ed economica e nei processi decisionali - riequilibrare alcuni poteri economici per creare la condizione di un nuovo accordo che consenta di portare l'innovazione scientifica e la tecnologica alle persone mentre riduciamo le disuguaglianze.

EURORDIS sta promuovendo la causa delle malattie rare alla Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti umani poiché è qui che sono le nostre sfide future, nella Convenzione delle Nazioni Unite sulle disabilità, per riconoscere l'interconnessione, posizionando le malattie rare negli Obiettivi di sviluppo sostenibile 2030 SDG, promuovendo le malattie rare nella prossima Dichiarazione politica delle Nazioni Unite sulla copertura sanitaria universale, con l'obiettivo di una risoluzione delle Nazioni Unite sulle malattie rare e un programma dell'Organizzazione Mondiale della Salute sulle malattie rare.

Non possiamo lasciare al caso come affrontare le sfide attuali. Abbiamo maggiori possibilità di un futuro migliore se noi prepariamo questo futuro. A tal fine, EURORDIS sta conducendo un progetto di natura previsionale - "Rare 2030" - con partners nel Regno Unito, Germania e Italia che coinvolgono l'istituto di ricerca italiano ISINOVA, due leader europei delle Reti Europee di Riferimento (ERN) Luca Sangiorgi per le malattie ossee rare e Maurizio Scarpa per le malattie metaboliche rare, in collegamento con tutte le 24 Reti. Questo progetto coinvolge più di 20 italiani nel gruppo di esperti, che identificherà le tendenze, le opportunità e le sfide per progettare il possibile scenario del 2040 ed elaborerà le opzioni politiche per arrivare al nostro scenario collettivamente preferito verso il 2030. Questo sforzo collaborativo è una preparazione per la politica e le azioni future.

È necessaria una nuova legislazione UE per mobilitare tutti gli Stati membri e tutte le parti interessate sul miglioramento dei risultati sanitari e sociali dei pazienti, con una valutazione qualitativa e quantitativa per misurare una sopravvivenza più lunga, una migliore qualità di vita e l'inclusione sociale. L'approccio olistico alle cure, l'integrazione di aspetti medici e sociali è fondamentale nelle nuove strategie. La partecipazione attiva del paziente rende possibile il feedback della sua esperienza, la co-creazione di soluzioni, azioni autonome e responsabili.

Dobbiamo monitorare l'attuazione delle politiche europee e nazionali passate, recenti e future, nonché verificare come influiscono sul miglioramento degli esiti sanitari e sociali, anche attraverso la collaborazione, strutturata e integrata. Questo è ciò che MonitoRare è e per questo motivo è sempre più considerato come un riferimento in Italia e un modello d'ispirazione per gli altri paesi in Europa. Voglio porgere ad UNIAMO e ai suoi partners le mie congratulazioni per questo importante risultato.



## introduzione

**Annalisa Scopinaro**

Presidente UNIAMO F.I.M.R. APS Onlus

### **1999-2019: 20 anni a servizio della comunità delle persone con malattia rara.**

UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare è stata costituita nel 1999 – nel periodo in cui venivano gettate le basi della politica sulle malattie rare in Europa e in Italia – da alcuni rappresentanti di associazioni di persone con malattia rara già affiliati ad EURORDIS, la federazione di riferimento a livello europeo per le associazioni del settore delle malattie rare, con l'obiettivo di unirsi per essere un'unica voce su argomenti specifici come l'assistenza, l'accessibilità alla cura, la ricerca e con l'impegno di *“costruire una strategia europea unica globale integrata a lungo termine rispondente ai bisogni delle persone affette da patologie rare in tutta l'Europa capace di mettere a sistema la complessità degli interventi”*.

Un impegno che continua, cresce e si rinnova e che vede oggi impegnate in Italia ben 116 associazioni di patologie rare che unite nella Federazione ne promuovono la missione: *“migliorare la qualità della vita delle persone colpite da malattia rara, attraverso l'attivazione, la promozione e la tutela dei diritti vitali dei malati rari nella ricerca, nella bioetica, nella salute, nelle politiche sanitarie e socio-sanitarie”*.

### **2009-2019: 10 anni di Raccomandazioni sulle azioni europee nel campo delle malattie rare**

La prima decade degli anni Duemila, grazie alla sinergia *“persone con malattia rara-istituzioni”*, è stata scandita da fondamentali atti normativi a livello europeo che hanno dato una precisa impronta alle politiche sanitarie per le malattie rare e si è chiusa con l'importante approvazione a giugno 2009 delle Raccomandazioni del Consiglio Europeo sulle azioni europee nel campo delle malattie rare, volte ad istituire misure a livello europeo per migliorare le conoscenze sulle malattie rare nonché sulla cura e sulla qualità della vita delle persone con malattia rara. Le Raccomandazioni hanno avuto, da un lato, il fondamentale merito di stimolare gli Stati Membri ad attivare i percorsi di programmazione dei Piani/delle Strategie Nazionali in materia di malattie rare e, dall'altro, di tracciare la rotta rispetto alle strategie da sviluppare per migliorare, la diagnosi, la cura e l'assistenza delle persone con malattia rara che i provvedimenti degli anni successivi hanno gradualmente implementato (basti pensare, da ultimo, agli *European Reference Networks*).

### **2015-2019: 5 anni di *“MonitoRare – Il rapporto sulla condizione della persona con malattia rara in Italia”***

Il processo di empowerment delle persone con malattia rara e delle loro organizzazioni di riferimento – anch'esso già riconosciuto e promosso nelle Raccomandazioni del 2009 – ha portato 5 anni fa la Federazione a decidere di intraprendere un'altra nuova e stimolante sfida: realizzare un rapporto periodico sulla condizione della persona con malattia rara in Italia. Il progetto è nato con obiettivi ambiziosi:

- ▶ offrire alla Federazione e alle associazioni affiliate uno strumento per l'analisi e la valutazione comparata del sistema nazionale e dei diversi sistemi regionali per l'assistenza alle persone con malattia rara anche attraverso la verifica dello stato di attuazione delle azioni previste dal PNMR 2013-2016;
- ▶ favorire la partecipazione attiva delle persone con malattia rara e dei loro rappresentanti associativi nell'esercizio del diritto di cittadinanza nel SSN/SSR (*empowerment individuale*);
- ▶ offrire a tutti i portatori di interesse del settore uno strumento operativo per il miglioramento delle qualità dell'assistenza alle persone con malattia rara (*empowerment organizzativo*);
- ▶ contribuire a mantenere il tema delle malattie rare al centro del dibattito politico in ambito sanitario e socio-sanitario per il miglioramento della qualità della vita delle persone con malattia rara e dei loro familiari (*empowerment di comunità*).

Parafrasando il titolo di uno dei primi noti progetti della Federazione, il claim del rapporto “MonitoRare” potrebbe essere “conoscere per decidere”: al fine di pianificare al meglio la risposta alle sfide poste dalle malattie rare abbiamo esigenza di informazioni sull’epidemiologia, sull’accesso alla diagnosi, alla cura e all’assistenza e ai servizi sociali, sui programmi di ricerca, oltre alla necessità di avere un chiaro quadro giuridico, organizzativo ed economico di facile accesso.

### **2019 – 2030: verso il futuro**

Gli importanti anniversari che si festeggiano quest’anno non devono, però, allentare la nostra tensione verso i nuovi traguardi da raggiungere per dare risposte alle, purtroppo ancora numerose, esigenze ancora insoddisfatte delle persone con malattia rara a cominciare dall’esigenza di una presa in carico olistica centrata sulla persona intesa nella sua globalità, integrando gli aspetti sanitari e quelli sociali come proposto dal recente documento programmatico di EURORDIS e dei suoi membri “Accesso all’assistenza centrata sulla globalità della persona per non lasciare indietro nessuno”. Una meta ambiziosa che richiede interventi organici, integrati fra di loro e co-progettati con i diversi stakeholder da realizzare dentro ad un quadro di programmazione condiviso.

Salute, integrazione scolastica, opportunità di inserimento lavorativo, sport, tempo libero, possibilità di viaggiare, ausili, assistenza domiciliare, telemedicina ... questi alcuni degli aspetti attraverso i quali passa il miglioramento della qualità di vita delle persone con malattia rara.

Auspiciando la possibilità di proseguire su questo fondamentale percorso di collaborazione con tutti i portatori di interesse del settore delle malattie rare, voglio esprimere la mia personale gratitudine a quanti hanno sostenuto UNIAMO F.I.M.R. APS nel complesso cammino di questi anni e, non ultimo, hanno collaborato attivamente alla redazione del presente Rapporto mettendo a disposizione dati, informazioni e conoscenze. In particolare Assobiotec che ne ha reso possibile la realizzazione. Un ringraziamento che va chiaramente esteso a tutte le persone con malattia rara e/o loro familiari che quotidianamente lottano per un futuro migliore e alle cui istanze e proposte auspico che questo Rapporto sia in grado di dare nuovamente efficacemente voce.





## executive summary

In premessa va ricordato come nell'anno 2018 sia proseguito il lavoro di adeguamento da parte di Regioni/PPAA, **dei registri regionali delle malattie rare (RRMR) e delle reti regionali per le malattie rare in conformità al nuovo elenco delle malattie rare di cui all'art. 52 e all'Allegato 7 del DPCM "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502"** nonché per la **progressiva implementazione dei sistemi regionali di screening neonatale esteso (SNE)** delle malattie metaboliche ereditarie come disciplinato dalla Legge n. 167/2016 e 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": a fine 2018 il programma SNE regionale era in via di finalizzazione anche nelle ultimi 3 Regioni che non lo avevano ancora attivato.

In tema di screening neonatale va positivamente rilevato anche l'**allargamento alle malattie neuromuscolari di origine genetica, alle immunodeficienze congenite severe e a malattie da accumulo lisosomiale** avvenuto con la Legge di Bilancio 2019 con una dotazione di ulteriori 4 milioni di euro.

Un altro, importante, fronte che ha visto attivamente impegnate le Regioni nel più generale ambito di intervento rivolto alle persone con disabilità, è stato rappresentato dalla **attuazione dei programmi di intervento del Fondo per l'assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare** (di cui alla L. n. 112/2016) con l'impiego delle risorse stanziare (90 milioni di euro per il 2016, 38 per il 2017 e 51,1 per il 2018), ancorché si rilevi ancora una certa difficoltà ad apprezzare gli esiti di questo intervento.

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 mancate azioni "di sistema". Ci riferiamo, *in primis*, a:

- **mancata costituzione del Comitato Nazionale previsto dal Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR) 2013-2016;**
- **mancata valutazione del PNMR 2013-2016;**
- **ritardato avvio del processo di aggiornamento della programmazione nazionale di settore.**

Su questi punti, proprio mentre ci accingiamo ad andare in pubblicazione, è giunta la notizia della firma del Decreto del Direttore Generale della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute del 20.6.2019 che istituisce presso il Ministero della Salute, il **Gruppo di lavoro per l'aggiornamento del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2106** formato da Ministero della Salute, Regioni, Agenas, ISS, AIFA, UNIAMO FI.M.R., Fondazione Telethon, Comitato EMA, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Fra i compiti affidati al Gruppo di lavoro anche l'individuazione di indicatori e strumenti per il monitoraggio delle azioni previste dallo stesso PNMR, anche nell'ottica della verifica del PNMR 2013-2016. Su questo punto va sottolineato come UNIAMO abbia monitorato, da cinque anni a questa parte, con la collaborazione di tutti gli stakeholders, le azioni previste dal PNMR. Si auspica che il Rapporto possa essere utilizzato come base di partenza dal Gruppo di Lavoro, tenendo conto delle dimensioni di analisi inglobate di anno in anno e che riflettono le nuove necessità connesse ad una presa in carico globale della persona con malattia rara. Al gruppo di lavoro viene affidata anche la funzione di svolgere i compiti di coordinamento e monitoraggio del precedente **Organismo di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo delle ERNs** (DM 27.07.2015 di cui all'Art. 13 comma 2 del D. Lgs. 4/3/2014 n. 38) che era venuto a scadenza nel corso del 2018 e nel quale, fino ad oggi, i rappresentanti associativi delle persone con malattia rara non erano stati coinvolti.

Per gli altri aspetti, più puntuali, dei quali si riferisce più ampiamente nel testo del rapporto si potrebbe provare a riassumere il tutto con la classica 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 quinta edizione di MonitoRare conferma sono:

● **l'accessibilità del farmaco<sup>1</sup>**

- ▶ **il numero di farmaci orfani complessivamente disponibili in Italia a fine 2017 è pari a 94.** Le nuove autorizzazioni da parte di AIFA nel corso del 2017 sono state **14**, in linea con il dato medio del triennio 2014-2016 (pari a 15);
- ▶ **i consumi di farmaci orfani, dal 2013 al 2017, sono aumentati del 69,3% in termini assoluti e del 66,6% in termini relativi** sul totale dei consumi di farmaci;
- ▶ **la spesa per i farmaci orfani è salita dai 917 milioni di € del 2013 ai 1.599 milioni di € del 2016 (+74,4%):** nello stesso periodo di tempo **l'incidenza della spesa per i farmaci orfani sul totale della spesa farmaceutica è salita dal 4,7% al 7,2% (+54%);**
- ▶ **il numero di farmaci per le malattie rare compresi nell'elenco della Legge n. 648/1996 è cresciuto dai 13 del 2012 ai 31 del 2018 (con un incremento di 3 unità sul 2017);**
- ▶ **le richieste di accesso al fondo AIFA** (di cui alla Legge 326/2003, Art. 48) **raddoppiano rispetto al 2017: da 82 a 164** (ricordiamo che erano appena 20 nel 2016), con un tasso di approvazione delle richieste che sale dal 65,1% al 90,1% (il numero di beneficiari sale a 575 includendo anche i tumori rari). Oltre 14 milioni di euro la spesa nel 2017<sup>2</sup> (7,4 mln € nel 2016, 1,1 mn € nel 2015);

● **l'accesso alle informazioni**

- ▶ **18 Regioni/PPAA** hanno un **sistema istituzionale di informazione dedicato alle malattie rare**, 14 delle quali sotto forma di help line telefonica strutturata; nel corso del 2018 altre 2 help line regionali - il Centro di Ascolto Malattie Rare della Regione Toscana e il Centro di ascolto per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta - sono entrate nell'European Network of Rare Diseases Help Lines di cui fanno parte a livello europeo 24 servizi di help-line, andandosi ad aggiungere al Telefono Verde Malattie Rare del CNMR- ISS e al Coordinamento delle malattie rare della Regione Veneto;

● **la formazione**

- ▶ 17 Regioni/PPAA hanno inserito il tema delle malattie rare nei contenuti della formazione ECM regionale/provinciale;
- ▶ 16 Regioni PPAA hanno inserito il tema delle malattie rare nei piani formativi delle Aziende sanitarie della regione/PA;
- ▶ cresce il numero di eventi formativi dedicato alle malattie rare. Il numero di corsi ECM dedicati alle malattie rare passa dai 27 del 2017 ai 67 del 2018 di cui ben 5 in modalità FAD (formazione a distanza (parole chiave: malattia/e rara/e);

● **screening neonatale e laboratori clinici**

- ▶ nel quinquennio 2013-2017 si osserva una **crescita decisa della copertura dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie, aumentato di quasi 50 punti percentuali (dal 30,9% del 2013 al 78,3% del 2017)**, ancorché il numero di patologie presenti nel pannello di screening nelle diverse Regioni presenti ancora alcune differenze per il diverso grado di attivazione sul tema precedentemente alla Legge n. 167/2016 nonché per la diversa velocità di implementazione delle previsioni della nuova normativa;
- ▶ **costante crescita nell'ultimo quinquennio del numero di malattie rare testate nei laboratori clinici** considerati nel database di Orphanet che, a fronte della sostanziale stabilità del numero di laboratori, **aumentano di oltre l'80%: da 1.107 nel 2013 a 1.999 nel 2018;**

● **la qualità e la copertura dei sistemi di sorveglianza**

- ▶ **aumenta la copertura dei registri regionali delle malattie rare: la prevalenza stimata sulla po-**

<sup>1</sup> Fonte: lista AIFA (che contiene non solo i farmaci orfani ma anche i cosiddetti "orphan-like" e quelli per il trattamento di malattie rare presenti nel registro Orphanet). I dati 2018 non sono ancora disponibili.

<sup>2</sup> Al momento della pubblicazione non è ancora disponibile il dato 2018.





polazione delle persone inserite nei RRMR al 31.12.2018 sale a **0,60% (0,70% nei minori di 18 anni)** dallo 0,30% di MonitoRare 2015.

- ▶ per la prima volta **i dati sono relativi a tutte le malattie rare di cui di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017**: sulla base delle quasi 310.000 PcMR registrate nei RRMR il gruppo più presente è quello delle **malattie del sistema nervoso centrale e periferico (18%)**, a seguire il gruppo delle **malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi generiche e delle malattie del sangue e degli organi ematopoietici (13%)**; quindi le **malattie dell'apparato visivo (10%)**, del **metabolismo (8%)**, del **sistema osteo-muscolare e del tessuto connettivo (7%)** e del **sistema circolatorio (7%)**. **Gli altri gruppi di patologie non superano la soglia del 5%**;
- ▶ al momento si conferma il dato della precedente edizione di MonitoRare secondo cui, sulla base dei dati dei RRMR il **numero di complessivo di persone con malattia rara** nel nostro paese potrebbe arrivare a superare le **770.000** unità con una prevalenza massima stimata dell'**1,27%** sulla popolazione;
- ▶ **1 persona con malattia su 5 ha meno di 18 anni**, come già evidenziato nella precedente edizione di MonitoRare;

#### ● la ricerca

- ▶ **aumenta ancora il peso degli studi clinici autorizzati sulle malattie rare sul totale delle sperimentazioni cliniche**: dal **20,0%** del **2013** al **31,5%** del **2018** (+ 6 punti percentuali sul 2017), dato reso ancora più significativo dal fatto che nell'ultimo anno si è osservato un deciso incremento degli studi (210 nel 2018 a fronte dei 144 del 2017) in linea con il trend generale;
- ▶ **praticamente 1 sperimentazione clinica su 2 (48,9%)** nel 2018 è relativa a studi di **Fase I o II** (47,5% nel 2017);
- ▶ cala leggermente il peso dei **principi attivi di natura biologica/bio-tecnologica** che **rappresentano il 29,0% del totale delle sperimentazioni cliniche sulle malattie rare** nel 2018 (rispetto al 37,5% del 2017), mentre i principi attivi di natura chimica si assestano al 58,5% (rispetto al 51,4% del 2017);
- ▶ cala, pur rimanendo elevata, la presenza dei **gruppi di ricerca italiani nei progetti relativi alle malattie rare inseriti nella piattaforma Orphanet: 15,8% nel 2018** (a fronte del 19,9% del 2017);
- ▶ **321 i progetti di ricerca corrente sulle malattie rare condotti dagli IRCSS nel 2018 (10,6%** del totale, in crescita rispetto all'anno precedente) **per un valore di quasi 10,2 milioni di euro** (10,0% del totale, in crescita rispetto all'anno precedente);
- ▶ **4,7 milioni di euro (13,4%** del totale) le risorse della **ricerca sanitaria finalizzata** investite su progetti per le malattie rare (in calo rispetto all'anno precedente);
- ▶ **7 dei 12 progetti finanziati dal Bando AIFA 2017 per la ricerca indipendente sono relativi alle malattie rare**;

#### ● 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)**: 188 sui 952 totali (20,0%) 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 delle persone con malattie rare e dei loro rappresentanti associativi

- ▶ come sopra ricordato, **un rappresentante delle persone con malattia rara è stato individuato fra i componenti del nuovo Gruppo di Lavoro** che dovrà portare all'aggiornamento del **Piano Nazionale delle Malattie Rare** e che assume anche la funzione dell'**Organismo di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo delle ERNs**;
- ▶ **17 le Regioni/PPAA** che prevedono la **presenza dei rappresentanti delle associazioni delle persone con malattia rara negli organismi di partecipazione a livello regionale sulle malattie rare**;

- ▶ **36 su 263 (13,7%)** rispetto ai 17 (su 86, 19,7% delle primavera 2016) i **rappresentanti delle PcMR italiane coinvolti nei 24 european patient advocacy groups (ePAGs)** formalmente costituiti; **16 su 24 gli ePAGs in cui è presente almeno un rappresentante italiano (66,7%** versus il 62,6% dell'anno precedente);
- ▶ **3 rappresentanti delle persone con malattia rara sono componenti del “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*”;
- ▶ **un rappresentante delle persone con malattia rara è componente del centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali** previsto dalla Legge 11 gennaio 2018, n. 3 “*Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute*”.

Da registrare positivamente anche il fatto che, a fine 2018, sono **17 le Regioni/PPAA che hanno inserito il tema delle malattie rare nell'ambito degli strumenti generali di programmazione sanitaria** (vigenti o in via di approvazione nel 2018) o che hanno definito un Piano Regionale Malattie Rare.

Una citazione a sé merita anche lo sforzo che l'INPS sta approfondendo per **l'adeguata valutazione della complessità delle malattie rare in sede di commissione di riconoscimento dell'invalidità civile**. Il positivo impatto delle linee guida e delle comunicazioni tecnico-scientifiche elaborate sul tema dall'INPS – diverse delle quali solo nell'ultimo anno e quindi ancora lungi dal produrre pienamente i loro effetti – sono evidenti dai dati relativi al **riconoscimento dell'invalidità civile per le malattie rare nel periodo 2014-2018**. Sono stati quasi 14.200 i riconoscimenti di invalidità civile (indennità di frequenza, assegno di invalidità, pensione di invalidità, indennità di accompagnamento) avvenuti nel quinquennio 2014-2018 per le 16 malattie rare considerate con una **media di poco superiore ai 3.000 casi annui** nell'ultimo triennio. I riconoscimenti sanitari per malattia rara nel periodo 2014-2018 hanno rappresentato mediamente lo 0,40% del totale con una stima di **spesa annua che è salita dai 9,5 milioni di euro del 2014 ai quasi 14,5 milioni di euro del 2018**.

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 sono esemplificazione:

- ▶ le disequità 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 ancora parzialmente disomogenea attivazione dello screening neonatale esteso di cui alla Legge n. 167/2016;
- ▶ il diverso grado di regolamentazione della somministrazione di terapie farmacologiche e non in ambito scolastico oggetto di specifica disciplina in 9 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.**

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*

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 il riparto del Fondo Sanitario Nazionale (FSN) 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 n. 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 (107 miliardi), 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 del FSN 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 seconda edizione di MonitoRare. Questa dialettica fra livello centrale e locale ha comportato notevoli ritardi, specie per il triennio 2014-2016, nella deliberazione dei provvedimenti definitivi del CIPE, inerenti alla ripartizione tra le Regioni e le Province autonome della quota indistinta del Fondo sanitario nazionale (FSN).

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 Livelli Essenziali di Assistenza (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). Pertanto, per il 2015, in base all'intesa del 23 dicembre 2015, il livello di finanziamento del SSN è stato complessivamente pari a 109,7 miliardi: tale cifra, partendo dal fabbisogno individuato dalla legge di stabilità per il 2015 pari a poco



più di 112 miliardi di euro, ha tenuto conto sia della riduzione di circa 2,5 miliardi di euro disposta a regime per la spesa sanitaria corrente, sia dell'incremento di 5 milioni di euro per il finanziamento aggiuntivo dello screening neonatale a decorrere dal 2015, misure entrambe disposte dalla medesima legge di stabilità per il 2015. Non si può quindi non evidenziare come in questo continuo sforbiciare 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.

La legge di stabilità 2016 (Legge n. 208/2015) aveva ridefinito, per il 2016, il livello del fabbisogno sanitario in 111 miliardi di euro e tale è stato il finanziamento. L'Intesa dell'11 febbraio 2016 ha poi provveduto a rideterminare il livello del finanziamento del SSN ad un valore di poco superiore ai 113 miliardi di

euro per l'anno 2017 e quasi pari a 115 per l'anno 2018. Successivamente, la legge di bilancio 2017 (Legge n. 232/2016) ha ancora rideterminato, in diminuzione, il livello del finanziamento del fabbisogno sanitario nazionale standard cui concorre lo Stato, portandolo a 113 miliardi di euro per il 2017, a 114 miliardi di euro per il 2018 e 115 miliardi di euro per il 2019. 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 passata dai 109,2 miliardi di euro inizialmente previsti ai 111,7 miliardi di euro finali di cui alla Delibera 22 dicembre 2017 n. 117 del CIPE "Fondo sanitario nazionale 2017 - Riparto delle disponibilità finanziarie per il Servizio sanitario nazionale". Corre l'obbligo di evidenziare come si tratti di una cifra inferiore alla previsione della Legge di Bilancio per il 2017 (113 miliardi – Legge n. 232/2016) e anche a quella prevista dalla Legge di Stabilità del 2016 (112,5 miliardi che a sua volta aveva già ridotto di circa 4 miliardi gli stanziamenti previsti).

Analogamente le previsioni di 114 miliardi di euro per il 2018 sono successivamente scese dapprima a 113,4 miliardi per poi calare ulteriormente fino ai 112,7 miliardi finali di cui alla Delibera 28 novembre 2018 n. 72 del CIPE "Fondo sanitario nazionale 2018 - Riparto delle disponibilità finanziarie per il Servizio sanitario nazionale" (che includono anche i 30 milioni di euro, che la legge di bilancio 2018 ha destinato ai fondi contrattuali per il trattamento economico accessorio della dirigenza medica, sanitaria e veterinaria). La maggiore parte di queste risorse, ovvero 109,9 miliardi di euro, sono destinati al finanziamento indistinto dei LEA inclusa la quota destinata alla cura e alla prevenzione della fibrosi cistica.

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 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 "Prevenzione: screening e laboratori di genetica".

**Figura 1. Il finanziamento del Servizio Sanitario Nazionale, Anni 2014-2018 (dati in miliardi di euro)**

Provvedimento	Anno	Dotazione
Delibera Comitato interministeriale per la programmazione economica del 29 aprile 2015 n. 52	2014	109,9
Delibera Comitato interministeriale per la programmazione economica del 3 marzo 2017 n. 27	2015	109,7
Delibera Comitato interministeriale per la programmazione economica del 3 marzo 2017 n. 34	2016	111,0
Delibera Comitato interministeriale per la programmazione economica del 22 dicembre 2017 n. 117	2017	111,7
Delibera Comitato interministeriale per la programmazione economica del 28 novembre 2018 n. 72	2018	112,7





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 generali 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 27 dicembre 1997 n. 449, 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 (MLPS) 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 (Legge 23 dicembre 2014 n. 190) 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 (311,6 milioni di euro rispetto ai 313 previsti) nel 2016, anno in cui, peraltro, il riparto è avvenuto solo nell'autunno inoltrato: il Decreto del MLPS porta, infatti, la data del 10 ottobre 2016. Questo termine temporale è stato addirittura superato nelle due annualità successive nelle quali

il Decreto di riparto è intervenuto solo a fine novembre contribuendo a determinare un quadro di incertezza nelle scelte relative alla programmazione dei servizi. Nel 2017 si è, infatti, assistito ad una febbrile trattativa fra i vari livelli istituzionali interessati rispetto alla dotazione del FNPS: secondo l'iniziale ipotesi di riparto, contenuta nell'Intesa raggiunta in Conferenza Stato Regioni del 23 febbraio 2017, l'entità delle risorse che lo Stato avrebbe dovuto trasferire alle Regioni sarebbe dovuta scendere da 313 a 99,8 milioni di euro e, similmente, avrebbe dovuto esserci un taglio di 50 milioni di euro anche al Fondo Nazionale per le Non Autosufficienze di cui riferiamo successivamente. Solo a fine anno, con il Decreto Ministeriale - Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali 23 novembre 2017 *"Riparto del fondo nazionale politiche sociali e quota del fondo per la lotta alla povertà e all'esclusione sociale annualità 2017"* (peraltro pubblicato in Gazzetta Ufficiale solamente ad inizio 2018) è avvenuto l'effettivo riparto delle risorse del FNPS 2017. Per l'annualità 2017, l'entità delle risorse effettivamente ripartite è pari a 77,8 milioni di euro, anziché 313 milioni, per effetto di due disposizioni. L'Intesa del 23 febbraio 2017 tra Governo, Regioni e Province Autonome, che riduce a 99,8 milioni di euro le risorse del FNPS da ripartire e l'entrata in vigore del Codice del Terzo settore (Decreto Legislativo 3 luglio 2017 n. 117), che, a decorrere dall'anno 2017, trasferisce le risorse finanziarie del FNPS destinate alla copertura degli oneri relativi agli interventi in materia di Terzo settore di competenza del Ministero del lavoro e delle politiche sociali su un apposito capitolo di spesa iscritto nello stato di previsione del Ministero del lavoro e delle politiche sociali. Con il medesimo Decreto 2017 sono state ripartite alle Regioni anche le risorse afferenti al «Fondo per la lotta alla povertà e all'esclusione sociale», pari a 212 milioni di euro portando il totale 2018 ad una cifra di poco inferiore ai 290 milioni di euro. In maniera analoga, l'effettivo riparto delle risorse del FNPS 2018, pari a circa 276 milioni di euro<sup>1</sup> di cui 9,2 trattenuti a livello centrale) è avvenuto solo con il Decreto Ministeriale - Ministero

<sup>1</sup> A valere sulla quota del Fondo nazionale per le politiche sociali destinata alle regioni sono finanziate, per non meno di 4 milioni di euro, azioni volte all'implementazione delle Linee di indirizzo sull'intervento con bambini e famiglie in situazione di vulnerabilità (P.I.P.P.I.) di cui all'accordo in Conferenza unificata ai sensi del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281 in data 21 dicembre 2017 tra il Governo, le regioni e Province autonome di Trento e Bolzano e le autonomie locali.

del Lavoro e delle Politiche Sociali 26 novembre 2018 *“Riparto del fondo nazionale politiche sociali e quota del fondo per la lotta alla povertà e all’esclusione sociale annualità 2018”* (pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 10 gennaio 2019). La riduzione dell’ammontare del FNPS 2018 era stata “anticipata dal Decreto 28 dicembre 2017 (*“Ripartizione in capitoli delle Unità di voto parlamentare relative al bilancio di previsione dello Stato per l’anno finanziario 2018 e per il triennio 2018-2020”* – Tabella 4) con il quale il FNPS veniva ridotto a 276 milioni di euro per il 2018 e a 281 milioni di euro rispettivamente per il successivo biennio. Con la *“Seconda nota di variazioni al bilancio di previsione dello stato per l’anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021”*, la dotazione annuale del FNPS è stata elevata a 401 milioni di euro a decorrere dall’anno 2019<sup>2</sup>.

Il 2018 è stato anche l’anno nel quale si sono applicate per la prima volta le disposizioni contenute nel Decreto legislativo 15 settembre 2017 n. 147, che istituisce la rete della protezione e dell’inclusione sociale, e, in particolare:

- il comma 6, lettera a), che prevede che la rete elabori un Piano sociale nazionale, quale strumento programmatico per l’utilizzo delle risorse del Fondo nazionale per le politiche sociali;

- il comma 7, che prevede che il piano abbia natura triennale con eventuali aggiornamenti annuali e che il piano medesimo sia adottato nelle medesime modalità con le quali i fondi cui si riferisce sono ripartiti alle regioni.

Coerentemente con tali previsioni normative, il Decreto di riparto del FNPS 2018 all’articolo 1 comma 1 dispone l’adozione del Piano sociale nazionale, relativo al triennio 2018-2020, approvato dalla Rete della protezione e dell’inclusione sociale nella seduta del 15 ottobre 2018 e al comma 2 ricorda che il *“Piano di cui al comma 1 costituisce l’atto di programmazione nazionale delle risorse afferenti al Fondo nazionale per le politiche sociali e individua, nel limite di tali risorse, lo sviluppo degli interventi e dei servizi necessari per la progressiva definizione dei livelli essenziali delle prestazioni sociali da garantire su tutto il territorio nazionale”*.

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

**Figura 2. La dotazione del Fondo Nazionale Politiche Sociali, Anni 2014-2018 (dati in milioni di euro)**

Provvedimento	Anno	Dotazione <sup>3</sup>
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	311,6
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro dell’Economia e delle Finanze del 23 novembre 2017	2017	289,8 (77,8 + 212)
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro dell’Economia e delle Finanze del 26 novembre 2018	2018	275,9

<sup>2</sup> Per una trattazione più estesa del Fondo Nazionale Politiche Sociali si rimanda alla consultazione del sito [www.condicio.it](http://www.condicio.it) che presenta un’interessante e approfondita disamina dell’oggetto.

<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 (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).



aggiuntive rispetto alle risorse già destinate alle prestazioni e ai servizi a favore delle persone non autosufficienti 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 Sclerosi Laterale Amiotrofica (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 nell'ambito del Programma di azione biennale per la promozione dei diritti e l'integrazione delle persone con disabilità (tale quota, come vedremo più avanti, è stata elevata a 15 milioni di euro negli anni 2017 e 2018). 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>4</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 2015), finalizzato anche al finanziamento degli interventi a sostegno delle persone affette da Sclerosi laterale amiotrofica. Come per il FNPS, anche per FNNA a partire dal 2016 si è registrata una progressiva dilazione nel tempo del termine di approvazione del Decreto di riparto fra le Regioni delle somme assegnate. La Legge di Bilancio 2017 (Legge 11 dicembre 2016, n.232) ha incrementato il FNNA di ulteriori 50 milioni di euro annui per un totale di 450 milioni di euro annui a decorrere dall'anno 2017. Per l'annualità 2017, l'entità delle risorse effettivamente ripartite è stata pari a 513,6 milioni di euro, per effetto di due disposizioni. In particolare, la nota

del 20 marzo 2017 del Presidente della Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, che ha espresso la volontà di integrare, con risorse proprie e per un importo complessivo pari a 50 milioni di euro, le risorse nazionali afferenti al FNNA, a seguito del ridimensionamento che si era precedentemente concordato con l'Intesa del 23 febbraio 2017 e il comma 109, dell'art. 1, della Legge 24 dicembre 2012, n. 228, che dispone l'incremento del FNNA, sino alla concorrenza di 40 milioni di euro annui, con le eventuali risorse derivanti dalle attività di accertamento della permanenza dei requisiti sanitari nei confronti dei titolari di invalidità civile, cecità civile, sordità civile, handicap e disabilità svolte dall'INPS e dall'esito delle verifiche straordinarie. Con la "*Seconda nota di variazioni al bilancio di previsione dello stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021*", la dotazione annuale del FNNA è stata elevata a circa 570 milioni di euro (per la precisione, a 573 milioni di euro per il 2019, 571 per il 2020 e 569 per il 2021).

Anche per l'annualità 2018, l'entità delle risorse effettivamente ripartite con il Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 12 dicembre 2018 - pari a 475,7 milioni di euro - è stata superiore alla previsione dei 450 milioni in ragione dei 25,7 milioni di euro aggiuntivi derivanti dalle attività di accertamento della permanenza dei requisiti sanitari nei confronti dei titolari di invalidità civile, cecità civile, sordità civile, handicap e disabilità svolte dall'INPS e dall'esito delle verifiche straordinarie (erano stati 13,6 milioni di euro nel 2017). Il provvedimento di riparto del FNNA per l'anno 2018 ha ripreso la struttura delle due precedenti annualità e ha confermato l'investimento prioritario a favore delle persone in condizione di disabilità gravissima (che include anche persone con la SLA o con demenze molto gravi) a cui è vincolato in maniera esclusiva una quota non inferiore al 50% delle risorse complessivamente assegnate a ciascuna Regione. Come nel 2017, 15 milioni di euro sono stati trattenuti a livello centrale a beneficio del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, per sperimentazioni relative all'implementazione del Secondo Programma di

<sup>4</sup> Questa è stata la dotazione del fondo per l'anno 2015.

**Figura 3. La dotazione del Fondo Non Autosufficienza, Anni 2014 - 2018 (dati in milioni di euro)**

Provvedimento	Anno	Dotazione <sup>5</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 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
Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 27 novembre 2017 (pubblicato in Gazzetta Ufficiale solamente in data 9 febbraio 2018)	2017	463,6
Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 dicembre 2018 (pubblicato in Gazzetta Ufficiale solamente in data 11 febbraio 2019)	2018	475,7

azione biennale per la promozione dei diritti e l'integrazione delle persone con disabilità.

Gli anni 2017 e 2018 sono stati inoltre caratterizzati dall'intensa attività di attuazione della Legge 22 giugno 2016 n. 112 "*Disposizioni in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare*"<sup>6</sup>. Sulla base delle previsioni normative e dei Decreti di riparto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, infatti, le Regioni hanno proceduto a definire gli indirizzi di programmazione regionale per l'utilizzo delle risorse del Fondo per l'assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare, che sono stati successivamente oggetto di valutazione da parte del Ministero del lavoro e delle politiche sociali e quindi adottati dalle Giunte regionali.

In questa maniera si è avviato prima l'utilizzo dei 90 milioni per l'anno 2016 e poi dei 38,3 milioni di euro per l'anno 2017 previsti dalla Legge di Stabilità 2016 (Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del 23 novembre 2016) per il fondo dedicato al cd. "dopo di noi" istituito dalla Legge n. 112/2016 e, da ultimo, dei 51,1 milioni di euro per l'anno 2018 (Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del 15 novembre 2018).

**Figura 4. La dotazione del Fondo per l'assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare (Legge n. 112/2016), Anni 2016-2018 (dati in milioni di euro)**

Provvedimento	Anno	Dotazione <sup>7</sup>
Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del 23 novembre 2016	2016	90
Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del 21 giugno 2017	2017	38,3
Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del 15 novembre 2018	2018	51,1

<sup>5</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>6</sup> Per una trattazione più diffusa di questo punto si rimanda alla Sezione C) par. 3.5 "Servizi socio-sanitari, sociali, scolastici e del lavoro".

<sup>7</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).



## 2. Il quadro normativo italiano nel contesto europeo<sup>8</sup>

*Romano Astolfo*

*Paola Bragagnolo*

### 2.1 Il quadro normativo 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 Diseases - l'organizzazione europea delle persone con malattia rara, che insieme alle federazioni nazionali e alle associazioni ad esse affiliate, 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 rappresentanti delle persone con una malattia rara 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 la 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 dalle persone con malattia rara!<sup>9</sup>

EURORDIS ha elaborato un contributo che il Presidente Terkel Andersen e il Direttore Esecutivo Yann 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 "persone con malattia rara-istituzioni", ben evidente da questo breve excursus storico,

<sup>8</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, per la preziosa collaborazione fornita nel recupero di parte delle informazioni considerate in questo capitolo.

<sup>9</sup> La Giornata delle Malattie Rare 2018 ha visto coinvolto 90 Paesi in tutto il mondo, compresi tutti i 28 Stati membri dell'UE. Per il settimo anno consecutivo EURORDIS ha prodotto un video dedicato all'evento che è stato tradotto in 35 lingue. Nel 2018 è stata anche lanciata con grande successo una nuova campagna social interattiva: "Show your Rare" mentre a fine anno è stata avviata una revisione strategica in preparazione del futuro del Rare Disease Day (RDD).



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, ai più recenti provvedimenti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera (Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011) e alle reti europee di riferimento (Decisione delegata della Commissione del 10.3.2014 e Decisione di esecuzione della Commissione del 10.3.2014) – European Reference Networks (ERNs) - che interessano da vicino il settore delle malattie rare, anche perché questo è stato individuato come ambito dal quale partire, nell'implementazione operativa dei provvedimenti citati 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 (2000-2006 e 2007-2013) e con il Secondo programma Salute (che, ad esempio, ha finanziato anche l'“EUCERD Joint Action: Working for Rare Diseases”, 2012-2015) prima e ora con Horizon 2020 e il Terzo programma Salute (attraverso il quale è stata sostenuta, ad esempio, la Joint Action “RD-Action” che si è realizzata nel triennio 2015-2018 – vd. box di approfondimento).

Accanto a questi provvedimenti va ricordata l'importante attività di orientamento e indirizzo svolta dai gruppi di esperti istituiti dalla Commissione Europea fin dal 2004: la Rare Disease Task Force, prima, l'European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) poi (dalla fine del 2009 fino al luglio 2013) e, infine, l'european Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD, presieduto dalla Commissione stessa) (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 e a cui ha fatto seguito nel giugno 2015 un'integrazione ad opera del Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD), “Reti Europee di riferimento sulle malattie rare: addendum alla Raccomandazioni EUCERD del gennaio 2013”. Nell'Addendum vengono indicati due punti essenziali per lo sviluppo delle Reti: il raggruppamento delle Malattie Rare in reti tematiche e il coinvolgimento dei rappresentanti delle persone con malattia rara. 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>10</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.

Come sopra evidenziato, il gruppo di esperti della Commissione ha avuto un ruolo chiave nella creazione di raccomandazioni o opinioni su questioni rilevanti per le persone affette da malattie rare anche in ragione della composizione che ha sempre rispecchiato la complessa articolazione dei diversi portatori di interesse del settore come le organizzazioni delle persone con malattia rara, le associazioni europee di

<sup>10</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





produttori di farmaci o fornitori di servizi, le associazioni professionali europee o società scientifiche operanti nel settore delle malattie rare, i professionisti nominati a titolo personale in qualità di esperti aventi competenze nel campo scientifico o della salute pubblica a livello europeo nel settore delle malattie rare. La presenza del gruppo di rappresentanti delle persone con malattia rara coordinati da EURORDIS ha assicurato che la prospettiva della persona con malattia rara si riflettesse in tutti i contributi e le raccomandazioni del gruppo di esperti.

Purtroppo a fine mandato, nel 2016, il CEGRD non è stato rinnovato su decisione della Commissione Europea che, alla fine dei relativi mandati, ha riunito in un solo gruppo, i vari comitati di esperti della Commissione per le malattie non trasmissibili come quelli su malattie rare, tumori, malattie croniche, etc.. Il nuovo gruppo si chiama "Steering Group on Promotion and Prevention" (Gruppo direttivo sulla promozione della salute, la prevenzione delle malattie e la gestione delle malattie non trasmissibili) e riunisce solo rappresentanti degli Stati membri dell'UE. Eventuali esperti in rappresentanza di altri portatori di interesse possono essere invitati ad hoc sulla base delle specifiche esigenze.

Fra le ricadute più importanti dell'applicazione della Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio sull'assistenza sanitaria transfrontaliera (del 9 marzo 2011) vanno sicuramente annoverate le Reti europee di riferimento (European Reference Network - ERN) il cui processo di definizione, implementazione e avvio ha sicuramente caratterizzato gli ultimi 5 anni a livello europeo. Le ERNs sono network europei di Health Care Provider (HCP) - centri di expertise, prestatori di assistenza sanitaria e laboratori - che forniscono un quadro di riferimento per i percorsi sanitari delle persone con malattia rara 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 le persone con malattia rara, un'organizzazione adatta per la presa in carico globale

della persona 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 pre-strutturate con le associazioni delle persone con malattia rara. Le ERNs 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 teleme-



dicina.

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 ERNs possono migliorare l'accesso alla diagnosi e la prestazione di cure di alta qualità a tutte le persone 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 networks 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 (ERNs)* sulle malattie rare. Obiettivo del bando è stato fornire un sostegno finanziario alle ERNs approvate, per una durata massima di 5 anni (2017-2021): 24 sono le ERNs che hanno applicato con successo a questo bando ottenendo un contributo di 200.000 € annui per 5 anni. Le reti di riferimento europeo sono entrate in funzione ad inizio 2017. A Vilnius, infatti, durante il semestre di presidenza lituana della Comunità Europea, in data 1 marzo è avvenuto il lancio ufficiale delle 24 Reti Europee di Riferimento sotto l'auspicio del Commissario per la Salute e Sicurezza alimentare Vytenis Andriukaitis. Le 24 ERNs (vd. box di approfondimento) a fine 2018 coinvolgevano 952 HCP<sup>11</sup> (10 in più rispetto al dato del Rapporto 2018) distribuiti in oltre 300 ospedali<sup>12</sup> in 25 Stati Membri (più la Norvegia). Nessuna ERN contava più di 19 Stati membri partecipanti. A breve è previsto il lancio di un nuovo bando per sostenere lo sviluppo delle ERN.

Le persone con malattia rara sono rappresentate nel sistema di governance e di sviluppo delle ERN attraverso gli *European Patient Advocacy Groups (ePAGs)*, promossi da EURORDIS per coinvolgere le associazioni delle persone con malattia rara e garantire un processo democratico di rappresentanza nei processi decisionali

riguardanti le ERNs (vd. Sezione C. Par 1.1 "Associazioni"). I rappresentanti dell'ePAG, democraticamente eletti, hanno il compito di raccogliere e trasmettere le opinioni delle persone con malattia rara e dei loro familiari con l'obiettivo di favorire la migliore gestione delle ERNs fungendo da strumento di collegamento fra le persone con malattia rara e i Board delle rispettive ERNs, al cui tavolo siede anche uno dei rappresentanti ePAG. Tutti i rappresentanti ePAG avranno un ruolo nei vari sotto comitati, anche trasversali, della rete di riferimento<sup>13</sup>. I rappresentanti ePAG sono affiancati dallo staff di EURORDIS per una costante azione di formazione e di supporto (vd. par. 2.1.1).

### 2.1.1 L'attività di EURORDIS nel 2018

Alla fine del 2018, EURORDIS ha raggiunto il ragguardevole numero di 826 membri tra le associazioni di pazienti dislocate in 70 diversi Paesi, compresi tutti i 28 paesi dell'UE; 444 i volontari attivi in EURORDIS nel 2018. La Conferenza Europea sulle Malattie Rare e Orfani Prodotti (ECRD) tenutasi nel 2018 a Vienna, in contemporanea con l'Assemblea Generale di EURORDIS, ha visto la presenza di 857 partecipanti provenienti da 58 paesi ed è l'unica piattaforma trasversale a tutte le malattie rare e a tutti i paesi europei in grado di riunire tutte le parti interessate: accademici, operatori sanitari, industria, pagatori, regolatori, responsabili politici e rappresentanti delle persone con malattia rara.

Il Consiglio delle Alleanze Nazionali di EURORDIS conta 35 membri e i suoi 2 workshops annuali si sono svolti nel 2018 a Vienna a maggio e a Parigi a dicembre. Quest'ultimo si è nuovamente svolto, in parte, in comune con il Consiglio delle Federazioni Europee (CEF) che ha raggiunto a sua volta i 68 membri, al fine di consentire discussioni trasversali su questioni comuni.

Con la cessazione dell'esistenza dei gruppi di esperti e la fine della Joint Action per le malattie rare ("RD-ACTION"), nel 2018 EURORDIS ha intrapreso diverse iniziative<sup>14</sup> per preparare il prossimo decennio di ela-

<sup>11</sup> Corte dei Conti Europea, Relazione speciale n.7, "Le azioni intraprese dall'UE in materia di assistenza sanitaria transfrontaliera sono molto ambiziose, ma devono essere gestite meglio", 2019

<sup>12</sup> Si tenga presente che un HCP può afferire a più ERNs.

<sup>13</sup> Al riguardo si specifica che non tutti i rappresentanti delle persone con malattia rara coinvolti nei comitati della ERN fanno parte degli ePAGs.



borazione di politiche sulle malattie rare tracciando un bilancio di oltre venti anni di progressi nel sostegno alle malattie rare ma anche registrando il permanere di bisogni insoddisfatti che devono ancora essere affrontati mentre emergono anche nuove sfide. Ritenendo necessaria una nuova spinta a livello europeo per garantire che le nuove necessità vengano affrontate con azioni adeguate, nel 2018, EURORDIS ha continuato a perseguire opportunità di preparazione per un nuovo quadro politico che potesse soddisfare tali esigenze, sulla falsariga della raccomandazione del Consiglio del 2009 su un'azione nel campo delle malattie rare e della comunicazione della Commissione sulle malattie rare del 2008. Basandosi sui risultati della Presidenza maltese del Consiglio dell'UE (2017) che ha dato risalto alle malattie rare<sup>15</sup> (comprese le conclusioni del Consiglio dell'UE sulla cooperazione volontaria tra sistemi sanitari e l'avvio di una dichiarazione di EURORDIS sulle malattie rare), EURORDIS ha avviato un'ampia consultazione con le sue alleanze nazionali che hanno portato alla creazione di un gruppo di lavoro sulle priorità politiche future per le malattie rare, composto da membri delle alleanze nazionali. Il gruppo ha lavorato per identificare in modo più preciso i bisogni persistenti e quelli emergenti delle persone che vivono con le malattie rare e le azioni che sarebbero necessarie a livello europeo per affrontarle. I risultati di questo processo di identificazione delle priorità politiche sono stati presentati alla sessione plenaria della Conferenza europea sulle malattie rare (nel maggio 2018 a Vienna). Parallelamente, EURORDIS ha perseguito l'opportunità di proseguire il dialogo tra le parti interessate e il lavoro politico che i gruppi di esperti per le malattie rare, adesso smantellati, hanno assicurato per molti anni. Seguendo il parere della Commissione europea, EURORDIS e altri partner chiave della precedente azione comune per le malattie rare, hanno chiesto di avere, nell'ambito della piatta-



forma della politica sanitaria, uno spazio virtuale coordinato dalla Commissione europea (DG SANTE) per promuovere il dialogo tra le parti interessate nella politica sanitaria. Questo ha incluso l'invio di lettere congiunte ai dirigenti di alto livello della DG SANTE, partecipazione alle riunioni della piattaforma politica sanitaria e scambi regolari con i principali partners dell'azione comune/Joint Action per creare una "rete delle parti interessate" per le malattie rare ospitate dalla piattaforma. Infine, EURORDIS ha continuato a seguire le discussioni sul prossimo periodo di bilancio che ha portato all'adozione del nuovo Quadro finanziario pluriennale dell'UE 2020-2027 che finanzierà le politiche e i programmi dell'UE e preparato le riflessioni sui settori prioritari per il finanziamento a livello Europeo. Tali riflessioni hanno alimentato la consultazione delle parti interessate che la Commissione europea ha organizzato all'inizio del 2018.

Il 2018 è stato anche un anno importante per esprimere i bisogni sociali delle persone affette da una malattia rara e sostenere l'integrazione delle malattie rare nelle politiche sociali. EURORDIS ha organizzato nel mese di settembre a Bruxelles una "Conferenza sul miglioramento dell'assistenza integrata e incentrata

<sup>14</sup> È da ricordare che già a fine 2017 era stata presentata da EURORDIS nella sede del Parlamento Europeo a Bruxelles la nuova rete di parlamentari che sostengono un impegno politico a favore delle malattie rare - un network composto da membri del Parlamento europeo e dei Parlamenti nazionali che si battono per migliorare la vita delle persone con malattia rara. Attraverso questa rete, EURORDIS mira a riunire i membri del Parlamento per garantire una forte azione politica internazionale e nazionale, offrire un contributo strategico alla legislazione attuale e a quella futura e integrare le malattie rare nelle scelte politiche a tutti i livelli.

<sup>15</sup> Alla Conferenza sullo sviluppo e l'accesso ai medicinali per le malattie rare (a La Valletta (Malta) il 21 marzo 2017) EURORDIS ha lanciato una dichiarazione per richiedere migliori meccanismi di cooperazione strutturata tra gli Stati membri dell'UE per affrontare i bisogni insoddisfatti delle persone con malattia rara (<http://download.eurordis.org.s3.amazonaws.com/21March2017%20MaltaDeclaration.pdf>).



sulla persona per le malattie rare e le condizioni complesse in tutta Europa” durante la quale sono stati diffusi i risultati del progetto pilota “INNOVCare”, oltre a una serie di raccomandazioni sull’assistenza integrata per le malattie rare. EURORDIS ha anche rafforzato le sue azioni per sensibilizzare sulle disabilità delle persone che vivono con una malattia rara e sostenere il riconoscimento dei bisogni della comunità delle malattie rare all’interno dell’agenda/programma sulla disabilità. EURORDIS ha sostenuto il contributo del Comitato ONG ONU per le malattie rare all’analisi del relatore speciale delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità e presentata anche al “Forum di lavoro sull’attuazione della Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità”. Il documento di posizione di EURORDIS su “Accesso all’assistenza centrata sulla globalità della persona per non lasciare indietro nessuno”, è stato elaborato nel 2018 con l’obiettivo di promuovere misure per migliorare la vita quotidiana delle persone che vivono con una malattia rara e le loro famiglie ed è stato lanciato nella primavera del 2019. EURORDIS ha continuato a giocare un ruolo centrale negli sforzi per lo sviluppo di un movimento internazionale per le malattie rare attraverso la sua partecipazione a Rare Diseases International (RDI)<sup>16</sup> e al Comitato ONG sulle malattie rare presso l’ONU, costituito nella primavera del 2014 nell’ambito della Conferenza delle ONG per le relazioni consultive con l’ONU.

Il 2018 è stato caratterizzato da una serie di azioni di advocacy nell’ambito dei programmi di salute, diritti umani e sviluppo sostenibile delle Nazioni Unite che hanno posizionato il Comitato ONG come attore

sempre più riconosciuto e hanno catalizzato il sostegno degli Stati membri alla causa delle malattie rare. Le azioni di advocacy e networking del comitato delle ONG e di Rare Diseases International hanno incluso attività preparatorie per una serie di azioni che si svolgeranno nel 2019 e nel 2020 principalmente all’Assemblea generale delle Nazioni Unite e al Consiglio dei Diritti Umani all’Assemblea mondiale della sanità. Il 2018 ha continuato a essere dominato dal lavoro nel contesto delle reti di riferimento europee e dall’impegno delle persone con malattia rara al loro interno. Come anticipato sopra, EURORDIS ha promosso un coinvolgimento significativo delle PcMR nelle ERN attraverso la creazione di gruppi dei pazienti europei (ePAGs). Gli ePAGs riuniscono i rappresentanti dei pazienti e le organizzazioni affiliate per assicurare che la voce del paziente sia ascoltata durante il processo di sviluppo delle ERN. Al momento gli ePAGs costituiti sono 24 e coinvolgono oltre 250 rappresentanti dei pazienti, compresi i non membri di EURORDIS. Nel 2018, ci sono state 2 riunioni dei rappresentanti ePAGs organizzate da EURORDIS e oltre 100 conference call. Oltre a questi incontri, EURORDIS ha anche facilitato la rappresentanza ePAG alle 12 riunioni annuali e alle riunioni del Consiglio di amministrazione delle ERN durante tutto l’anno. Un altro intervento prioritario nel 2018 è stato indirizzato a potenziare e formare i rappresentanti/portavoce dei pazienti ePAGs per aiutarli a sviluppare competenze trasversali e conoscenze tecniche in settori rilevanti per le ERN. A tal scopo EURORDIS ha organizzato un seminario di formazione del comitato direttivo ePAGs e 5 webinar durante tutto l’anno su argomenti quali percorsi sanitari e linee guida cliniche, Clinical Patient Management System (CPMS), capacità di influenza e ERN. EURORDIS ha inoltre sviluppato una scuola di formazione sulla leadership per gli ePAGs che sarà lanciata nel 2019 nell’ambito della EURORDIS Open Academy.

Basandosi sull’esperienza di dieci anni di programmi di sviluppo delle capacità, EURORDIS ha, infatti, ideato e avviato l’EURORDIS Open Academy consolidando tutte le attività di formazione di EURORDIS. L’obiettivo principale di Open Academy è di poten-

<sup>16</sup> Rare Diseases International è l’alleanza globale per le malattie rare ([www.rarediseasesinternational.org/](http://www.rarediseasesinternational.org/)) il cui sviluppo è supportato da EURORDIS. A maggio 2018 era composta da 53 organizzazioni distribuite in 34 Paesi,



ziare i difensori delle persone con malattia rara nei vari campi in cui è necessario il coinvolgimento del paziente. L'EURORDIS Open Academy comprende la Summer School di EURORDIS, la Winter School di EURORDIS, la Scuola digitale EURORDIS (che sarà lanciata nel 2019) e la Scuola di leadership EURORDIS (che sarà lanciata nel 2019). La Summer School EURORDIS 2018 si è svolta per l'undicesimo anno consecutivo e ha visto la partecipazione di 52 partecipanti in rappresentanza di 20 paesi. La Scuola invernale EURORDIS per l'innovazione scientifica e la ricerca traslazionale si è tenuta per la prima volta nel marzo 2018, presso l'Imagine Institute di Parigi: 29 rappresentanti dei pazienti, provenienti da 12 Paesi, hanno partecipato al corso di formazione volto a sostenere l'impegno dei pazienti nella ricerca.

EURORDIS ha, inoltre, continuato a sostenere il gruppo di azione terapeutica (TAG), composto dai 7 rappresentanti delle persone con malattia rara nei diversi comitati scientifici dell'European Medicines Agency (EMA) - CAT, COMP, PDCO - e nel PCWP (gruppo di lavoro di pazienti e consumatori). Il TAG è un forum di discussione tra i rappresentanti dei pazienti in tutte le commissioni/gruppi di lavoro dell'EMA. Per quanto riguarda il coinvolgimento della persona con malattia rara nelle attività di Health Technology Assessment (HTA), l'attenzione si è concen-

trata sull'informare la comunità delle persone con malattia rara sull'azione comune europea in materia di HTA e sulla proposta di regolamento della Commissione europea sulla cooperazione europea, attraverso riunioni in presenza o a distanza con rappresentanti delle alleanze nazionali, partecipazione alle riunioni del consiglio di amministrazione e conferenze pubbliche. Su iniziativa di EURORDIS, 14 organizzazioni ombrello di persone con malattia rara dell'UE hanno firmato una dichiarazione comune sul coinvolgimento dei pazienti nelle attività di HTA, che è stata tradotta e resa disponibile in 6 lingue. La Task Force di EURORDIS sull'HTA è stata lanciata alla fine del 2018.

Sempre nel 2018 è stato avviato il programma EURORDIS EURO-CAB per sostenere le organizzazioni delle persone con malattia rara nella creazione e nella strutturazione di un Community Advisory Board (CAB) un gruppo creato e gestito da rappresentanti delle PcMR che offre la propria esperienza allo scopo di favorire le discussioni (in un contesto naturale) sugli ultimi sviluppi e sulle difficoltà relative alla ricerca clinica nel campo di una specifica malattia con l'azienda o con l'organismo che conduce la ricerca, attraverso un processo trasparente ed efficace. Durante l'anno sono stati organizzati numerosi webinar di formazione incentrati su etica, ricerca medica, regolamentazione EMA e HTA.

## Approfondimento

**RD-ACTION** (<http://www.rd-action.eu/>)

### **Promuovere l'attuazione di raccomandazioni su politiche, informazioni e dati per la Joint Action sulle malattie rare**

Il 2018 ha visto la conclusione di "RD-ACTION", l'azione congiunta triennale (JA) co-finanziata dal Programma Salute dell'UE. La JA mirava a garantire un approccio europeo integrato alle sfide affrontate dalla comunità delle malattie rare, ad esempio, sostenendo l'ulteriore sviluppo e sostenibilità del database di Orphanet, il più grande archivio globale di informazioni sulle malattie rare e contribuendo a individuare soluzioni per garantire una codifica appropriata delle malattie rare nei sistemi informativi sanitari. Nell'ambito di RD-ACTION, EURORDIS ha co-organizzato in collaborazione con le alleanze nazionali una serie di conferenze EUROPLAN (portando a 59 il totale delle conferenze nazionali che si sono svolte tra il 2010-2018); sostenuto il coinvolgimento di alleanze nazionali nello sviluppo dello stato dell'arte delle malattie rare; ed è stata particolarmente attiva nel supporto allo sviluppo delle Reti Europee di Riferimento. Nell'ambito della RD-ACTION nel 2018, EURORDIS ha pubblicato un documento





sull'empowerment dei pazienti, di cui è co-autore il Centro Nazionale per le Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità. Il documento cerca di definire il modo in cui viene implementato l'empowerment del paziente e di identificare il legame tra empowerment del paziente ed equità, resilienza e sostenibilità dei sistemi sanitari, inclusa una serie di raccomandazioni politiche specifiche.

## Elenco ERN

### 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.

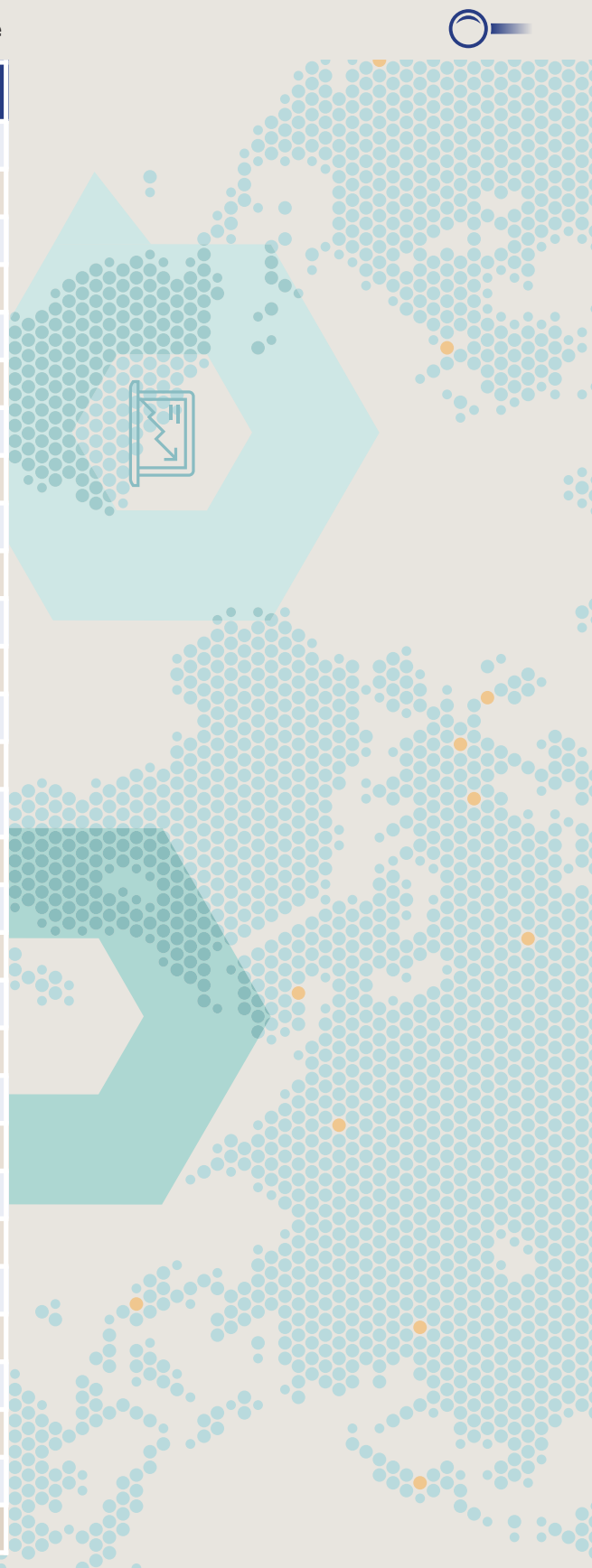
### ELENCO ERN

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



### Gli Health Care Provider membri degli ERN per Paese

Paese	Numero di HCP in ERN
Austria	2
Belgio	67
Bulgaria	7
Croazia	2
Cipro	2
Cechia	29
Danimarca	17
Estonia	3
Finlandia	14
Francia	123
Germania	121
Grecia	0
Irlanda	3
Italia	188
Lettonia	2
Lituania	12
Lussemburgo	1
Malta	0
Norvegia	4
Olanda	90
Polonia	21
Portogallo	30
Romania	7
Slovacchia	0
Slovenia	9
Spagna	42
Svezia	30
Regno Unito	112
Ungheria	14
<b>Totale</b>	<b>952</b>



## 2.2 La rete nazionale italiana per le malattie rare

L'Italia è stata da subito protagonista del percorso dell'Unione Europea sul tema delle malattie rare 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 che per la prima volta ha individuato specifiche misure a favore delle persone con malattia rara, è stato 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 meriti 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 delle persone con malattia rara alla formulazione di una diagnosi da parte dei presidi accreditati 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 prendere in carico 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) ai quali ci si è rifatti nel relativo Decreto del Ministero della Salute del 15 aprile 2008 con il quale sono stati definiti i presidi in questione. 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.

All'inizio della seconda decade degli anni Duemila i progetti europei EUROPLAN I e II hanno rappresentato un volano per l'implementazione della Raccomandazione del Consiglio del 8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare e 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 diffondere 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 erano stati coinvolti rappresentanti delle persone con malattia rara. La seconda conferenza di EUROPLAN ha sottolineato ulteriormente l'importanza dell'aspetto partecipativo e, attraverso il coinvolgimento delle associazioni delle persone con malattia rara 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 2013-2016 permettendo così alla voce dei pazienti e dell'intera comunità delle persone con malattia rara di essere più incisiva ed ascoltata.

Il periodo di gestazione del PNMR 2013-2016 ha visto la contemporanea approvazione di altri importanti provvedimenti a livello nazionale mirati, da un lato, a

favorire 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 metaboliche 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" 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 oltre quaranta 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). Con la Legge di Bilancio 2019 (Legge 30 dicembre 2018, n. 145. "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021"), lo screening neonatale è stato allargato alle malattie neuromuscolari di origine genetica, alle immunodeficienze congenite severe e a malattie da accumulo lisosomiale con una dotazione di ulteriori 4 milioni di euro. Il lavoro svolto dal Centro Nazionale Malattie Rare è stata riconosciuto anche dalla Legge 167/2016 che ha affidato all'Istituto Superiore di Sanità il Centro di Coordinamento sugli screening neonatali (previsto dall'art. 3 della legge istitutiva dello SNE) per assicurare la massima uniformità nell'applicazione sul territorio nazionale della diagnosi precoce neonatale. Il Centro di Coordinamento sugli screening neonatali, insediatosi a marzo 2017, si è periodicamente riunito nel 2017/2018 per monitorare l'andamento dell'implementazione delle previsioni di legge nelle Regioni/PPAA e condividere i punti di attenzione emergenti. Per una trattazione più ampia di questo punto si rimanda alla consultazione della Sezione C paragrafo 3.2 "Prevenzione: screening e laboratori di genetica".

Il PNMR 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 i componenti 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 nell'aggiornamento del Piano Nazionale Malattie Rare, rispetto al quale al momento non si hanno ancora particolari notizie. Dal punto di vista operativo, fra gli altri aspetti, 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 del nomenclatore delle protesi e degli ausili 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 rappresentativo di tutti i portatori di interesse, previsto dal PNMR 2013-2016, ma non ancora attivo. Le conclusioni dell'indagine conoscitiva 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 di riferimento 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 di programmazione, il cui traguardo non è solo raggiungere gli obiettivi del PNMR 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:





1. la dimensione regionale, per verificare la corretta applicazione delle disposizioni normative anche attraverso il coinvolgimento attivo dei rappresentanti delle persone con malattia rara nei gruppi di coordinamento regionale per le malattie rare, non solo dove già istituiti ma anche in quelli di nuova auspicata istituzione;
2. 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;
3. 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, delle 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 PNMR 2013-2016 che è possibile trovare nella Sezione D del rapporto che ben evidenzia (salvo qualche contesto più critico) un generale progresso in questi anni nelle 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 prevedevano che le disposizioni di cui all'art. 52 e all'Allegato 7 entrassero in vigore dal 180° giorno dalla data di entrata in vigore del DPCM (ovvero dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale): entro tale data (metà settembre 2017) le Regioni e le PPAA sono state chiamate ad adeguare i registri regionali delle malattie rare e le reti regionali per le malattie rare con l'individuazione dei relativi presidi. Nella Sezione D del rapporto è riportato un approfondimento sullo stato di attuazione di queste disposizioni nelle regioni/PPAA.

In particolare, il DPCM relativo ai nuovi LEA dispone l'introduzione di 110 nuove entità nell'elenco, tra singole malattie rare e gruppi, i cui maggiori oneri sono stimati in 12,3 milioni di euro e la contemporanea eliminazione di alcune patologie dall'elenco ( $n=6^{17}$ ) in quanto non ne rispettano i criteri di definizione, *in primis* quello epidemiologico della rarità<sup>18</sup>. 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: l'aggiornamento ha, infatti, comportato anche una revisione sistematica dell'elenco, che risponde meglio ai

<sup>17</sup> 4 di queste (malattia celiaca, sindrome di Down, sindrome di Klinefelter, connettiviti indifferenziate) sono state spostate nell'elenco delle patologie croniche. Viceversa, 2 patologie già esenti come malattie croniche – sclerosi sistemica progressiva e miastenia grave – sono state incluse nell'elenco delle malattie rare.

<sup>18</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



più recenti criteri scientifici. La proposta di aggiornamento è stata elaborata in collaborazione con il Tavolo Interregionale delle Malattie Rare. L'elenco è stato quindi completamente riorganizzato: in particolare, prevede che i gruppi di MR siano "aperti" in modo da consentire che tutte le malattie rare riconducibili a un gruppo, anche se non puntualmente elencate, abbiano diritto all'esenzione. Per aiutare la comprensione e solo a titolo di esempio, sono elencate alcune delle malattie afferenti ai gruppi. Inoltre, di alcune malattie sono indicati anche i sinonimi. Sono, infine, stati mantenuti i codici di esenzione già adottati, al fine di evitare disagi ai pazienti e per rendere meno difficoltose le procedure amministrative.

Il nuovo elenco delle malattie rare esentate dalla partecipazione al costo è organizzato ad albero su 3 livelli:

- i macro-gruppi di malattie altrimenti detti anche capitoli (es. malattie infettive e parassitarie, tumori, malattie delle ghiandole endocrine, ...) per un totale di 16 raggruppamenti distinti per apparato;
- 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 afferenti 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 rimanendo distinta la finalità dei due elenchi, l'uno collegato a diritti esigibili, l'altro a scopi nosologici.

Da osservare, infine, come per alcune malattie (tumore di Wilms, retinoblastoma, pubertà precoce idiopatica), sono stati introdotti limiti temporali all'esenzione che verrà eventualmente rinnovata alla scadenza, in relazione al decorso clinico del singolo paziente come per la sarcoidosi (con esenzione da riconfermare dopo i primi 12 mesi, solo per le forme persistenti). Le nuove esenzioni per malattia rara e/o gruppi sono entrate in vigore il 15 settembre 2017, per dare il tempo alle Regioni di individuare i Centri di riferimento esperti nel trattamento delle nuove malattie e aggiornare i Registri Regionali delle Malattie Rare (vd. Sezione D del rapporto). In attuazione del DPCM sui nuovi LEA il Ministero della salute ha proceduto ad implementare on line la banca dati delle malattie rare esenti (<http://www.salute.gov.it/BancheDati/analisi/MRR>). In questa banca dati è possibile ricercare le malattie rare che consentono l'esenzione dal ticket, per tutte le prestazioni specialistiche ambulatoriali necessarie ed appropriate, selezionando la malattia o il codice di esenzione. È possibile effettuare la ricerca anche per gruppo di malattia o consultare i capitoli. La ricerca restituisce il capitolo di afferenza, il nuovo ed eventualmente il vecchio codice di esenzione (per malattia singola o di gruppo), il nome della malattia singola o di gruppo, eventuali esempi di malattia appartenente al gruppo e sinonimi della singola malattia. Fra i provvedimenti più recenti si ricorda l'accordo raggiunto in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano in data 21 settembre 2017 per la realizzazione della Rete Nazionale dei Tumori Rari (*"Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano per la realizzazione della Rete Nazionale dei Tumori Rari (RNTR). (Rep. atti n. 158/CSR)"*).

Ultima, ma non meno importante, è la Legge 11 gennaio 2018, n. 3 *"Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute"* (cd. *"Legge Loren-*





zin”). I primi due articoli delegano il Governo ad adottare, entro dodici mesi dalla data di entrata in vigore del provvedimento, uno o più decreti legislativi per il riassetto e la riforma delle disposizioni vigenti in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, nel rispetto della normativa dell’Unione europea - tra cui la disciplina in materia posta dal Regolamento (UE) n. 536/2014 - e prevedono l’introduzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici.

La legge contiene due passaggi molto importanti sul coinvolgimento delle associazioni delle persone con malattia rara: all’articolo 1 per la *“definizione delle procedure di valutazione e di autorizzazione di una sperimentazione clinica”* e all’articolo 2 rispetto alla composizione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali, istituito presso l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per il quale si prevede che dei componenti siano *“... almeno due indicati dalle associazioni dei pazienti più rappresentative a livello nazionale”*. Il 15 marzo 2018 con Decreto recante *“Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, ai sensi dell’articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3”* il Presidente di Uniamo F.I.M.R. è stato nominato tra i 15 componenti del Centro di coordinamento nazionale che ha iniziato ad operare il 24 luglio 2018.

I provvedimenti attuativi previsti dalla Legge n. 3/2018 sono stati definiti con il Decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52 *“Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell’articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3.”*

Con riferimento ai temi della Legge n. 3/2018, nella primavera 2019 sono state indette due consultazioni pubbliche da parte di AIFA: la prima relativa alla *conduzione di indagine clinica su dispositivi medici*, mentre la seconda avente come oggetto *i contratti per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali*. Con particolare riferimento a quest’ultima, i nuovi Regolamenti europei per la sperimentazione clinica (Reg EU

2014/536) e per la protezione dei dati (Reg EU 2016/649), oltre all’assetto etico-normativo della ricerca con esseri umani, hanno modificato anche l’assetto pratico introducendo una modalità proattiva e basata sulla responsabilizzazione. In Italia, la Legge Lorenzin e il Decreto Legislativo 10 agosto 2018 n. 101 hanno rispettivamente iniziato ad implementare quanto previsto dai regolamenti europei e hanno pienamente fatto propria la consultazione pubblica quale strumento di co-produzione e condivisione. Fondamentale in questo processo è il Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici Territoriali che ha un compito prioritario del Centro è un’azione concreta di armonizzazione e di supporto alla qualità della ricerca biomedica. Il primo corso di azione intrapreso è la definizione di uno schema unico per il *“Contratto per la Conduzione della Sperimentazione Clinica sui Medicinali”*. Attualmente, infatti, in Italia non esiste un modello di riferimento e questo ha spesso provocato ritardi o difficoltà non solo nella definizione e nella sottoscrizione dell’accordo che regola la sperimentazione, ma soprattutto riguardo alla copertura delle spese, alla copertura assicurativa, all’assenza di conflitti di interesse.

Rispetto, infine, alla dinamica di relazione con il livello europeo, giova ricordare che il ruolo dello Stato membro rispetto alle ERNs 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 ERNs. Per poter adempiere a tale compito di Ministero della Salute ha istituito con proprio DM del 27 luglio 2015, 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, con il compito di definire le modalità di partecipazione dei Centri italiani alle ERNs<sup>19</sup>. Per prendere visione dello stato dell’arte della partecipazione degli HCP italiani alle ERNs si rimanda alla Sezione C) par. 3. I *“Rete per le malattie rare e centri di competenza”*.

<sup>19</sup> La durata dell’Organismo è di 36 mesi dalla data di insediamento, salvo proroghe.

## 2.2.1 L'attività di UNIAMO nel 2018

Alla fine del 2018, UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare Onlus contava circa 120 associazioni affiliate (vd. elenco completo a fine rapporto), con un incremento del 15% circa rispetto alla fine dell'anno precedente. Le due assemblee tenute del 2018 hanno visto la partecipazione di buona parte dei rappresentanti associativi, che hanno condiviso la politica della Federazione e lanciato spunti per nuove progettualità. L'azione di UNIAMO si colloca da sempre dentro alla cornice normativa sopra descritta e si svolge sia attraverso attività di natura progettuale che di *advocacy* su un duplice piano di intervento: internazionale e nazionale. Quale alleanza nazionale di riferimento per EURORDIS, alle cui attività ha fattivamente collaborato anche nel 2018, UNIAMO ha organizzato le tre cd. "conferenze EUROPLAN", l'ultima delle quali è stata realizzata nell'ambito del progetto "RD-ACTION" ad inizio del mese di febbraio 2018. L'appuntamento ha permesso di focalizzare l'attenzione su tre tematiche considerate prioritarie per l'Italia:

- le Reti Europee di Riferimento;
- i Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali (strumento di presa in carico fondamentale per come è organizzato il nostro Sistema Sanitario);
- l'integrazione delle malattie rare nelle Politiche e nei Servizi Sociali.

I gruppi di lavoro che si sono susseguiti nell'arco della due giorni hanno evidenziato, da un lato, la necessità di *armonizzare e valorizzare il ruolo dei Centri di riferimento/presidi italiani facenti parte delle ERN con il lavoro realizzato a livello delle reti di assistenza nazionale e regionali*, sia dedicate alle malattie rare che ai problemi socio-assistenziali di interesse generale e, dall'altro, l'urgenza di *favorire l'integrazione delle malattie rare nelle politiche e nei servizi sociali* attraverso una maggiore collaborazione tra servizi sanitari, socio-sanitari e sociali. Di qui il richiamo all'assoluta necessità di procedere all'aggiornamento della programmazione di settore includendo anche gli aspetti di natura sociale e socio-sanitaria per favorire una presa in carico a 360° della PcMR e garantirne l'effettiva inclusione sociale, valorizzando l'aspetto del recupero della persona e ottimizzando l'integrazione scolastica e l'integrazione lavorativa ove è possibile.



### *Lavoriamo per*

Migliorare la qualità di vita delle persone colpite da malattia rara, attraverso l'attivazione, la promozione e la tutela dei diritti vitali dei malati rari nella ricerca, nella bioetica, nella salute, nelle politiche sanitarie e socio-sanitarie.

### LA VOCE DEI MALATI RARI IN ITALIA

Fra i soggetti coinvolti in questi incontri è sempre stato presente anche l'Istituto Nazionale di Previdenza Sociale (INPS) che, anche grazie allo stimolo dell'associazionismo, ha avviato nel 2018 una nuova stagione di particolare interesse rispetto alla trattazione delle malattie rare in sede di riconoscimento dell'invalidità civile che ha portato all'elaborazione, a cura della Commissione Medica Superiore dell'INPS, delle "Linee guida sulla previsione di rivedibilità in caso di malattie rare" diffuse a luglio 2018 cui hanno fatto seguito diversi provvedimenti su specifiche patologie (come meglio documentato nella Sezione C) par. 3.5), generalmente elaborati con il fattivo coinvolgimento



delle associazioni di patologia di riferimento per le malattie rare di volta in volta considerate.

Il tema dell'integrazione fra sociale e sanitario è stato al centro dell'azione della federazione anche nel corso dei primi mesi del 2019 in occasione del Giornata delle Malattie Rare del 28 febbraio 2019 che è stata propria dedicata al tema dell'integrazione fra assistenza sanitaria e assistenza sociale. Per quanto attiene, invece, all'edizione 2018 del Rare Disease Day a livello nazionale sono state realizzate iniziative di diversa natura in quasi tutte le Regioni (n=18), garantendo la presenza in 83 piazze e promuovendo oltre 100 eventi: dai convegni, pubblici agli spettacoli, dai flash mob agli eventi sportivi, tutti coordinati con un'unica immagine e un unico slogan come d'abitudine. Oltre 120 gli enti/le istituzioni coinvolte: un bel traguardo che dà la misura di quanto sia vivo il movimento delle persone con malattia rara in quasi tutta la Penisola. Un altro evento importante al quale la Federazione ha lavorato per la RDD 2018 è stata l'allestimento della mostra "Rare Lives" al Parlamento Europeo a Bruxelles, un momento di grande impatto per l'advocacy a favore della comunità delle PcMR che ha contribuito ad aumentare la consapevolezza degli euro-parlamentari e a portare la voce e le immagini delle persone che vivono con malattie rare ai policy makers.

In risposta alla minore presenza di associazioni delle PcMR nelle regioni meridionali, nel 2018 è proseguito il progetto "Vociferare – La voce del paziente raro" co-finanziato da Fondazione con il Sud proprio con l'obiettivo di rafforzare la presenza dell'associazionismo delle persone con malattia rara nelle regioni del Sud. Dopo i precedenti appuntamenti di Catanzaro, Potenza, Palermo, Cagliari, Castellammare di Stabia (NA), il 23 novembre a Bari si è tenuto l'ultimo appuntamento del percorso formativo "itinerante" (per maggiori informazioni sul progetto si rimanda alla Sezione C) par. 3.1) che ha permesso anche di promuovere l'informazione su nuovi LEA.

I nuovi LEA e, più in generale, tutti i recenti aggiornamenti normativi, sono alla base del progetto "NS2 – Nuove Sfide, Nuovi Servizi", promosso da UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare Onlus, Mitocon - Insieme per lo studio e la cura delle malattie mitocondriali Onlus e AISMME Onlus - co-finanziato dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali - avviato a

fine settembre 2018. Il progetto nasce come risposta alle *nuove sfide* che le persone con malattia rara sono chiamate ad affrontare ogni giorno, ma non solo. In seguito all'approvazione dei recenti provvedimenti normativi sull'inserimento nei livelli essenziali di assistenza (LEA) dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie e sull'aggiornamento dell'elenco delle malattie rare, il progetto si fa, infatti, portavoce anche di *nuovi servizi* in grado di rispondere ai bisogni di conoscenza, orientamento, supporto, accompagnamento espressi dalle persone con malattia rara, dai loro familiari, *caregiver* e referenti associativi. UNIAMO FIMR Onlus ha inoltre partecipato nei giorni 10-12 maggio 2018 all'European Conference on Rare Disease (ECD) a Vienna nel corso della quale è stato premiato il poster relativo al progetto "RINGS - Rare Information Network Generating Solutions" (2016/2018), iniziativa co-finanziata da Fondazione Vodafone Italia per sviluppare un'innovativa piattaforma web che integra un servizio di video-conferenza e di video-consulento da remoto, permettendo alle persone con malattia rara 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. La piattaforma è on line (<https://live.malattirari.it/it/>).

Sempre in tema di informazione alle persone con malattia rara, ai loro familiari e rappresentanti associativi è da ricordare la messa a regime nel corso del 2018 del Servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento sulle Malattie Rare, avviato in forma sperimentale nell'autunno 2017 grazie ad un contributo della Chiesa Valdese a valere sui Fondi dell'Otto per mille, per rispondere a una delle criticità maggiormente sentite nel contesto delle malattie rare, ossia la difficoltà ad accedere alle informazioni utili per gestire il proprio percorso di vita con una malattia rara. L'implementazione del progetto e la sua messa in rete con gli analoghi servizi promossi dalle associazioni affiliate è stato oggetto di un secondo contributo da parte della Chiesa Valdese approvato nel corso del 2018.

Un altro fronte di azione progettuale che ha impegnato la Federazione nella prima parte dell'anno è stato il completamento del progetto "SOCIAL RARE

- Quadro sociale, nuove azioni e proposte per i malati rari” (luglio 2017-luglio 2018), co-finanziato dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali. L'evento conclusivo del progetto si è svolto a Roma il 4 luglio 2018 a conclusione del percorso di informazione e formazione svolto sulla Legge 22 giugno 2016 n. 112 «Disposizioni, in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive di sostegno familiare» che ha coinvolto oltre 200 partecipanti nei 5 appuntamenti articolati su tutto il territorio nazionale (Bologna, Bari, Roma, Palermo e Torino). Anche grazie a questa iniziativa UNIAMO FIMR Onlus ha proseguito nella sua opera di empowerment dei referenti del mondo associativo delle persone con malattia rara con l'obiettivo di garantirne una piena partecipazione ai processi di programmazione (sociale, socio-sanitaria e sanitaria) con la finalità ultima di consentire una presa in carico a 360° della persona con malattia rara e garantirne l'effettiva inclusione sociale. L'iniziativa si è avvalsa dell'importante collaborazione di ANFFAS e del Consiglio Nazionale del Notariato ed ha portato alla realizzazione della pubblicazione “La Legge 22 giugno 2016 n. 112 «Disposizioni, in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive di sostegno familiare»: riflessioni a due anni dalla sua approvazione. Analisi e prospettive di sviluppo”, un vademecum che contiene non solo un aggiornamento sullo stato di attuazione della norma ma anche riflessioni, punti di attenzione e prospettive di sviluppo su possibili correttivi e integrazioni di questa importante innovazione normativa.

Nel corso del 2018 la Federazione, tenendo conto che è essenziale comprendere ed essere informati sull'importanza di una diagnosi e di una presa in carico precoce, ha promosso l'aggiornamento del kit *playdecide* sullo screening neonatale con un'azione ad alto tasso di coinvolgimento. Non solo il Centro di Coordinamento Nazionale dello SNE, la Società italiana per lo studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale (SIMMESN) e Assobiotec sono stati proattivamente al fianco di UNIAMO, ma alle attività ha partecipato gran parte delle associazioni dei pazienti in ambito metabolico e di possibile prevenzione in epoca neonatale. Questa stretta collaborazione ha generato un clima di confronto costruttivo tra le Istituzioni, UNIAMO F.I.M.R. e le associazioni, e

portato ad un momento molto importante per tutta la comunità delle persone con malattia rara: in accordo con il Centro di Coordinamento Nazionale dello SNE, a fine agosto, con un'azione ad alto impatto pubblico, la Federazione ha promosso e supportato un laboratorio per contribuire alla costruzione di un modello nazionale dell'informativa SNE con tutte le associazioni coinvolte. Il kit aggiornato del *playdecide*, invece, è stato validato durante la European Biotech Week il 25 settembre a Catanzaro, presso l'Auditorium dell'Università della Magna Grecia, e il 27 settembre a Potenza, presso il Dipartimento di Salute della Regione Basilicata.

Il 2018 ha visto, inoltre, importanti passi avanti rispetto al riconoscimento anche formale del rilevante contributo che le persone con malattia rara e i loro rappresentanti associativi possono fornire al sistema delle malattie rare: il 15 marzo 2018 con Decreto recante “Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, ai sensi dell'articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3” il Presidente di UNIAMO F.I.M.R. Onlus è stato nominato tra i 15 componenti del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali. Un importante risultato che si aggiunge al coinvolgimento di 3 rappresentanti delle persone con malattia rara nel “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”.

Da ultimo, ma non per questo meno importante, nel corso del 2018 è proseguita l'azione politica di confronto con i principali policy makers del settore sia a livello nazionale che regionale nella quale rientra a pieno titolo anche il rapporto *MonitoRare* presentato a Roma il 19 luglio 2018.

Sono state inoltre indirizzate due lettere aperte alla Ministra Grillo:

- una per sostenere la proposta europea sull'HTA;
- una per riportare l'attenzione sulle Malattie Rare come priorità di sanità pubblica.


**Tabella riassuntiva dei principali provvedimenti a livello nazionale e comunitario inerenti le malattie rare**

Anno	ITALIA	EUROPA
1998	Piano Sanitario Nazionale 1998-2000	
1999		Decisione 1295/1999/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 29 aprile 1999 "Programma di azione comunitaria per le malattie rare (1999-2003)"
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	
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"	

Anno	ITALIA	EUROPA
2017	<p>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"</p> <p>Decreto del Ministero della Salute del 7 settembre 2017 "Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica"</p> <p>Accordo Conferenza Stato Regioni del 21 settembre 2017 per la realizzazione della Rete Nazionale dei Tumori Rari</p>	
2018	<p>Legge 11 gennaio 2018, n. 3 "Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute"</p> <p>Legge 30 dicembre 2018, n. 145. "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021"</p>	





## 3. Le persone con malattia rara in Italia

*Romano Astolfo*

*Stefania Porchia*

### 3.1 Il Registro Nazionale e i Registri Regionali delle Malattie Rare

La classificazione e la codifica delle malattie rare sono da sempre 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>20</sup>.

*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

Con il DM n. 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 i registri di popolazione regionali e/o interregionali (RRMR, di cui all'art. 2 del DM 279/2001) e il registro nazionale delle malattie rare (RNMR, di cui all'art. 3 del medesimo provvedimento).

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 delle Malattie Rare istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità sia al fine di ottenere stime di occorrenza specifiche per le singole malattie rare, sia allo scopo 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 registrazione della persona con malattia rara, sia alla parte relativa alla malattia, che vengono previamente validate, da parte dei responsabili/referenti dei Registri Regionali prima del loro invio al RNMR. Per una più completa ed esauritiva disamina del RNMR si rimanda alle pubblicazioni sull'oggetto da parte del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità<sup>21</sup>.

Rispetto al tema dei Registri regionali/interregionali delle malattie rare, il PNMR 2013-2016, si è posto

<sup>20</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

<sup>21</sup> Taruscio D., Rocchetti A., Torrieri 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).

l'obiettivo di migliorare i dati raccolti sia in termini di copertura delle popolazione che della completezza e qualità del dato raccolto, nonché, con specifico riguardo alla codifica delle malattie rare, si è proposto 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). Il tema dei Registri regionali/interregionali delle malat-

*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*

tie rare e del Registro nazionale delle malattie rare è quindi uno dei cardini del sistema malattie rare in Italia fin dal DM n. 279/2001. Come messo in evidenza nelle precedenti edizioni di MonitoRare, questa volontà di disporre di dati certi da porre alla base della programmazione nazionale e regionale di settore ha trovato notevoli difficoltà nell'implementazione concreta in quanto i sistemi regionali sono molto diversi tra loro sia da un punto di vista organizzativo, che di infrastruttura informatica di supporto. Questa difficoltà a partire dalla primavera 2018 ha fatto i conti anche con l'ampliamento dell'elenco delle patologie rare introdotto con l'aggiornamento dei LEA avvenuto nel 2017. I RRMR, infatti, hanno dovuto in breve tempo adeguarsi al nuovo elenco delle patologie rare che, si stima, a regime dovrebbe portare a circa un raddoppio delle persone incluse nel sistema malattie rare.

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

Nell'edizione 2018 di MonitoRare le informazioni sui RRMR sono state raccolte direttamente dalle Regioni/PPAA individuando come data di riferimento per la raccolta dei dati la fine del mese di giugno 2017, una data volutamente precedente l'introduzione dei nuovi LEA e quindi dell'aggiornamento della lista delle malattie rare riconosciute dal SSN/SSR. In questa maniera si è riusciti a garantire la confrontabilità dei dati raccolti con gli anni precedenti. Nel progettare l'edizione 2019 di MonitoRare, dopo l'approfondita analisi sulle caratteristiche e modalità organizzative dei RRMR realizzata nell'edizione precedente, UNIAMO F.I.M.R. Onlus ha espressamente voluto realizzare un primo tentativo di analisi dell'impatto sui RRMR dei nuovi LEA, e in particolare del nuovo elenco di malattie rare. Pertanto, con le medesime modalità di raccolta dei dati dell'annualità precedente, si sono raccolti i dati relativi alle PcMR registrate nei RRMR al 31.12.2018 (compresa la loro disaggregazione per età e gruppi di patologie). Le informazioni raccolte quest'anno segnano una forte discontinuità sul numero potenziale di PcMR registrate nei RRMR perché per la prima volta si considerano anche gli ulteriori codici di esenzione previsti nei nuovi LEA mentre sono escluse dal computo le patologie che non sono più riconosciute come rare<sup>22</sup>.

Come anticipato nel precedente rapporto, si stima che l'impatto di questo cambiamento dovrebbe portare a circa un raddoppio del numero di persone con una diagnosi di malattia rara (e quindi registrate nei RRMR), con diritto all'esenzione e ad una presa in carico presso i centri di competenza. Ovviamente affinché questa previsione si rifletta concretamente sul numero di persone registrate nei RRMR si deve necessariamente fare i conti, da un lato, con i tempi di adeguamento alle nuove normative e, dall'altro, con la diversa robustezza dei dati presenti nei singoli registri, già messa in evidenza nei report degli anni precedenti.

Alla rilevazione hanno risposto complessivamente 19

<sup>22</sup> Corre l'obbligo di ricordare che si tratta di stime utili per definire un ordine di grandezza del fenomeno che non vogliono e non possono essere sostitutive del lavoro di integrazione dei RRMR svolto dal CNMR-ISS in collaborazione con le Regioni attraverso il Registro Nazionale Malattie Rare.



Regioni/PPAA che risultano, come noto, aver tutte attivato il RRMR. Le analisi che seguono sono basate su 18 RRMR in quanto le Regioni Piemonte e Valle d'Aosta utilizzano lo stesso RRMR. Rispetto alla precedente edizione di MonitoRare c'è stato quindi un aumento di regioni che aderiscono alla rilevazione e sono in grado di fornire informazioni sul numero di PcMR la qual cosa va evidenziata in termini positivi in quanto sta ad indicare un continuo percorso di consolidamento della raccolta dei dati da parte dei RRMR. Nel pool di regioni rispondenti si sono infatti aggiunte la Liguria, le Marche e la Sicilia mentre Abruzzo e Calabria rimangono le uniche due regioni che, per ora, non hanno ancora fornito questo tipo di dati.

I dati richiesti si riferiscono alle sole PcMR diagnosticate da centri di competenza della Regione e residenti nella stessa Regione: si tratta, quindi, di dati al netto delle PcMR registrate da centri di competenza in regioni diverse da quella di residenza. In altre parole non si tiene conto della mobilità tra le regioni/PPAA che nel precedente rapporto era stata quantificata in circa il 20% complessivo.

Fin dal primo rapporto MonitoRare si è cercato di dare risposta alla domanda "quante sono le persone con malattia rara in Italia"? A questo quesito non è stata data ancora una risposta certa anche se, nel tempo, i RRMR si sono sempre più strutturati e anche il processo di presa in carico da parte dei centri di competenza e la relativa registrazione sta diventando una prassi ormai consolidata nelle diverse Regioni/PPAA.

Il processo in atto per garantire una sempre maggiore omogeneità di presa in carico nei diversi territori dovrà portare nel tempo ad una progressiva convergenza del dato sulla prevalenza<sup>23</sup> nelle varie Regioni/PPAA anche se, a causa della mobilità regionale, probabilmente non si arriverà mai ad avere una completa omogeneità.

Un ulteriore livello di omogeneità è dato dal fatto che in questa edizione del Rapporto tutti i dati presentati nelle tabelle che seguono si riferiscono al 31/12/2018 mentre nella precedente c'erano dati riferiti a scadenze temporali diverse come quelli della Regione Lombardia (aggiornati al 31/12/2015) e Basilicata (ag-

giornati al 31/12/2016). Quest'anno l'unica Regione che ha fornito dei dati disallineati per quanto riguarda la data di riferimento è la Regione Lazio che ha riportato i dati relativi al 31/12/2017: dato che il 2018 è stato un anno di forti cambiamenti, si è ritenuto corretto non inserire i dati della Regione Lazio nel confronto.

I dati relativi alla prevalenza 2018 delle PcMR evidenziano come ci sia ancora uno scarto molto alto, pari a circa 4 volte, tra le prevalenze più basse – inferiori allo 0,3% (in Basilicata, Friuli Venezia Giulia, Molise e Sicilia) - e quelle più elevate – superiori allo 0,7% (in Lombardia, Marche, Piemonte/Valle d'Aosta, Toscana e Veneto) - con un campo di variazione che risulta superiore a quello registrato nella precedente edizione. Almeno 4 delle 5 regioni con prevalenza più elevata sono tra quelle che hanno storicamente meno mobilità in uscita e, nel contempo, una buona solidità e storicità del RRMR: possono quindi essere considerati dei valori attendibili di riferimento.

Nella precedente edizione di MonitoRare eravamo riusciti a mappare attraverso i RRMR la presenza di 236.460 PcMR e quindi, considerando solo il valore assoluto complessivo, la copertura raggiunta quest'anno - quasi 305.000 PcMR - aumenta di oltre 70.000 unità rispetto all'anno precedente. L'incremento è dovuto sia all'aumento del numero di Regioni/PPAA di cui sono stati resi disponibili i dati sia all'effetto derivante dall'introduzione dei nuovi LEA e anche dello screening neonatale esteso. Se consideriamo l'edizione 2017 di MonitoRare (160.584 PcMR mappate nei RRMR) il dato è praticamente quasi raddoppiato.

In generale nel pool di regioni che hanno fornito i dati (che corrisponde a circa l'85% della popolazione italiana) si registra una prevalenza dello 0,60%, superiore (+13,2%) a quella registrata lo scorso anno (pari allo 0,53%) anche se, forse, non in maniera così rilevante come ci si poteva aspettare. In realtà, se limitiamo il confronto alle sole Regioni/PPAA per le quali disponiamo dei dati per entrambe le annualità, l'aumento è leggermente più marcato (+18,9%) in quanto la prevalenza 2018 sale a 0,63%. In tutte le

<sup>23</sup> Per prevalenza si intende il numero di PcMR in rapporto alla popolazione complessiva.

**Figura 1: Persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 residenti in Regione e inserite nel RRMR al 31/12/2018**

Regione/PPAA	N. PcMR residenti registrate nei RRMR	Popolazione residente al 1-1-2018	Prevalenza PcMR 2018	Prevalenza PcMR 2017
Basilicata	1.158	567.118	0,20%	0,16%
Campania	22.186	5.826.860	0,38%	0,32%
Emilia Romagna	28.384	4.452.629	0,64%	0,45%
Friuli Venezia Giulia	3.475	1.215.538	0,29%	0,25%
Liguria	6.103	1.556.981	0,39%	Non disponibile
Lombardia	83.672	10.036.258	0,83%	0,58%
Marche	12.489	1.531.753	0,82%	Non disponibile
Molise	902	308.493	0,29%	0,28%
PA Bolzano	3.678	527.750	0,70%	0,62%
PA Trento	3.335	539.898	0,62%	0,42%
Piemonte e VdA	36.181	4.502.067	0,80%	0,71% <sup>24</sup>
Puglia	17.657	4.048.242	0,44%	0,48%
Sardegna	7.465	1.648.176	0,45%	0,32%
Sicilia	12.608	5.026.989	0,25%	Non disponibile
Toscana	28.249	3.736.968	0,76%	0,60%
Umbria	4.910	884.640	0,56%	0,51%
Veneto	34.399	4.905.037	0,70%	0,67%
<b>TOTALE</b>	<b>306.851</b>	<b>51.315.397</b>	<b>0,60%</b>	<b>0,53%</b>

Regioni/PPAA, fatta eccezione per una lieve flessione in Regione Puglia, si registra un aumento della prevalenza che, però, in alcuni territori è molto contenuto mentre in altri è superiore agli 0,2 punti percentuali come, ad esempio, in Lombardia e Provincia Autonoma di Trento.

A scopo puramente indicativo, dai dati a nostra dispo-

sizione possiamo provare a determinare un intervallo all'interno del quale collocare la stima del numero di PcMR in Italia secondo i nuovi LEA. Per fare questo, si possono utilizzare per il valore minimo la prevalenza registrata nell'intero pool di Regioni/PPAA che hanno fornito i dati al 31.12.2018 - pari a 0,60% - e per il valore massimo, la prevalenza delle 3 Regioni con il valore

**Figura 2: Stima del numero complessivo di persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 in Italia al 31.12.2018**

	Prevalenza 2018	Prevalenza 2018 (inclusa stima mobilità)	Stima N° PcMR al 31.12.2018 sulla base dei dati dei RRMR	Stima N° PcMR al 31.12.2018 su base della letteratura	Livello attuale di copertura dei RRMR
Minimo (intero pool Regioni)	0,60%	0,72%	434.012	578.022	75%
Massimo (media delle 3 Regioni con valore più elevato)	0,81%	0,97%	588.468	770.700	

<sup>24</sup> Il dato 2017 di Piemonte e Valle d'Aosta, seppur disponibile, non ha concorso nel 2017 alla determinazione del dato complessivo in quanto all'epoca il RRMR registrava non solo le patologie previste dall'Allegato A del DM n. 279/2001 ma anche altre 50 patologie rare non incluse nel predetto elenco e quindi poneva dei problemi in termini di confrontabilità non essendo disponibile il dato disaggregato.



più elevato (Lombardia, Marche e Piemonte-Valle d'Aosta) - pari a 0,81% - entrambe aumentate del 20% per tenere conto della mobilità regionale.

Si tratta di stime che, per la prima volta da quando si realizza il rapporto MonitoRare, si basano integralmente su dati effettivamente inseriti nei RRMR che collocano il numero complessivo delle PcMR tra le 434.000 e le 589.000 unità. Il numero di persone attualmente registrate nei RRMR delle diverse Regioni/PPAA coprirebbe quindi una percentuale variabile dal 52,1% al 70,7% delle persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017. Nella precedente edizione di MonitoRare si era lavorato alla definizione delle stime del numero di PcMR partendo da presupposti epidemiologici e anche da ipotesi contenute in documenti ufficiali quale il Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016<sup>25</sup>, individuando un range superiore di PcMR (compreso tra le 578.022 e le 770.700 unità con una prevalenza tra lo 0,95% e l'1,27%) che, allo stato attuale, non c'è motivo di non confermare visto anche che l'impatto dell'introduzione dei nuovi LEA e dello screening neonatale esteso necessita ovviamente di alcuni anni per realizzarsi completamente. Si può quindi affermare che la

copertura attuale dei registri si colloca mediamente intorno al 75% di quella che dovrebbe essere la realtà italiana complessiva delle persone con malattia rara.

### 3.2.1 La composizione per età

Come già nella precedente edizione di MonitoRare, anche quest'anno è possibile descrivere alcune fondamentali caratteristiche demografiche delle persone con malattia rara. Grazie ai dati forniti dai RRMR, limitatamente alle persone con malattia rara residenti nella stessa Regione/PPAA, e possibile, infatti, confrontare la distribuzione per età di queste persone<sup>26</sup>. Pur non essendo stato fornito il relativo dato da tutte le Regioni/PPAA, ne esce comunque un quadro molto interessante che evidenzia le differenze esistenti tra i vari territori, aspetto che apre ancora una volta una riflessione sulla tenuta dei dati e sulla loro copertura reale rispetto alla popolazione.

La prevalenza complessiva nell'intero pool di Regioni/PPAA per il quale il dato è disponibile è pari a 0,72% ed è quindi sostanzialmente stabile rispetto allo scorso anno, anche considerando solo le regioni confrontabili da un anno all'altro.

<sup>25</sup> Nella premessa del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 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."

<sup>26</sup> In ragione delle modifiche intervenute nell'elenco delle malattie rare per effetto dei nuovi LEA (Allegato 7 del DPCM 12.01.2017), si invita a considerare con cautela i confronti con l'anno precedente i cui dati erano già depurati dei casi con sindrome di Down e sprue celiaca.



**Figura 3: Minori di 18 anni con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 residenti in Regione e inserite nel RRM al 31/12/2018**

Regione/PA	PcMR minori di 18 anni residenti in Regione registrate al 31/12/2018	Popolazione residente < di 18 anni al 1/1/2018	Prevalenza PcMR < 18 anni nel 2018	% PcMR minori di 18 anni sul totale delle PcMR residenti registrate in Regione nel 2018
Basilicata	145	85.380	0,17%	12,52%
Campania	5.202	1.057.105	0,49%	23,45%
Emilia Romagna	7.801	707.240	1,10%	27,48%
Friuli Venezia Giulia	626	179.662	0,35%	18,01%
Liguria	1.270	213.686	0,59%	20,81%
Lombardia	10.656	1.667.310	0,64%	12,74%
Marche	2.879	237.592	1,21%	23,05%
PA Bolzano	640	100.799	0,63%	17,40%
PA Trento	643	94.978	0,68%	19,28%
Piemonte e VdA	5.840	685.111	0,85%	16,14%
Puglia	4.404	667.234	0,66%	24,94%
Sardegna	1.294	230.488	0,56%	17,33%
Sicilia	3.504	859.068	0,41%	27,79%
Toscana	7.872	565.789	1,39%	27,87%
Umbria	169	135.028	0,13%	3,44%
Veneto	6.441	800.309	0,80%	18,72%
<b>TOTALE</b>	<b>59.386</b>	<b>8.286.779</b>	<b>0,72%</b>	<b>19,41%</b>

Dentro a questo trend di carattere generale si evidenziano aree geografiche in cui la prevalenza è rimasta sostanzialmente stabile, altre in cui è aumentata e anche situazioni in cui è diminuita. Da rilevare come l'incremento della prevalenza per i minori sia inferiore rispetto a quello osservato in precedenza per la popolazione generale: in ragione di questo diverso andamento cambia anche il "peso" dei minori sul totale delle PcMR: la percentuale di minori di 18 anni sul totale delle PcMR nel 2018 scende a 19,4% rispetto al 23,7% del 2017. Mediamente 1 persona con malattia rara su 5 e di minore età, ovvero 4 su 5 sono maggiorenni come già evidenziato nella precedente edizione di MonitoRare. La maggiore insorgenza delle malattie rare in età pediatrica trova comunque conferma anche dal confronto fra la prevalenza delle malattie rare nei minori rispetto alla popolazione generale: sulla base dei dati dei RRM al 31.12.2018 la prima è comunque superiore di 0,1 punti percentuali rispetto alla seconda.

Le differenze tra i vari territori rimangono comunque marcate anche per quanto riguarda la popolazione minorile con aree del nostro Paese che registrano una prevalenza di poco superiore allo 0,1% (Basilicata e Umbria) ed altre che superano abbondantemente l'1% (Emilia Romagna, Marche e Toscana). Questi dati, essendo riferiti alle sole persone con malattia rara residenti nell'area geografica considerata, sono al netto della mobilità tra territori e quindi è necessario capire a cosa siano dovute queste differenze. Potrebbero, ad esempio, essere imputabili alla incompletezza dei dati oppure essere legati nella maggiore capacità di diagnosi fin dalla più tenera età di alcuni territori, anche in ragione dei programmi di screening neonatale esteso avviati, oppure ad eventuali differenze di insorgenza delle patologie nei diversi territori. Ulteriori elementi di riflessione derivano dalla lettura congiunta del dato sulla prevalenza delle malattie rare nella popolazione minorile e del peso delle PcMR minori sul totale delle PcMR: ad esempio, in Puglia e Sicilia la prevalenza nella popolazione minorile





è inferiore al valore medio nazionale ma la proporzione di PcMR con meno di 18 anni sul totale è superiore (1 su 4 vs. 1 su 5 complessivo).

L'estrema eterogeneità dei dati impone una certa cautela nel loro utilizzo a fini di stimare la popolazione totale di PcMR con meno di 18 anni. Per individuare un range credibile si può applicare la stessa metodologia utilizzata in precedenza per la stima del numero complessivo di PcMR. Anche in questo caso il valore della prevalenza va aumentato di un convenzionale 20% per tenere conto della mobilità tra regioni anche se è presumibile che questo valore, in relazione alla popolazione minorile, possa essere più elevato. Nella tabella si vede come si possa stimare tra circa 83.500 e 147.000 il numero complessivo di PcMR con meno di 18 anni in Italia. Un intervallo molto ampio che è collegato alla attuale instabilità della base informativa e che si allinea, nel valore minimo, alla stima fatta lo scorso anno di 83.440 bambini e ragazzi con malattia rara in Italia.

**Figura 4: Stima del numero complessivo di minori con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 in Italia al 31.12.2018**

	Prevalenza < 18 anni 2018	Prevalenza < 18 anni 2018 (inclusa stima mobilità)	Stima N° PcMR < 18 anni al 31.12.2018 sulla base dei dati dei RRMR
Minimo (intero pool Regioni)	0,71%	0,85%	83.550
Massimo (Media 3 Regioni con valore più elevato)	1,25%	1,50%	147.095

### 3.2.2 La composizione per gruppi di patologie

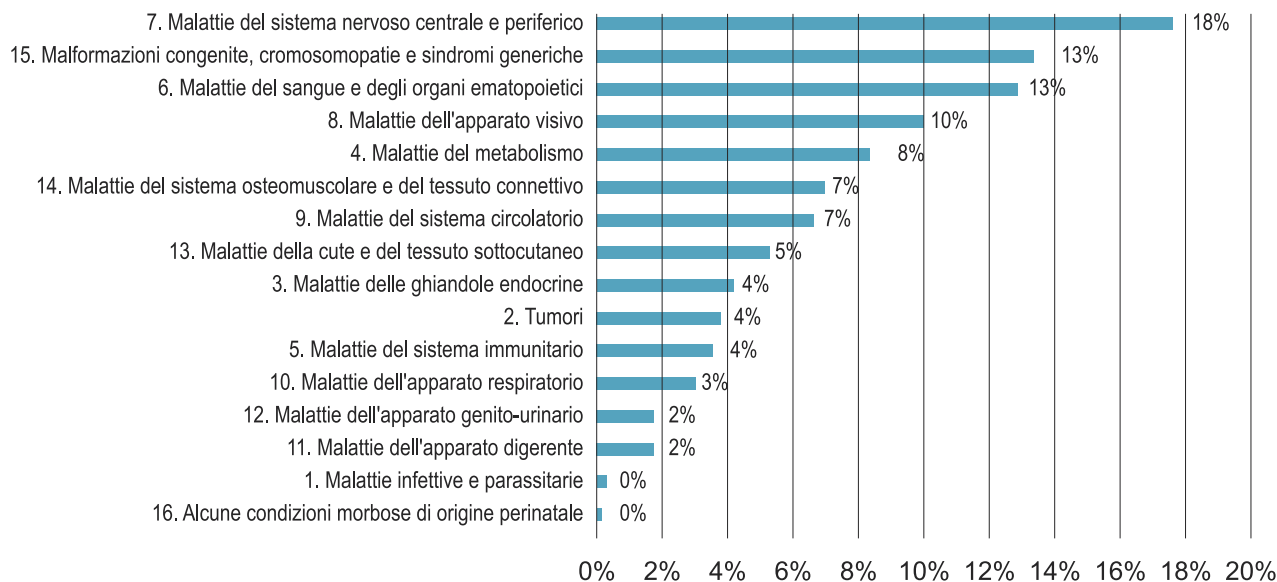
Un'altra indicazione raccolta dalle schede di rilevazione è la suddivisione delle PcMR registrate nei RRMR per gruppi di patologie. Vista la scarsa numerosità rilevata in alcuni gruppi di patologie è poco significativo calcolare la distribuzione nelle singole Regioni/PPAA ma assume rilievo il dato complessivo. Le 310.000 PcMR registrate nei RRMR di Regioni/PPAA si distribuiscono come segue: il gruppo più presente è quello delle "malattie del sistema nervoso centrale e periferico" che raccoglie il 18% delle PcMR registrate, a seguire le "malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi generiche" che si attesta al 13% come le "malattie del sangue e degli organi ematopoietici". Sono informazioni importanti che possono essere utilizzate per una corretta programmazione sanitaria nazionale e regionale in grado di dare risposte corrette, tempestive e accessibili alla popolazione delle PcMR.

Ancora più di interesse è realizzare la stessa analisi mettendo a confronto le PcMR con più o meno di 18 anni. In questo caso, come rappresentato in figura, la distribuzione è molto diversificata ad indicare che le patologie colpiscono in maniera differenziata le diverse fasce d'età e, purtroppo, che alcune categorie di patologie hanno tuttora speranza di vita bassa. Infatti nei bambini/ragazzi oltre il 35% delle malattie rare sono ascrivibili al gruppo delle "Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche" risultando la classe modale in questa fascia di età, il cui peso percentuale si riduce a meno del 10% negli adulti per i quali la classe modale risulta, invece, essere il gruppo delle "Malattie del sistema nervoso centrale e periferico".



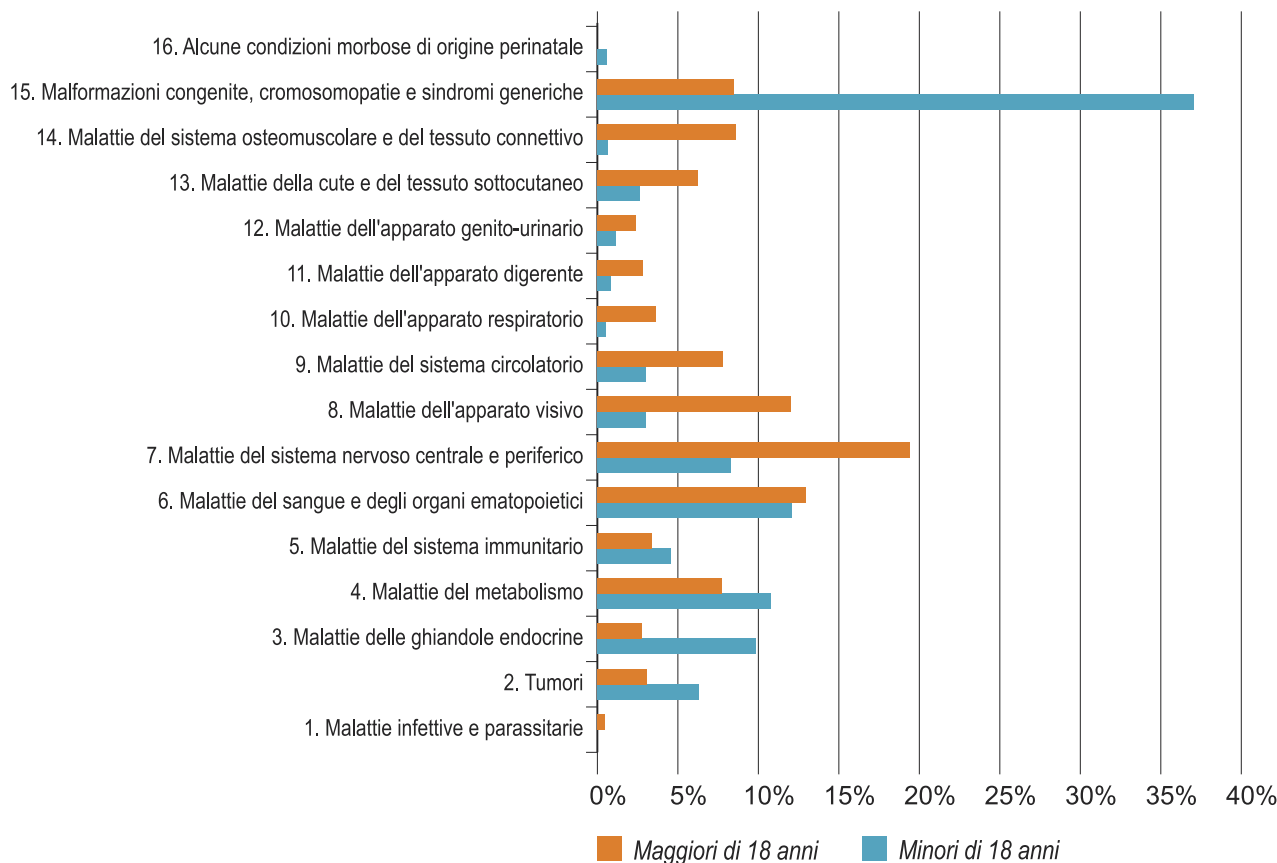
**Figura 5: La distribuzione per gruppi di patologia delle persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 in Italia al 31.12.2018**

Distribuzione percentuale delle PcMR iscritte nel RRMR per gruppo di patologie



**Figura 6: La distribuzione per gruppi di patologia ed età delle persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 in Italia al 31.12.2018**

Distribuzione % per classe di patologia nelle PcMR maggiori e minori di 18 anni





### 3.2.3 L'incidenza: una prima approssimazione

Un altro dato molto interessante che i RRMR sono stati richiesti di fornire è la quantità di nuove persone con malattia rara registrate nei RRMR nel corso del 2018. Questo dato, attualmente, non fotografa l'insorgere reale delle patologie ogni anno e nemmeno le nuove diagnosi, ma più semplicemente, le persone che vengono registrate nei RRMR e quindi entrano nel circuito dell'assistenza. Quest'anno, inoltre, questa grandezza è influenzata anche dall'allargamento delle patologie riconosciute dai nuovi LEA. Secondo i dati ricevuti nel 2018 sono state registrati nuovi casi nei RRMR per un totale globalmente pari allo 0,09% della popolazione residente. Anche in questo caso si parla di nuovi inserimenti nei registri di PcMR residenti in regione/provincia autonoma rispetto alla popolazione residente della stessa area geografica. Non tutte le Regioni/PPAA che hanno partecipato alla rilevazione

hanno fornito questo dato<sup>27</sup> e quindi il numero di regioni presenti nella figura è inferiore rispetto alle precedenti.

Anche in questo caso la variabilità è molto alta e varia dal 0,02% della Sicilia allo 0,14% dell'Emilia Romagna. Nella diversità si scontano, come già ripetuto, elementi di diversità di copertura dei registri e anche di congiuntura dovuta all'avvio dei nuovi LEA e dello screening neonatale esteso. Un altro indicatore che rappresenta la diversità dei RRMR è la proporzione di nuovi casi registrati nell'anno in relazione al totale delle PcMR presenti nei RRMR: la proporzione è di poco inferiore al 18% nel pool di Regioni/PPAA rispondenti, un valore superiore di 2/3 a quello stimato lo scorso anno (11,2%) ad indicare una tendenza generalizzata all'aumento di nuove registrazioni in quest'anno di passaggio.

**Figura 7: L'incidenza sulla popolazione delle persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 in Italia nel 2018**

Regione	Nuovi inserimenti PcMR nel RRMR 2018	Popolazione residente 2018	Incidenza 2018	Proporzione nuovi registrati su totale PcMR nel RRMR 2018
Basilicata	90	567.118	0,02%	7,77%
Campania	3.647	5.826.860	0,06%	16,44%
Emilia Romagna	6.161	4.452.629	0,14%	21,71%
Friuli Venezia Giulia	840	1.215.538	0,07%	24,17%
Liguria	1.151	1.556.981	0,07%	18,86%
Lombardia	9.510	10.036.258	0,09%	11,37%
Marche	1.155	1.531.753	0,08%	9,25%
PA Bolzano	305	527.750	0,05%	8,29%
PA Trento	631	539.898	0,12%	18,92%
Piemonte e VdA	3.949	4.502.067	0,09%	10,91%
Puglia	4.096	4.048.242	0,10%	23,20%
Sardegna	1.639	1.648.176	0,10%	21,96%
Sicilia	1.107	5.026.989	0,02%	8,78%
Toscana	3.341	3.736.968	0,09%	10,61%
Umbria	788	884.640	0,09%	16,05%
Veneto	6.021	4.905.037	0,12%	17,50%
<b>TOTALE</b>	<b>44.431</b>	<b>51.006.904</b>	<b>0,09%</b>	<b>17,49%</b>

<sup>27</sup> Il dato non è stato fornito dalla Regione Molise.

## 4. La metodologia di lavoro del quinto rapporto

*Romano Astolfo*

Fin dalla prima edizione, l'intento del rapporto *MonitoRare* 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 contestualizzata nel più generale quadro internazionale, con il valore aggiunto derivante dall'essere promosso e realizzato dalla Federazione maggiormente rappresentativa a livello nazionale delle associazioni del settore delle malattie rare.

Per raggiungere questo importante obiettivo è essenziale, da un lato, poter disporre per i vari temi affrontati 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 interventi 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. Dopo una breve fotografia della situazione italiana nel più generale contesto europeo (Sezione B) attraverso la "lente" degli indicatori definiti dalla "Raccomanda-

zione EUCERD sugli indicatori chiave per i Piani/le Strategie Nazionali per le Malattie Rare" del 6 giugno 2013, 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
  - ▶ Bio-banche
  - ▶ Registri
- L'assistenza
  - ▶ Rete per le malattie rare e centri di competenza
  - ▶ Prevenzione: screening e laboratori di genetica
  - ▶ Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
  - ▶ Farmaci
  - ▶ Servizi socio-sanitari, sociali scolastici e del lavoro

In linea con le 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 progetto EUROPLAN del 2010 e del 2013/2014<sup>28</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

<sup>28</sup> La seconda Conferenza Nazionale EUROPLAN è stata realizzata nell'ambito del work-package n. 4, coordinato per la parte di competenza dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità e da EURORDIS, dell'EUCERD Joint Action (2012-2015).



Società scientifiche dei medici, BBMRI, Fondazione Telethon, TNGB, Farmaindustria, 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>29</sup> sia a livello europeo (da parte di Commissione, Consiglio, EUCERD prima e CEGRD poi, ...) 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 buone pratiche e/o esperienze significative che si ritiene opportuno portare all'attenzione del lettore che di approfondimenti in termini di analisi specifiche nonché di specifiche iniziative promosse da UNIAMO F.I.M.R. onlus. Un ulteriore paragrafo della Sezione C) è dedicato alla presentazione del quadro relativo agli aspetti socio-sanitari, sociali e del lavoro (par. 3.5), 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. Da questa edizione il paragrafo in questione è arricchito anche con i dati relativi a due importanti servizi scolastici – scuola in ospedale e istruzione domiciliare – che interessano anche bambini e ragazzi con malattie rare nonché con un approfondimento sulle malattie rare in sede di riconoscimento dell'invalidità civile.

I dati presentati sono stati raccolti considerando ge-

<sup>29</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.





neralmente come periodo di riferimento:

- il quinquennio 2014-2018;
- la data del 31-12-2018, laddove non erano disponibili dati in serie storica.

È in questa maniera disponibile una sorta di “fotografia” che confronta la situazione iniziale - al momento dell’avvio effettivo del PNMR 2013-2016 - del sistema italiano delle malattie rare con la situazione finale – successiva al termine del periodo di programmazione - che ci auguriamo possa offrire un utile contributo al processo di valutazione del Piano stesso soprattutto in funzione dell’elaborazione del nuovo PNMR. In quest’ottica, anche quest’anno nella Sezione D) del Rapporto è presentata un’analisi sul grado di attuazione delle attività previste del PNMR 2013-2016 sia a livello centrale che territoriale.

Il lavoro svolto, grazie alla fondamentale collaborazione di numerose persone in rappresentanza di diversi enti/organizzazioni che qui ringraziamo<sup>30</sup>, pur nell’apprezzabilità del tentativo di sintesi e di organicità reso possibile dalla ricchezza di informazioni comunque disponibili nel nostro Paese relativamente alle persone con malattie rare, non è tuttavia esente da al-

cuni 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 ridotta 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>30</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*

*Paola Bragagnolo<sup>1</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 figura.

Nonostante i limiti metodologici di alcuni degli indicatori proposti (di cui si è riferito fin dalla prima edizione di “MonitoRare” a cui si rimanda per una più completa disamina<sup>2</sup>), il merito della Raccomandazione EUCERD è molto importante perché ha orientato 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 e valutare l’attuazione dei 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)<sup>3</sup> 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 successiva 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 avuto il compito di aggiornare lo stato dell’arte sulle malattie rare attraverso la compilazione di un questionario on line relativo alla situazione a fine 2016. La compilazione è stata a cura e sotto la responsabilità di un Data Contributing Committee in ciascun Paese costituito dai rappresentanti presso il Commission Expert Group on Rare Disease, dal coordinatore di Orphanet per il Paese e dall’Alleanza Nazionale di riferimento delle persone

<sup>1</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, per la preziosa collaborazione fornita nel recupero di parte delle informazioni considerate in questo capitolo.

<sup>2</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>3</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 (ERNs)	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

con malattia rara. Nel nostro Paese hanno contribuito con questi ruoli il Prof. Dallapiccola, la prof.ssa Facchin e la dott.ssa Bellagambi per UNIAMO F.I.M.R. Onlus. I dati conclusivi a livello europeo sono stati pubblicati nel corso del 2018 e sono disponibili al link [www.rd-action.eu/rare-disease-policies-in-europe/](http://www.rd-action.eu/rare-disease-policies-in-europe/). Anche in questa occasione il contesto italiano è uscito abbastanza positivamente dal confronto con il livello europeo. Ci riferiamo in particolare:

- all'intervenuta approvazione del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016;
- al modello organizzativo delle reti regionali delle malattie rare, in accordo con la policy nazionale, e all'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. I "Rete per le malattie rare e centri di competenza" del rapporto;
- all'esistenza di più help-line istituzionali di riferimento per le malattie rare (ID 8-9) per le quali si rimanda alla Sezione C) par. 1.2 "Informazione";
- al 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. I "Ricerca e sperimentazioni cliniche";

- all'accessibilità del farmaco anche attraverso i diversi percorsi definiti nel tempo (ID 15-16) di cui si parla più diffusamente nella Sezione C) par. 3.4 "Farmaci".

Per contro, in negativo, è stata evidenziata la mancata costituzione, con un evidente ritardo rispetto agli altri Paesi, del cd. "Comitato Nazionale"<sup>4</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 rilevato è stata l'assenza di finanziamenti specificatamente dedicati all'implementazione del PNMR (ID 18): pur essendo una situazione condivisa con molti Paesi a livello europeo (15 dei 21 Paesi/Strategie Nazionali per le malattie rare attivi alla fine del 2016 non avevano un finanziamento specificatamente dedicato), 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.

Non essendoci particolari elementi di novità rispetto alle informazioni fornite nella precedente edizione di *MonitoRare* ci limitiamo in questa sede all'aggiornamento della fotografia della realtà italiana attraverso gli indicatori EUCERD. Il quadro di sintesi che se ne può trarre è sostanzialmente invariato rispetto all'anno precedente. In negativo, oltre alla già citata mancata costituzione del Comitato Nazionale (ID 2), si registra ancora il mancato avvio operativo della nuova programmazione di settore (ID 1 e 3). A metà 2018 erano solo 3 i Paesi Membri che non si erano ancora dotati di un Piano/una Strategia Nazionale per le Malattie Rare mentre erano 25 Paesi Membri ad aver adottato un Piano/una Strategia Nazionale per le Malattie Rare<sup>5</sup>: 6 di questi, fra i quali quello italiano, risultavano però ormai scaduti. Al riguardo giova ricordare

che nella seconda metà del mese di Febbraio 2019 il Ministro della Salute Giulia Grillo, ha nominato i componenti del nuovo Tavolo di Lavoro che dovrà portare all'approvazione del secondo Piano Nazionale delle Malattie Rare (ID 1). Va positivamente segnalato il fatto che anche i rappresentanti delle persone con malattia rara sono stati inclusi nel Tavolo di lavoro (ID 3): fra i componenti vi è anche il presidente di UNIAMO F.I.M.R. Onlus.

Analogamente, in positivo, va segnalata il numero di farmaci orfani con l'autorizzazione dell'UE al commercio disponibili in Italia (ID 15) e la positiva partecipazione degli HCP provider italiani alle ERNs (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 ai primi posti a livello europeo in termini di numero di screening neo-natali obbligatori (questo aspetto, però, come già segnalato sopra, non è ricompreso negli indicatori chiave per i Paesi/le Strategie Nazionali per le Malattie Rare di cui alla Raccomandazione EUCERD del 6 giugno 2013). Da ultimo, si ricorda l'intervenuta approvazione della Legge 22 giugno 2016 n. 112 "Disposizioni in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare" che ha reso disponibili 90 milioni di euro per l'anno 2016, 38,3 milioni per l'anno 2017 e 56,1 milioni per l'anno 2018 che le Regioni stanno progressivamente implementando per la più

<sup>4</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".

<sup>5</sup> Hedley, V. et. al. '2018 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe' July 2018.



generale assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare (ID 17), fra i cui beneficiari rientrano anche numerose persone con malattia rara. Pur essendo terminata la “RD-Action”, nella primavera 2019 è stato avviato - sempre a cura dell’Università di Newcastle e con il contributo parziale del

progetto “Rare2030” (<https://www.rare2030.eu>) - il percorso di aggiornamento dei dati relativi allo stato dell’arte delle attività per le malattie rare nei Paesi dell’Unione Europea e in altri Paesi Europei, i cui risultati saranno valorizzati nella prossima edizione del rapporto.

## Approfondimento



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

ID	Indicatore	ITALIA (2015)	ITALIA (2016)	ITALIA (2017)	ITALIA (2018)
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	Si, PNMR 2013-2016	Si, PNMR 2013-2016	Si, PNMR 2013-2016 (scaduto)	Nominato Tavolo di lavoro per nuovo PNMR (20.06.2019)
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	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	No, solo consultazione in fase di sviluppo	Rappresentante associazioni PcMR fra i componenti del Tavolo di lavoro per nuovo PNMR
4	Adozione della definizione EU di malattia rara	Sì, le misure del Piano/strategia vengono applicate utilizzando la definizione UE	Sì, le misure del Piano/strategia vengono applicate utilizzando la definizione UE	Sì, le misure del Piano/strategia vengono applicate utilizzando la definizione UE	Sì, 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	Sì, esistente, pienamente attuato	Sì, esistente, pienamente attuato	Sì, esistente, pienamente attuato	Sì, 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	Tutti 3,0 centri per milione di abitanti	Tutti 3,2 centri per milione di abitanti
7	Partecipazione dei Centri di Competenza nazionali e/o regionali alle Reti Europee di riferimento (ERNS)	In corso	Si (n=66)	Si (n=66)	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	Si, nazionale, regionale e partecipazione in ORPHANET	Si, nazionale, regionale e partecipazione in ORPHANET
9	Esistenza di Help Line per le malattie rare	Sì, nazionali e regionali, sostenute da finanziamenti pubblici e/o privati (per pazienti e professionisti)	Sì, nazionali e regionali, sostenute da finanziamenti pubblici e/o privati (per pazienti e professionisti)	Sì, nazionali e regionali, sostenute da finanziamenti pubblici e/o privati (per pazienti e professionisti)	Sì, 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	No	No



ID	Indicatore	ITALIA (2015)	ITALIA (2016)	ITALIA (2017)	ITALIA (2018)
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)	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)	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 all'interno del programma generale di ricerca	PROGETTI per le MR all'interno del programma generale di ricerca	PROGETTI per le MR 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	Si, E-Rare, IRDiRC, R 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	71	94	-
16	Esistenza di un sistema governativo per l'uso compassionevole dei medicinali	Si	Si	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	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	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.	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	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>6</sup>	Informazione non disponibile <sup>7</sup>	Informazione non disponibile <sup>8</sup>	Informazione non disponibile <sup>9</sup>

<sup>6</sup> Vi sono progetti specifici per le malattie rare finanziati all'interno di programmi generali di ricerca.

<sup>7</sup> Vi sono progetti specifici per le malattie rare finanziati all'interno di programmi generali di ricerca.

<sup>8</sup> Vi sono progetti specifici per le malattie rare finanziati all'interno di programmi generali di ricerca.

<sup>9</sup> Vi sono progetti specifici per le malattie rare finanziati all'interno di programmi generali di ricerca.



Il panorama  
italiano

# C. Il panorama italiano

## 1. Responsabilità Sociale

*Romano Astolfo*

*Paola Bragagnolo*

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>1</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 persone affette 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 le persone con malattia rara e i loro rappresentanti nel processo di elaborazione di politiche e promuovano le attività dei gruppi delle persone con malattia rara.

Tale attenzione è stata ribadita anche nel Piano Nazionale Malattie Rare adottato con l'accordo in Con-

*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;*

ferenza Stato Regioni del 16 ottobre 2014 nel quale si afferma che "l'obiettivo principale ... è lo sviluppo di una 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 rara 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

<sup>1</sup> <http://www.euro.who.int/Document/E88086.pdf>.



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 “Centro di coordinamento sugli screening neonatali” previsto dall’art. 3 della Legge 19 agosto 2016 n. 167 “*Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie*”<sup>2</sup>. Va ugualmente considerato positivamente il coinvolgimento di almeno due rappresentanti delle associazioni dei pazienti più rappresentative a livello nazionale nel Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali previsto dal comma 4 art.2 della Legge 11 gennaio 2018 n.3 “*Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute*”. Il 15 marzo 2018 con Decreto recante “*Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, ai sensi dell’articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3*” il Presidente di UNIAMO F.I.M.R. Onlus è stato nominato tra i 15 componenti del Centro di coordinamento nazionale<sup>3</sup>. Mentre ci accingiamo ad andare in pubblicazione, è giunta la notizia della firma del Decreto del Direttore Generale della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute del 20.6.2019 che istituisce presso il Ministero della Salute, il Gruppo di lavoro per l’aggiornamento del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2106 formato da Ministero della Salute, Regioni, Agenas, ISS, AIFA, UNIAMO F.I.M.R., Fondazione Telethon, Comitato EMA, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Al gruppo di lavoro viene affidata anche la funzione di svolgere i compiti di coordinamento e monitoraggio del precedente Organismo di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo delle ERNs (DM 27.07.2015 di cui all’Art. 13 comma 2 del D. Lgs. 4/3/2014 n. 38) che era venuto a scadenza nel corso del 2018 e nel quale, fino ad oggi, i rappresentanti associativi delle persone con malattia rara non erano stati coinvolti.



In materia di associazionismo è da ricordare che dalla seconda metà dell’anno 2017 si è avviata un’intensa attività di implementazione dei provvedimenti attuativi della 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*” attraverso la quale si è finalmente data una chiara e unitaria definizione di natura, ambiti di azione, finalità e confini del terzo settore. In particolare, il 3 luglio 2017 è stato approvato il D. Lgs. n. 117/2017 “*Codice del Terzo settore, a norma dell’articolo 1, comma 2, lettera b), della legge 6 giugno 2016, n. 106*”. Nella stessa data, sono stati approvati anche il D. Lgs. n. 112/2017 “*Revisione della disciplina in materia di impresa sociale, a norma dell’articolo 2, comma 2, lettera c) della legge 6 giugno 2016, n. 106*” che disciplina l’impresa sociale e il D. Lgs. n. 111/2017 “*Disciplina dell’istituto del cinque per mille dell’imposta sul reddito delle persone fisiche a norma dell’articolo 9, comma 1, lettere c) e d), della legge 6 giugno 2016, n. 106*” relativo all’istituto del 5 per mille. Non sono, invece, ancora molti i provvedimenti attuativi di questi decreti ad essere stati approvati: a metà marzo 2019 erano poco meno di 1 su 4 (9 su 41 per la precisione), in leggera crescita rispetto

<sup>2</sup> Per una trattazione più esaustiva del punto si rimanda alla Sezione C paragrafo 3.2 “Prevenzione: screening e laboratori di genetica”.

<sup>3</sup> Per una trattazione più esaustiva del punto si rimanda alla Sezione C paragrafo 2.1 “Ricerca e sperimentazioni cliniche”.

allo stesso periodo dell'anno precedente (quando erano appena 1 su 5). Questo aspetto rappresenta al momento un forte limite alla portata innovativa della Riforma approvata nel 2016. A fine 2018 il Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali ha emanato l'attesa Circolare n. 20/2018 del 27-12-2018 sugli adeguamenti statutari da parte degli enti del Terzo Settore da effettuare entro il 03/08/2019, per renderli compatibili alle previsioni del Codice del Terzo settore. Sugli adeguamenti statutari degli Enti del Terzo settore sono stati successivamente forniti ulteriori chiarimenti con un'altra Circolare ministeriale (n. 13 del 31/5/2019) e, al momento in cui si dà alle stampe il volume, non è esclusa un'ulteriore proroga del termine previsto per gli adeguamenti statutari. Uno dei pochi provvedimenti attuativi del Codice del Terzo Settore già approvati è rappresentato dalla nomina del Consiglio Nazionale del Terzo Settore avvenuta con Decreto Ministeriale del 23 gennaio 2018 con il quale si è proceduto anche alla costituzione dell'Organismo Nazionale di Controllo e alla nomina dei relativi componenti. Fra i provvedimenti più significativi da ricordare anche gli atti di indirizzo del Ministero del Lavoro (rispettivamente, del 13 novembre 2017 e del 26 ottobre 2018) con i quali si è proceduto alla definizione degli obiettivi generali, delle aree prioritarie di intervento e anche delle linee di attività finanziabili con il Fondo di cui all'art. 72 comma 3 del Codice del Terzo Settore. A questi atti hanno fatto seguito la pubblicazione degli Avvisi n. 1/2017 e n° 1/2018 del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali per il finanziamento di iniziative e progetti di rilevanza nazionale ai sensi dell'articolo 72 del decreto legislativo n. 117 del 3 luglio 2017 e la sottoscrizione di accordi di programma

con tutte le Regioni e le Province autonome per il sostegno delle attività di organizzazioni di volontariato e associazioni di promozione sociale operanti a livello territoriale. A fine luglio 2017 (DPR del 28-7-2017) è stato approvato lo Statuto della Fondazione Italia Sociale, di cui alla fine dello stesso anno (DM del 21-12-2017) è stato nominato il Comitato di Gestione. A fine dicembre (29-12-2017) è stata emanata dal Ministero del Lavoro una circolare interpretativa avente per oggetto le prime indicazioni su questioni di diritto transitorio inerenti al Codice del Terzo Settore. Da ultimo si ricorda che in data 21 marzo 2018 (prima lettura) e 10 aprile 2018 (in via definitiva) il Consiglio dei Ministri ha approvato il decreto correttivo al D. Lgs. n. 117/2017 (codice del Terzo settore) e al D. Lgs. n. 112/2017 (Impresa sociale) che sono stati poi oggetto di ulteriore revisione, rispettivamente con il D. Lgs. 3 agosto 2018, n. 105 e con il D. Lgs. 20 luglio 2018, n. 95.

#### *Principali provvedimenti a livello italiano nel periodo 2013-2018*

- 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 19 agosto 2016 n. 167 “Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie”
- Decreto Legislativo 3 luglio 2017, n. 111/2017 “Disciplina dell'istituto del cinque per mille dell'imposta sul reddito delle persone fisiche a norma dell'articolo 9, comma 1, lettere c) e d), della legge 6 giugno 2016, n. 106”
- Decreto Legislativo 3 luglio 2017, n. 112/2017 “Revisione della disciplina in materia di impresa sociale, a norma dell'articolo 2, comma 2, lettera c) della legge 6 giugno 2016, n. 106”
- Decreto Legislativo 3 luglio 2017, n. 117/2017 “Codice del Terzo settore, a norma dell'articolo 1, comma 2, lettera b), della legge 6 giugno 2016, n. 106”.
- Legge 11 gennaio 2018 n.3 “Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute”

#### *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*





## I.1 Associazioni

Obiettivo informativo

### Numero di associazioni di persone con malattia rara registrate sul sito di Orphanet: il dato europeo e il dato italiano

Anno	Numero di associazioni di PcMR registrate al 31.12	... di cui italiane
2014	2.562	323
2015	2.716	332
2016	2.537	318
2017	2.594	325
2018	2.634	328

Fonte	Periodo di riferimento
Orphanet	2014-2018

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 malattie 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 2.562 nel 2014 a 2.716 nel 2015 (+6%). Rispetto ai due anni precedenti, nel 2017 si è osservata una diminuzione di circa 120 unità nel numero delle associazioni registrate, dovuta al fatto che Orphanet, nel 2016, ha eliminato dal suo database tutte le associazioni di persone con 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 2018, si sono registrate 74 associazioni in più rispetto a quelle di fine 2014. Sostanzialmente stabile, invece, il numero di Associazioni italiane registrate sul sito di Orphanet, che a fine 2018 risultavano essere 328, pari al 12,5% del totale.



Obiettivo informativo

**Distribuzione delle associazioni di persone con malattia rara per Regione: numero e tasso per 100.000 abitanti – Fonte Orphanet**

Regione	Anno 2015			Anno 2016			Anno 2017			Anno 2018		
	N	%	Tasso x 100.000	N	%	Tasso x 100.000	N	%	Tasso x 100.000	N	%	Tasso x 100.000
Abruzzo	4	1,2%	0,30	4	1,3%	0,30	4	1,2%	0,30	4	1,2%	0,30
Basilicata	1	0,3%	0,17	1	0,3%	0,17	1	0,3%	0,17	1	0,3%	0,18
Calabria	1	0,3%	0,05	1	0,3%	0,05	1	0,3%	0,05	1	0,3%	0,05
Campania	11	3,3%	0,19	11	3,5%	0,19	11	3,4%	0,19	11	3,4%	0,19
Emilia Romagna	29	8,7%	0,65	28	8,8%	0,63	29	8,9%	0,65	29	8,8%	0,65
Friuli Venezia G.	7	2,1%	0,57	5	1,6%	0,41	5	1,5%	0,41	5	1,5%	0,41
Lazio	66	19,9%	1,12	67	21,1%	1,14	68	20,9%	1,14	69	21,0%	1,17
Liguria	12	3,6%	0,76	10	3,1%	0,64	10	3,1%	0,64	10	3,0%	0,64
Lombardia	80	24,1%	0,80	76	23,9%	0,76	78	24,0%	0,78	80	24,4%	0,80
Marche	5	1,5%	0,32	5	1,6%	0,32	5	1,5%	0,32	5	1,5%	0,33
Molise	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00
Trentino Alto Adige	20	6,0%	1,89	4	1,3%	0,38	4	1,2%	0,38	4	1,2%	0,37
Piemonte	11	3,3%	0,25	21	6,6%	0,48	21	6,5%	0,48	21	6,4%	0,48
Puglia	5	1,5%	0,12	11	3,5%	0,27	11	3,4%	0,27	11	3,4%	0,27
Sardegna	11	3,3%	0,66	4	1,3%	0,24	4	1,2%	0,24	4	1,2%	0,24
Sicilia	33	9,9%	0,65	11	3,5%	0,22	12	3,7%	0,21	12	3,7%	0,24
Toscana	4	1,2%	0,11	32	10,1%	0,85	33	10,2%	0,86	33	10,1%	0,88
Umbria	2	0,6%	0,22	2	0,6%	0,22	2	0,6%	0,22	2	0,6%	0,23
Valle d'Aosta	1	0,3%	0,79	0	0,0%	0,00	1	0,3%	0,00	1	0,3%	0,79
Veneto	29	8,7%	0,59	25	7,9%	0,51	25	7,7%	0,51	25	7,6%	0,51
<b>TOTALE</b>	<b>332</b>	<b>100%</b>	<b>0,55</b>	<b>318</b>	<b>100%</b>	<b>0,52</b>	<b>325</b>	<b>100%</b>	<b>0,54</b>	<b>328</b>	<b>100%</b>	<b>0,54</b>

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Orphanet	2015-2018	Output	5





### Obiettivo informativo

#### Distribuzione delle associazioni di persone con malattia rara per Regione: numero e tasso per 100.000 abitanti – Fonte UNIAMO F.I.M.R.

Regione	Anno 2018		
	N	%	Tasso x 100.000
Abruzzo	5	0,9%	0,38
Basilicata	3	0,5%	0,53
Calabria	6	1,1%	0,31
Campania	28	5,0%	0,48
Emilia Romagna	42	7,5%	0,94
Friuli Venezia G.	7	1,2%	0,58
Lazio	105	18,7%	1,78
Liguria	16	2,9%	1,03
Lombardia	113	20,1%	1,13
Marche	4	0,7%	0,26
Molise	2	0,4%	0,65
Trentino Alto Adige	7	1,2%	0,66
Piemonte	27	4,8%	0,62
Puglia	36	6,4%	0,89
Sardegna	17	3,0%	1,03
Sicilia	48	8,6%	0,95
Toscana	51	9,1%	1,36
Umbria	4	0,7%	0,45
Valle d'Aosta	0	0,0%	0,00
Veneto	40	7,1%	0,82
<b>TOTALE</b>	<b>561</b>	<b>100 %</b>	<b>0,93</b>

Fonte	Periodo di riferimento
Rilevazione UNIAMO	2018

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	5

### Commento

Complessivamente le associazioni italiane di persone con malattia rara registrate sul sito [www.orpha.net](http://www.orpha.net) al 31.12.2018 sono 328: al riguardo va precisato che Orphanet raccoglie informazioni sulle sole associazioni

aventi un carattere nazionale. Le variazioni intervenute nel corso del 2017 non hanno alterato la distribuzione regionale né in riferimento ai valori assoluti né al rapporto rispetto alla popolazione. Il valore medio è di 0,54 associazioni di persone con malattia rara per 100.000 abitanti, in linea con il dato 2017 e sempre con forti oscillazioni interregionali: dal valore nullo del Molise e molto vicino allo zero della Valle D'Aosta, all'1,17 del Lazio. In particolare, dall'analisi della distribuzione territoriale delle associazioni registrate sul sito [www.orpha.net](http://www.orpha.net), si evidenzia una generale minore presenza delle associazioni di persone con malattia rara nel Mezzogiorno (il tasso di presenza per 100.000 abitanti è inferiore alla media nazionale in tutte le Regioni del Sud). 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 delle persone con malattia rara nelle regioni del Sud, ambito di intervento della "Fondazione con il Sud" che co-finanzia l'iniziativa (vd. box di approfondimento). Anche grazie al progetto "Vociferare", nel 2018 UNIAMO ha provveduto ad avviare un censimento delle associazioni di persone con malattia rara presenti sul territorio italiano, grazie ad un certissimo incrocio delle informazioni in proprio possesso con quelle disponibili attraverso altri database (Orphanet innanzitutto, ma anche il sito del Centro Nazionale Malattie Rare – Istituto Superiore di Sanità, le Associazioni Amiche di Telethon) e altri elenchi disponibili su base regionale e/o locale. La mappatura delle associazioni frutto di questo lavoro è stata aggiornata ad inizio 2019 e mostra un numero complessivo di associazioni di persone con malattia rara<sup>4</sup> più elevato di quello di Orphanet per i motivi di cui sopra. La mappatura ha, infatti, rilevato la presenza di 561 associazioni con sede legale sul territorio nazionale<sup>5</sup>, che fa crescere il valore medio delle associazioni di persone con malattia rara a 0,93 per 100.000 abitanti, confermando al contempo la persistenza di una minore diffusione in alcune Regioni del Sud del Paese anche se va positivamente osservato come la presenza associativa sia molto vicina al dato medio nazionale in Puglia e superiore in Sicilia e Sardegna.

<sup>4</sup> Sono state escluse dal conteggio le associazioni riferite a malattie non più considerate rare sulla base della prevalenza (es. sprue celiaca, sindrome da trisomia 21, ...).

<sup>5</sup> Il numero non comprende le eventuali sedi operative regionali.



## VocifeRare

LA VOCE DEL PAZIENTE RARO

Il progetto “VOCIFERARE”, ideato da UNIAMO F.I.M.R. Onlus in collaborazione con 13 associazioni affiliate aventi sedi nelle regioni del Sud (Basilicata, Calabria, Campania, Puglia, Sardegna, Sicilia) oggetto del bando promosso dalla “Fondazione con il Sud”, ha promosso – da giugno 2017 a giugno 2019 - 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 ha co-finanziato, il progetto ha perseguito il consolidamento della presenza nella regioni del Sud dell'associazionismo di malattia rara, che a sua volta ha favorito 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 stato duplice: da un lato, attraverso l'integrazione di percorsi formativi 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 promozione del coordinamento su base territoriale delle associazioni del settore in una logica di azione integrata con la dimensione nazionale.

Il progetto si è rivolto ai referenti delle associazioni di persone con malattia rara e/o loro familiari e all'intera base associativa delle relative associazioni attraverso i differenti piani di azione previsti dal progetto: dalla preliminare azione di mappatura della presenza associativa su base locale, si è proceduto all'attivazione di momenti di sensibilizzazione sul tema delle malattie rare cui hanno fatto seguito le attività formative e di accompagnamento i cui frutti sono sintetizzati in dei rapporti sullo stato dell'arte delle malattie rare nelle regioni oggetto di intervento del progetto.

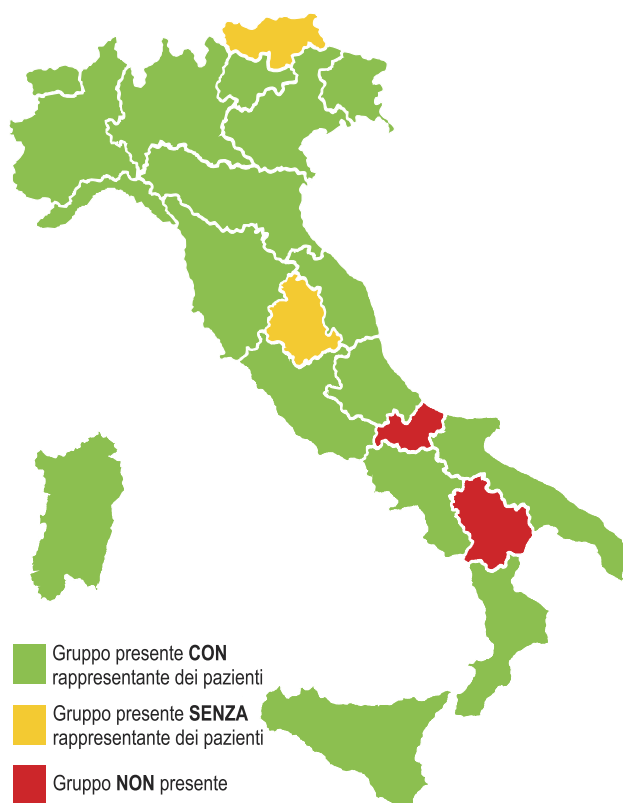
La migliorata conoscenza del panorama associativo a livello territoriale ottenuta tramite la mappatura iniziale e il lavoro di rete, l'aumentata competenza acquisita attraverso la partecipazione agli eventi formativi e le azioni di supporto messe in campo, hanno aiutato a definire figure di rappresentanti associativi “esperti”: interlocutori attivi nei confronti delle istituzioni a livello locale e regionale anche attraverso il loro coinvolgimento negli organismi di partecipazione deputati. Da segnalare come, anche grazie alla spinta di questo progetto, a fine febbraio 2018, si sia costituito un coordinamento delle associazioni delle persone con malattia rara in Regione Sicilia che si aggiunge agli analoghi coordinamenti esistenti a livello regionale in Puglia e Campania.





### Obiettivo informativo

#### Presenza dei rappresentanti delle associazioni delle persone con malattia rara nei gruppi di indirizzo regionale sulle malattie rare



Fonte	Periodo di riferimento
Rilevazione Uniamo 2019	2018

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>6</sup> a supporto della governance e della gestione della rete per le malattie rare. In particolare, l'organismo in questione, attraverso la definizione di un luogo di confronto e scambio fra tutti gli attori in gioco, dovrebbe supportare 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. Non è quindi casuale che lo stesso PNMR 2013-2016 sia arrivato 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 nei precedenti rapporti anche come **gruppo di indirizzo regionale sulle malattie rare**<sup>7</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 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

<sup>6</sup> Le denominazioni utilizzate su base regionale, infatti, differiscono nella formulazione utilizzata che, però, può essere sinteticamente riassunta come da proposta che sta ad indicare un organismo 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.

<sup>7</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.



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 formalizzato anche dei rappresentanti delle persone con malattia rara in ormai gran parte delle 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, Sicilia e Calabria (che ne hanno disciplinato la costituzione nel 2016), e, da ultimo, Abruzzo, Liguria e Veneto); a queste si aggiunge l'Emilia Romagna dove è, invece, stata formalizzata la partecipazione delle associazioni dei pazienti nei gruppi tecnici istituiti per le diverse malattie rare. Nella Regione Umbria le rappresentanze associative sono coinvolte ma tale partecipazione non è ancora stata oggetto di un provvedimento formale di ufficializzazione. 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 riconosci-

mento 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 delle persone con malattia rara sono stati formalmente coinvolti anche nei lavori di definizione dei percorsi diagnostico terapeutico assistenziali (PDTA), insieme ai centri di competenza, ai rappresentanti dei MMG e dei PLS e dei Distretti sia per la componente sanitaria che sociale.

## Approfondimento

### European Patient Advocacy Group - ePAG<sup>8</sup>

La rappresentanza delle persone con malattia rara 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 (ERNs), EURORDIS ha creato gli *European Patient Advocacy Groups* (ePAGs) per coinvolgere le associazioni delle persone con malattia rara e garantire un processo democratico di rappresentanza nei processi decisionali riguardanti le ERN. Corre l'obbligo di ricordare che non tutti i rappresentanti delle associazioni di persone con malattia rara presenti nei comitati delle ERNs fanno parte degli ePAGs coordinati da EURORDIS.

Il numero dei rappresentanti per ciascun ePAGs è determinato in base all'ambito di applicazione del rispettivo ePAG. Nella primavera 2017, il numero di rappresentanti variava 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 rappresentanti ePAG era di poco inferiore alle 6 persone. Un anno dopo, pur permanendo rilevanti differenze da una ERN all'altra, il numero medio di rappresentanti ePAG supera le 9 unità e ogni ERN registrava almeno 3 rappresentanti ePAG. Un requisito fondamentale per diventare rappresentante delle persone con malattia rara negli ePAGs è l'affiliazione ad un'associazione di persone con malattia rara

<sup>8</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 e a Simona Bellagambi, rappresentante di UNIAMO F.I.M.R. onlus nel Consiglio Direttivo e nel Consiglio delle Alleanze di EURORDIS per la preziosa collaborazione fornita.



presente in Europa. I rappresentanti hanno un mandato permanente ufficiale per poter rappresentare EURORDIS e le associazioni ad essa affiliate e garantire, quindi, un'equa rappresentanza del punto di vista delle persone con malattia rara nelle rispettive ERNs. Uno dei rappresentanti ePAG siede nel *board* direzionale della propria ERN, mentre tutti avranno un ruolo nei vari sotto comitati, anche trasversali, della rete di riferimento. EURORDIS ha definito un programma di potenziamento delle capacità per i rappresentanti ePAGs concentrandosi su tre livelli: (1) rappresentanti ePAGs che esprimono il punto di vista dell'intero gruppo ePAG presso il Consiglio della rispettiva ERN, (2) rappresentanti ePAGs coinvolti nei gruppi tematici ERN e (3) tutti i rappresentanti ePAGs che sono coinvolti nelle 24 ERNs (oltre 200). Analogamente, sul livello nazionale, UNIAMO F.I.M.R. Onlus ha promosso un percorso di coordinamento con tutti i rappresentanti ePAGs italiani che ha avuto un suo primo momento di incontro in data 25 novembre 2017 e un'ultima occasione di confronto in data 19 gennaio 2019.

Le associazioni delle persone con malattia rara (membri di EURORDIS e non con sede in tutta l'Unione Europea) che hanno espresso un interesse per gli ePAG sono state inizialmente invitate a votare on-line per scegliere i rappresentanti ePAGs per il proprio raggruppamento ERN. Già le prime elezioni (primavera 2016) avevano premiato anche diversi rappresentanti delle persone con malattia rara italiane: complessivamente i rappresentanti ePAGs italiani erano 17 su un totale di 86 (19,7%), ovvero quasi 1 su 5. Questa tendenza è stata confermata anche dalle successive integrazioni: nella primavera 2017, i rappresentanti italiani nei 24 ePAGs formalmente costituiti erano 25 su 142 (17,6%) mentre erano 15 su 24 (62,6%) gli ePAGs in cui era presente almeno un rappresentante italiano. Secondo i dati più aggiornati i rappresentanti italiani nei 24 ePAGs formalmente costituiti sono ora 36 su 218 (16,5%) mentre sono 17 su 24 (70,8%) gli ePAGs in cui è presente almeno un rappresentante italiano. Secondo i dati più aggiornati<sup>9</sup> i rappresentanti italiani nei 24 ePAGs formalmente costituiti sono 36 su 263<sup>10</sup> (13,7%) mentre sono 16 su 24 (66,7%) gli ePAGs in cui è presente almeno un rappresentante italiano (per il quadro di dettaglio si rimanda all'approfondimento sulle ERNs contenuto nella Sezione C par. 3.1 "Rete per le malattie rare e centri di competenza").

### **Alleanza per le malattie rare**

L'Alleanza Malattie Rare è nata nel 2017 su iniziativa dell'Intergruppo Parlamentare per le malattie rare ed è composta da associazioni (85 quelle aderenti ad aprile 2019, rispetto alle 72 dell'anno precedente), tecnici e rappresentanti del mondo istituzionale. L'obiettivo, secondo il Memorandum d'Intesa firmato alla Camera dei Deputati il 4 luglio 2017, è quello di favorire un circolo virtuoso di collaborazione tra la società civile ed il mondo politico istituzionale finalizzato a una migliore organizzazione dell'intero settore delle malattie rare e dei farmaci orfani.

Il piano di lavoro dell'Alleanza - coordinato dall'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR) - prevede l'organizzazione di alcuni tavoli tematici per favorire lo sviluppo e la piena implementazione di politiche di gestione e presa in carico delle persone con malattia rara e di sostegno allo sviluppo dei farmaci orfani.

L'Intergruppo Parlamentare per le Malattie Rare, nato nel 2012, è composto da parlamentari della Camera dei Deputati e del Senato della Repubblica uniti dalla comune sensibilità al tema delle malattie rare.

L'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR), nato nel 2016 da una iniziativa congiunta del centro di ricerca C.R.E.A. Sanità (Consorzio per la Ricerca Economica applicata in Sanità) e della testata giornalistica Osservatorio Malattie Rare (OMAR), è il primo centro studi e think-tank interamente dedicato allo sviluppo di policy innovative per la governance e la sostenibilità del settore delle cure per malattie rare.

<sup>9</sup> Gennaio 2018 (<https://www.eurordis.org/content/epags>).

<sup>10</sup> 34 persone su 255 perché alcune persone sono presenti in più ePags.

## 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.

*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*

Nonostante l'esistenza di sistemi consolidati e altamente qualificati come Orphanet, dove tutte le informazioni presenti sono previamente validate da esperti a livello internazionale e aggiornate regolarmente (per tutti i dati compare la data dell'ultimo aggiornamento), le persone con malattia rara e i loro familiari continuano a segnalare 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 ancora oggi 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. Telefono Verde Malattie Rare del Centro Nazionale Malattie Rare - Istituto Superiore di Sanità, Centri di informazione istituiti in pressoché tutte le Regioni, altre linee telefoniche e sportelli dedicati sparsi nel territorio anche gestiti dalle associazioni, 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, presenta 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
2014	5.422.288	32.425.302
2015	2.408.283	29.941.285
2016	13.601.381	47.499.248
2017	13.797.519	30.185.789
2018	18.149.850	32.334.331

**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
2014	13.823	20.820
2015	14.319	20.935
2016	12.469	18.852
2017	12.105	18.598
2018	9.349	13.872

**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>
2014	63,18%	82,35%
2015	37,13%	84,54%
2016	68,70%	82,80%
2017	66,04%	89,60%
2018	83,00%	90,40%

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

Anno	Utenti registrati a “OrphaNews Europe”	Utenti registrati a “OrphaNews Italia”
2014	15.568	4.563
2015	16.100	6.160
2016	16.100	6.396
2017	12.150	6.693
2018	12.566	5.644

Fonte	Periodo di riferimento
Orphanet	2014 - 2018

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	8

**Commento**

Il sito Orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)) si conferma nuovamente come fonte qualificata di riferimento per l'informazione sulle malattie rare: nel 2018 il numero di accessi al portale è notevolmente cresciuto superando i 18 milioni, con una crescita rispetto all'anno precedente di oltre il 20%. Cresce in maniera rilevante anche la percentuale dei nuovi visitatori sul totale che passa dal 66,0% del 2017 al 83,0% del 2018. Il sito nazionale ([www.orphanet-italia.it](http://www.orphanet-italia.it)) presenta un andamento diverso e registra una flessione del numero complessivo degli accessi nel 2018 rispetto al 2017 che è probabilmente da ricondursi ad un eccezionale picco di visitatori e pagine registrato nel primo trimestre 2017, probabilmente dovuto ad alcuni eventi rilevanti avvenuti in quel periodo (es. ricorrenza dell'anniversario dei 20 anni di Orphanet, presenza del coordinatore di Orphanet Italia al Quirinale per il Rare Disease Day 2017, approvazione dei nuovi LEA, etc...). A sostegno di questa interpretazione depone il fatto che nel 4° trimestre del 2018 si è osservato un aumento, rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, sia del numero di utenti, sia del numero di visualizzazioni di pagina. Rimane su livelli elevati la percentuale dei nuovi visitatori del sito nazionale sul totale che passa dal 89,6% del 2017 al 90,4% del 2018.

Negli ultimi anni si è riscontrato un forte incremento del numero di utenti registrati a “OrphaNews Europe” (newsletter elettronica quindicinale) con una battuta di arresto, però, nell'anno 2017 dove si è registrata una contrazione a livello europeo, seguita da una lieve ripresa (+ 400 unità) nel 2018. A livello nazionale, invece, la flessione è stata “differita” di un anno: il numero di iscritti alla versione italiana - “OrphaNews Italia” – dopo essere aumentato di più di 2.500 unità nel corso del quadriennio 2013-2017 (da 4.030 nel 2013 a 6.693 nel 2017), ha registrato un calo di circa mille unità nel corso del 2018, anno in cui è stata effettuata una revisione dei contatti e-mail degli abbonati il cui processo è tuttora in corso.

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 persone con malattia rara e/o loro famigliari	Numero di contatti con professionisti sanitari e/o altri operatori dei servizi
2014	1.816	213
2015	1.601	268
2016	1.764	310
2017	1.782	196
<b>2018</b>	<b>1.673</b>	<b>228</b>

Fonte	Periodo di riferimento
CNMR – ISS	2014 - 2018

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	8

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 persone con malattia rara, professionisti e cittadini, oggi svolge anche un ruolo di coordinamento della “Rete Italiana Centri di Ascolto & informazione sulle Malattie raRE” (R.I.C.A.Ma.Re)<sup>11</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 (soprat-

tutto 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, coadiuvati da medici specialisti (in back-office). L’équipe, 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. Come nei periodi precedenti, anche nel corso del 2018 le persone che si sono rivolte al TVMR sono state prevalentemente persone con malattia rara, loro familiari e rappresentanti associativi (1673 chiamate), dato in leggera diminuzione rispetto ai due anni precedenti; in leggero aumento invece rispetto all’anno precedente i contatti da parte degli operatori. Accanto a queste tipologie principali, inoltre, vi sono altre categorie residuali 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 osservati nel 2013-2014 potrebbe essere correlata all’attivazione, nel corso del tempo, di altri servizi di

<sup>11</sup> Notiziario ISS, Volume 30 n.3, marzo 2017, p.14.





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/AO, degli ospedali o gestiti dalle stesse associazioni delle persone con malattia rara. 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

risiedono, 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 quattro rappresentanti italiani che partecipano all'European Network of Rare Diseases Help Lines (Enrdhl), network coordinato da EURORDIS che ha lo scopo di facilitare la condivisione di buone prassi, indicazioni procedurali e di qualità a livello europeo (vd. box di approfondimento).

## Approfondimento



Sul fronte delle help-line telefoniche, gli strumenti esistenti, sia a livello istituzionale che associativo, si differenziano, oltre che per il grado di copertura territoriale. soprattutto per le finalità e le modalità operative e conseguentemente per il supporto che sono in grado di offrire agli utenti 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, sia di natura più prettamente informativa (es. [www.malattirari.it](http://www.malattirari.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>12</sup> attraverso le community dedicate alla malattie rare ([www.rareconnect.org/it](http://www.rareconnect.org/it), vd. box di approfondimento); questi ultimi 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 l'avvenuto consolidamento di due nuove iniziative promosse da UNIAMO F.I.M.R. onlus sul tema negli anni precedenti: la prima è il progetto S.A.I.O. (Servizio di Ascolto Informazione e Orientamento sulle malattie rare), co-finanziato nella fase di avvio (2017/2018) con i fondi dell'Otto per mille della Chiesa Valdese, per offrire 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" (2016/2018) – co-finanziato da Fondazione Vodafone Italia - per sviluppare un'innovativa piattaforma web che integra un servizio di video-conferenza e di video-consulto da remoto, permettendo alle persone con malattia rara 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.

La piattaforma è on line (<https://live.malattirari.it/it/>) e sarà utilizzata secondo le modalità nel frattempo definite per gli interventi psicologici focalizzati nell'ambito del progetto "NS<sup>2</sup> - Nuove Sfide, Nuovi Servizi", promosso in collaborazione con Mitocon e AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie Onlus e co-finanziato dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali ai sensi dell'articolo 72 del Decreto Legislativo 3 luglio 2017, n. 117 – Anno 2017 (vd. box di approfondimento).

<sup>12</sup> National Organization for Rare Disorders, associazione di riferimento delle persone con malattia rara negli Stati Uniti d'America.

○ Nell'ambito dello stesso progetto è stato possibile anche avviare la mappatura delle help line associative esistenti per le persone con malattia rara con l'intento di potenziarne il numero e le modalità di risposta, da un lato, ed effettuare un approfondimento specifico anche sulle help line regionali Istituzionali, dall'altro. In entrambi i casi, in accordo alla definizione data da UNIAMO F.I.M.R. onlus, nel 2017 nella *"Guida al supporto psicologico e informativo per l'orientamento nella rete delle malattie rare"*, si definisce *help-line* un servizio telefonico, con personale dedicato (professionisti o volontari), che offre ascolto alle persone, fornisce counselling per i loro bisogni e attiva strategie concrete per aiutare chi è in difficoltà.

### Le help-line associative sulle malattie rare

All'inizio dell'anno 2019 è stata predisposta una scheda di rilevazione, disponibile on line, indirizzata da UNIAMO a tutte le associazioni di persone con malattia rara e loro familiari al fine di realizzare una mappatura delle help line associative dedicate alle malattie rare presenti sul territorio nazionale. Numerose sono state le risposte volontarie al questionario ma per chiarezza metodologica, in questa sede verranno considerati solo i partecipanti che hanno risposto almeno alle 10 domande chiave del questionario (indicativamente la metà delle domande complessive). I dati che seguono si riferiscono alle circa cinquanta (n=47) associazioni rispondenti distribuite sulla metà delle Regioni/PPAA (di cui 9 in Lazio e 9 in Lombardia) che compongono il territorio nazionale.

Il 72% delle associazioni rispondenti (n=34) ha dichiarato di offrire un servizio di help line telefonica dedicato mentre il restante 28% ha specificato che, pur in assenza di un servizio strutturato allo scopo, è comunque possibile contattare l'associazione in altro modo per chiedere informazioni, orientamento, e/o supporto. Considerando l'insieme dei 47 rispondenti, la chiamata al numero dell'help line risulta essere gratuita (numero verde) solo per poco meno di un terzo delle associazioni (30%) mentre per le restanti è a carico del destinatario. Inoltre il numero di telefono non è ad uso esclusivo dell'help line per il 79% dei rispondenti ma risulta utilizzato dall'associazione o dai suoi rappresentanti anche per altri motivi.

Poco più della metà delle associazioni ha a disposizione un servizio di segreteria telefonica per ricontattare l'utente in caso di assenza dell'operatore dell'help line o comunque vi è un'altra persona che può raccogliere eventuali messaggi da riportare. L'81% delle associazioni dichiara di mettere a disposizione altri strumenti di comunicazione oltre al telefono quali e-mail (79% dei casi), Social Network (60%), form su sito web (28%), Sistemi di videoconferenza (9%), oppure sistemi di messaggistica come Whatsapp (4%).

Nel 62% dei casi l'help line non ha una sede fisica, nel 28% si trova nella sede dell'associazione mentre solo nel 8% dei casi è collocata all'interno di una sede esterna.

La copertura territoriale del servizio di help line risulta per il 79% a livello nazionale, per il 15% addirittura a livello internazionale e solo per il 4% è concentrato entro i confini della regione di appartenenza.

Il 43% delle associazioni offre il servizio di help line 24h/24h; nei restanti casi il servizio è concentrato dal lunedì al venerdì, principalmente alla mattina (74%-82%) ma anche al pomeriggio in poco più della metà dei casi (56%-59%); è, inoltre, da rilevare che un'associazione su tre, sprovvista di servizio 24h/24h, mantiene il servizio attivo anche nel weekend, sempre in orario mattutino e pomeridiano.

Il personale impiegato nelle 47 help line risulta essere composto nel 15% dei casi solo da professionisti, nel 40% dei casi da soli volontari e nel rimanente 26% da entrambi i profili. Nella maggior parte dei casi le associazioni dichiarano che il personale non possiede una formazione professionale specifica, eccezion fatta per medici e psicologi.

Le persone a cui è rivolto il servizio sono principalmente quanti sono affetti da malattia rara o hanno un sospetto di malattia rara e/o i relativi familiari (94%), seguiti dagli operatori sanitari e sociali (62%) e dai volontari associativi e non (47%).



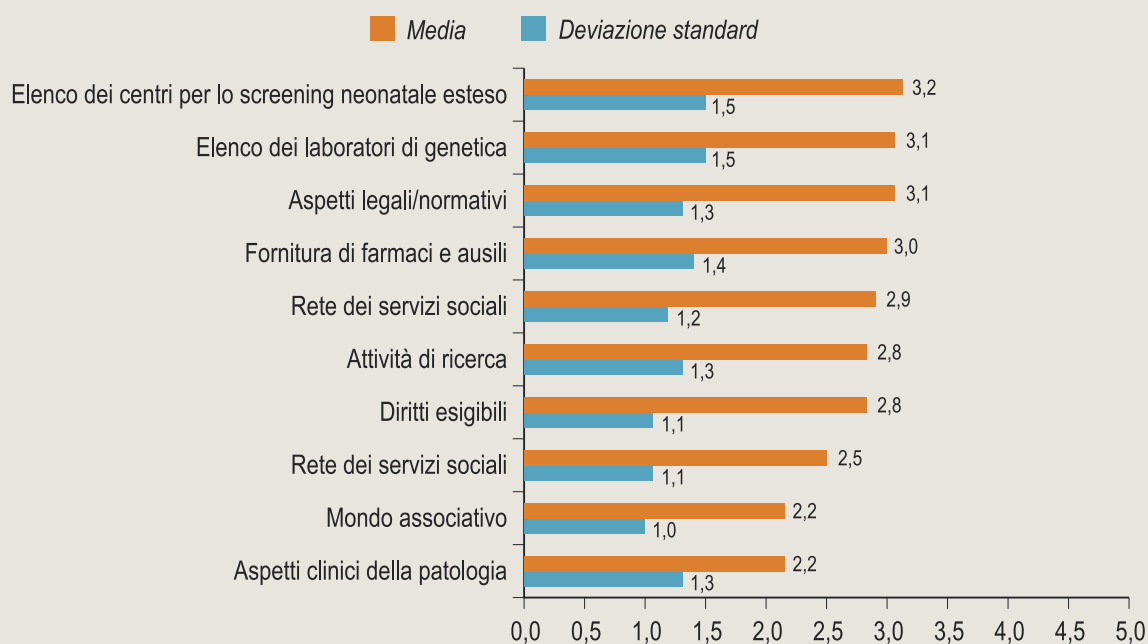
Le aree di intervento con maggior copertura tra le help line associative sono l'orientamento rispetto alla rete dei servizi sanitari, come centri di competenza, laboratori di screening e biobanche (81% delle help line), il supporto emotivo (72%), l'orientamento rispetto i diritti esigibili, come esenzioni, pensione di invalidità o indennità di accompagnamento (66%) e l'orientamento rispetto al mondo associativo (64%).

Il numero totale di chiamate ricevute dalle help line associative mappate nel 2018 è stato superiore a 7.000 (n=7.229), di cui la buona parte (n=6.931) da associazioni che hanno un servizio di help line strutturato (media 200 contatti/anno) e non, più semplicemente, un numero telefonico di riferimento (n=298 contatti). Solo il 26% delle associazioni dichiara di utilizzare un sistema di registrazione delle informazioni relative al servizio di help line ma questo è informatizzato in meno della metà dei casi (42%). Il numero totale di persone entrate in contatto con le help line associative nel corso del 2018 è stato, secondo i dati o le stime fornite a seconda dei casi, di poco superiore alle 2.000 unità (n= 2004, di cui 1.806 si sono rivolte ad associazioni che offrono un servizio di help line strutturato con una media di 59 persone/anno).

Nell'ipotesi in cui il primo contatto con l'help line non sia risolutivo, è previsto un percorso di accompagnamento in 3 casi su 4 (72%), telefonicamente o, in 6 casi su 10, anche direttamente di persona. In genere, 7 casi su 10, la persona che ha richiesto aiuto all'help line viene ricontattata a distanza di tempo per verificare la situazione, specie nei casi più complessi. La procedura di rilevazione della soddisfazione è presente solo nel 9% delle help line associative.

L'ultima domanda del questionario era diretta ad indagare le informazioni che sono più difficili da reperire per il personale impegnato nel servizio di help line: pur essendo i giudizi espressi molto variabili, come evidenziato dai valori della deviazione standard, si rileva una (relativa, in quanto i valori non sono molto elevati) maggiore criticità per le informazioni relative all'elenco dei centri per lo screening neonatale esteso e all'elenco dei laboratori di genetica oltre che per gli aspetti legali e normativi e la fornitura di farmaci e ausili a fronte di una difficoltà molto più contenuta per le informazioni relative al mondo associativo e agli aspetti clinici della patologia.

**Quanto le risulta difficile, nell'attività di help line, reperire le informazioni elencate di seguito.**



Scala di valutazione 1-5: dove 1 = per nulla difficile e 5 = molto difficile

## Le help line regionali sulle malattie rare

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 2017.

Dall'indagine condotta nell'ambito del progetto "NS2 – Nuove Sfide, Nuovi Servizi" è emerso che, seppur con modalità e organizzazioni diverse, 15 Regioni offrono un servizio strutturato di help line telefonica<sup>13</sup> per garantire l'informazione ai cittadini e alle associazioni delle persone con malattia rara e dei loro familiari in ordine alle malattie rare e alla disponibilità dei farmaci (in figura sono indicate tutte le Regioni che offrono il servizio). È comunque doveroso segnalare che in alcune Regioni, pur non essendo presente un servizio strutturato di help line telefonica, è comunque a disposizione del personale preparato per fornire informazioni e consulenze alle persone con malattia rara, i loro famigliari, associazioni e anche ai professionisti. Ad esempio, il Centro di coordinamento regionale per le malattie rare della Regione Lazio non offre un servizio di help line telefonica ma mediante una casella di posta elettronica dedicata (infomrare@regione.lazio.it), presente sul portale regionale delle malattie rare è possibile inviare quesiti a cui il CCRMR risponde puntualmente. In Emilia Romagna, invece, i referenti dell'ufficio regionale competente sono a disposizione per fornire informazioni sulle tematiche specifiche in maniera del tutto analogo a quello che farebbe una help line dedicata. In Emilia Romagna, inoltre, esiste un numero verde regionale sulla sanità in termini generali, i cui operatori si relazionano direttamente con i referenti malattie rare laddove i quesiti riguardino queste tematiche. In Molise, infine, è a disposizione dei pazienti il contatto del Centro di riferimento regionale della UOC Pediatria, Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'Ospedale Cardarelli di Campobasso. Considerando anche questi tre territori sono complessivamente 18 le Regioni/PPAA che offrono un servizio di help line sulle malattie rare.

Generalmente l'help line è rivolta sia alle persone con malattia rara, loro familiari e caregivers sia agli operatori sociali e sanitari a meno di due casi in cui il servizio di help-line non contempla gli operatori fra i potenziali fruitori.

La figura professionale principalmente impiegata nei servizi di help line regionale è quella del medico, seguita dagli psicologi e assistenti sociali. Non mancano altre tipologie di professionalità, anche se in termini residuali: fisioterapisti, sociologi, biologi, specializzandi, infermieri e figure amministrative.

Le aree di intervento a cui tutte o quasi le help line regionali rispondono sono quelle relative alle informazioni riguardo i laboratori di genetica, le esenzioni per malattia rara, la fornitura di farmaci e ausili, gli aspetti clinici delle malattie rare e l'orientamento rispetto alla rete dei servizi sanitari per le malattie rare. Meno della metà dei servizi di help line, invece si occupa di supporto emotivo e psicologico, di fornire informazioni sulle bio-banche e di dare supporto legale e/o normativo.

Quasi tutte le Regioni che hanno predisposto un servizio di Help Line (12 su 14) hanno elaborato un sistema di registrazione delle informazioni raccolte durante il contatto, alcuni con strumenti informatizzati dedicati (es. database strutturato elaborato e condiviso con altri centri di ascolto istituzionali all'interno del progetto "Ricamare" coordinato dal Telefono Verde MR dell'Istituto Superiore di Sanità, altri con database in formato Excel o Access) altri ancora con schede cartacee che solo successivamente vengono riportate su un file excel.

Infine, tutte le help line istituzionali regionali prevedono, nel caso in cui il primo contatto non sia risolutivo, l'avvio di un percorso di accompagnamento e/o consulenza che prevede ulteriori contatti che si realizza per 9 servizi telefonicamente o di persona a seconda dei casi, ed esclusivamente per via telefonica solamente per 5 help line.

Nel 2019, complessivamente, con le dovute differenze in termini di numerosità da territorio a territorio,

<sup>13</sup> Di cui uno in forma associata (Piemonte e Valle d'Aosta).



i servizi di help line regionali dedicati alle malattie rare hanno ricevuto 8.918 chiamate (con una media di 640 contatti circa per help-line) da 5.968 persone con malattia rara e/o loro familiari<sup>14</sup> (con una media di circa 430 persone per help-line) e 5.962 chiamate da 2.758 operatori sanitari.

Regione	Orario di attività	PcMR, familiari, caregiver, associazioni		Operatori sanitari	
		N° contatti	N° persone	N° contatti	N° persone
Abruzzo	Lun-Mer-Ven 12:00 -15:00 Mar-Gio 14:00 -17:00	n.d.	300	n.d.	100
Basilicata	24h su 24h	220	220	5	5
Campania	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 15:00	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Friuli Venezia Giulia	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 13:00	134	112	55	48
Liguria	Dal lunedì alla domenica dalle 8:30 alle 15:00	800	500	400	200
Lombardia	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 13:00 e dalle 14:00 alle 18:00	555	518	695	408
PA Trento	Dal lunedì al venerdì dalle 8:30 alle 13:00	n.d.	120	n.d.	52
PA Bolzano	Dal lunedì al venerdì dalle 8:00 alle 12:00	318	n.d.	520	n.d.
Piemonte e Valle d'Aosta	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 15:30	1748 <sup>15</sup>	1359	1354	843
Puglia	Dal lunedì al giovedì dalle 11:00 alle 13:00	733	642	434	76
Sardegna	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 13:00	600	300	150	30
Umbria	Dal lunedì al venerdì	250	140	200	30
Toscana	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 18:00	2353	955	185	154
Veneto	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 17:00	1207	1102	1964	912

<sup>14</sup> La Regione Campania non ha fornito il dato sul numero di contatti e di utenti che si sono relazionati con il servizio nel 2018. La Provincia Autonoma di Trento ha fornito solamente il dato relativo al numero di utenti che hanno contattato il servizio (e non il numero di contatti complessivo).

<sup>15</sup> I dati di contatto del Piemonte e Valle d'Aosta sono riferiti all'anno 2017.





Il progetto “NS2 - Nuove Sfide, Nuovi Servizi”, è promosso da UNIAMO F.I.M.R. Onlus in collaborazione con Mitocon Insieme per lo studio e la cura delle malattie mitocondriali Onlus e AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie Onlus ed è co-finanziato dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali ai sensi dell’articolo 72 del Decreto Legislativo 3 luglio 2017, n. 117 - Anno 2017

Il progetto - avviato il 25 settembre 2018, con una durata prevista di 18 mesi e esteso a tutto il territorio nazionale - nasce come risposta alle *nuove sfide* che attendono la comunità delle persone con malattia rara - conseguentemente all’inserimento nei livelli essenziali di assistenza (LEA) dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie e all’aggiornamento dell’elenco delle malattie rare - attraverso l’attivazione di *nuovi servizi* in grado di rispondere ai bisogni di conoscenza, orientamento, supporto, accompagnamento espressi dalle persone con malattia rara, dai loro familiari, caregiver e referenti associativi.

I principali obiettivi del progetto “NS2 – Nuove Sfide, Nuovi Servizi” sono:

- a) potenziare l’offerta dei servizi di ascolto, informazione e orientamento sulle malattie rare attraverso:
  - a1. la messa in rete degli sportelli informativi territoriali delle associazioni di PcMR attraverso la loro preliminare mappatura, la formazione congiunta dei professionisti e dei volontari impegnati in queste attività e la predisposizione di appositi strumenti e materiali informativi (vademecum sulle help-line associative per le PcMR contenente anche la mappa aggiornata delle help-line associative);
  - a2. l’introduzione di una linea specificatamente dedicata al supporto psicologico/alla consultazione psicologica a distanza per le PcMR e/o loro familiari, attraverso un sistema di video-conferenza on-line dedicato (malatirariLive!) - per superare la dispersione territoriale delle PcMR;
  - a3. la formazione a PcMR e referenti associativi per garantire l’aggiornamento sulle novità normative;
  - a4. la definizione e il potenziamento di un canale di informazione specificatamente dedicato allo screening neo-natale esteso per garantire una corretta informazione e orientamento sul tema;
- b) sviluppare un processo di empowerment nelle PcMR e nei loro referenti associativi per abilitarli alla realizzazione di percorsi di cittadinanza attiva attraverso esperienze di audit sulle reti regionali per lo screening neonatale esteso e sulle help-line istituzionali regionali per le malattie rare attraverso:
  - b1. lo sviluppo di modelli condivisi di valutazione della qualità delle reti regionali per lo SNE al fine di addivenire all’elaborazione di un documento di riferimento – factsheet – in grado di sintetizzare la posizione dell’associazionismo delle PcMR rispetto allo screening neonatale esteso;
  - b2. la formazione a gruppi di persone con malattia rara e/o loro referenti associativi per sviluppare la capacità di empowerment della comunità delle PcMR chiamata a supportare la programmazione e la valutazione dei servizi in una logica di cittadinanza attiva;
  - b3. la realizzazione di 5 Open Day presso Centri per lo SNE per aprire alla cittadinanza le porte dei servizi dedicati allo screening neonatale;
  - b4. l’analisi delle help-line regionali in accordo a quanto previsto nell’Accordo Stato Regioni del 10 maggio 2007.



## I Centro Informazione Indipendente sul Farmaco – FarmaciLine di AIFA



Il Centro Informazione Indipendente sul Farmaco FarmaciLine è un servizio che l'AIFA mette a disposizione dei cittadini e degli operatori sanitari per quesiti riguardanti efficacia, sicurezza e disponibilità dei medicinali, attraverso un numero verde (800571661), un indirizzo e-mail (farmaciline@aifa.gov.it) e un numero di fax (06.59784807). Il fax e l'indirizzo e-mail sono sempre attivi, le risposte vengono comunque predisposte nei normali orari degli uffici AIFA; il numero verde è attivo da lunedì al venerdì (escluse le festività) dalle 9.00 alle 13.00 e dalle 14.00 alle 16.00.

Nel 2017 i contatti complessivi avuti dal servizio Farmaci line sono stati 3.680, in crescita rispetto ai due anni precedenti di oltre 400 unità. A contattare il servizio nel 2017 sono stati prevalentemente cittadini e pazienti<sup>16</sup>, che nel 2017 sono stati 2.881 (+549 unità rispetto all'anno precedente), mentre i professionisti che si sono rivolti al servizio Farmaci Line sono stati 744 nel 2017 (-117).

Anno	Numero di contatti complessivi	Numero di contatti con pazienti/cittadini	Numero di contatti con professionisti sanitari e/o altri operatori dei servizi
2015	3.210	2.187	944
2016	3.259	2.332	861
2017	3.680	2.881	744

## “Info\_Rare” – l’help-line di Fondazione Telethon<sup>17</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 delle persone con malattia rara e le ultime notizie riguardanti gli studi in corso sulle patologie genetiche. Il servizio si avvale della consulenza medica e scientifica di due medici specialisti in genetica medica in grado di rispondere via e-mail alle richieste di chi vuole avere informazioni su associazioni di malattia, centri per le malattie rare o sugli studi attualmente in corso. Il servizio è puramente informativo e non rappresenta una consulenza genetica. L’help-line è accessibile attraverso il modulo on line compilabile direttamente sul sito.

Sono stati 855 i contatti registrati nel corso dell'anno 2018, in linea con il dato dell'anno precedente. Nel 25% dei casi si è trattato di richieste di informazioni relative ai centri di competenza, nel 20% di richieste di informazioni in merito alla malattia, nel 15% sulla ricerca scientifica, nel 14% sulla ricerca di terapie, nel 10% sulla ricerca della diagnosi e altra tipologia di informazioni nel rimanente 16% dei casi.

Anno	Numero di contatti complessivi
2014	7.774
2015	755
2016	1.077
2017	846
2018	855

## Rare Disease Community<sup>18</sup>

“RareConnect” è una piattaforma realizzata da EURORDIS e dal “SickKids” - The Hospital for Sick Children - di Toronto (Canada) per creare un luogo sicuro – una *community* - dove le persone con 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, condividere la propria storia

<sup>16</sup> Non è attualmente disponibile il dettaglio sui contatti avuto con persone con malattia rara e/o loro familiari.

<sup>17</sup> <http://www.telethon.it/cosa-facciamo/per-i-pazienti/info-rare>.

<sup>18</sup> [www.rareconnect.org/it](http://www.rareconnect.org/it).



personale, leggere le testimonianze di altre persone, 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 2018 risultano attive 177 *community* (erano 49 a fine 2013 e 132 a fine 2017) tutte tradotte in 5 lingue (inglese, francese, spagnolo, tedesco e italiano) con 39.200 utenti registrati (erano “solo” 8.503 nel 2013 e 32.000 nel 2017): l'Italia nel 2018 scivola dal secondo al quarto posto per il numero maggiore di visite. Evidente la crescita negli ultimi 6 anni - il numero di *community* attive è più che triplicato, il numero degli utenti registrati è quasi quadruplicato - anche se con una lieve flessione nel 2017 per le visite dall'Italia in gran parte riconducibile al cambio di interfaccia avvenuto a luglio 2017 che ha impattato sulla SEO (*Search Engine Optimization*) e quindi sulla visibilità del sito su motori di ricerca oltre che per un cambiamento di *policy* sulla protezione dei dati personali per cui i nuovi post, commenti e conversazioni sono visibili solo agli utenti registrati.

Anno (dato al 31.12)	Numero di community attive	Numero di utenti registrati	Numero di visite dall'Italia nell'anno
2014	74	12.877	85.670
2015	86	22.615	79.441
2016	103	28.900	91.714
2017	132	32.000	60.258
2018	177	39.200	12.009

### European Network of Rare Diseases Help Lines

L'European Network of Rare Diseases Help Lines (Enrdhl) è nato nel 2006-2008 come esito del progetto europeo Rapsody condotto da EURORDIS. Attualmente, include 24 help line (erano 11 nel 2014) di 11 diversi Paesi: Croazia, Danimarca, Francia, Ungheria, Irlanda, Italia, Portogallo, Romania, Serbia, Spagna e Svizzera. Per l'Italia vi partecipano il Telefono Verde Malattie Rare del CNMR- ISS, il Coordinamento delle malattie rare della Regione Veneto e, dal 2018, anche il Centro di Ascolto Malattie Rare della Regione Toscana e il Centro di ascolto per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta. Per maggiori informazioni sulle attività del network: <http://www.eurordis.org/content/help-line-services>.



### Osservatorio Malattie Rare

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 ([www.osservatoriomalattierare.it](http://www.osservatoriomalattierare.it)). Obiettivo di questa 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. Con l'obiettivo di aumentare e migliorare la diffusione di una corretta informazione su questi temi, l'attività di O.M.A.R. si concentra su due canali: da una parte, portando avanti la funzione di agenzia stampa specializzata rivolta principalmente ai media, dall'altra, sviluppando 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'Otto per Mille della Chiesa Valdese, UNIAMO F.I.M.R. Onlus ha avviato nel 2017 un servizio gratuito di ascolto, informazione e orientamento sulle malattie rare per rispondere alle esigenze informative e di supporto delle persone con malattia rara o con sospetto diagnostico di malattia rara e dei loro familiari (numero verde gratuito: 800662541;

e-mail: [saio.ascolto@uniamo.org](mailto:saio.ascolto@uniamo.org); [saio.informa@uniamo.org](mailto:saio.informa@uniamo.org);

[saio.orienta@uniamo.org](mailto:saio.orienta@uniamo.org)). Il progetto, esteso a tutto il territorio nazionale, prevede l'intervento di professionisti della relazione di aiuto, in un rapporto di stretta collaborazione e integrazione con le principali istituzioni di riferimento del settore per favorire la relazione con i servizi deputati alla diagnosi e trattamento delle malattie rare.

Dalla sua attivazione, avvenuta il 29 agosto 2017, il Servizio di Ascolto Informazione e Orientamento sulle malattie rare (S.A.I.O.), ha risposto ad oltre 320 richieste di aiuto, riguardanti oltre 200 diverse patologie, fornendo anche supporto a persone in attesa di ricevere la conferma di una specifica diagnosi o, addirittura, orfane di diagnosi. Osservando l'operato del Servizio, nel primo periodo di attività (da agosto 2017 a giugno 2018) sono state raccolte 170 richieste di aiuto (di cui circa 60 nell'iniziale periodo di sperimentazione avvenuto negli ultimi mesi del 2017) mentre nel secondo periodo, compreso tra luglio 2018 e maggio 2019, le persone con le quali si è entrate in contatto sono state ben 154, nonostante vi siano stati 3 mesi (agosto, settembre, ottobre) di inattività del servizio per motivi organizzativi.

Il canale di contatto preferito da oltre la metà dei soggetti che nel primo periodo sono entrati in contatto con il servizio è stato il numero verde (52%), seguito dalla e-mail (31%), mentre nel secondo periodo di attività è stata la comunicazione via e-mail ad essere maggiormente utilizzata (44%), seguita comunque al numero verde (26%). Interessante segnalare anche un 16% di soggetti che ha utilizzato il form di comunicazione presenti sul sito di UNIAMO ed il 9% la televisione.

Nel tempo si è notevolmente ridotta la durata di lavorazione delle richieste pervenute, passando da una media di 15,9 giorni nei primi mesi del 2018 ad un valore medio di 8 giorni nel secondo periodo di attività, con oltre un soggetto su 4 che riceve risposta al massimo entro 1 giorno lavorativo, garantendo in questo modo un tempestivo riscontro alle esigenze delle persone.

In relazione al motivo della chiamata, nel periodo più recente prevale la richiesta di informazioni sui Centri di Riferimento di diagnosi e cura, avanzata da circa 4 persone su 10 che entrano in contatto con il servizio, leggermente in aumento rispetto al precedente periodo di attività (dove era pari a 3 persone su 10). Oltre un soggetto su 3, invece, richiede indicazioni in merito ai diritti esigibili (esenzione per patologia rara, procedure di invalidità, consigli legali, ecc.), necessità sempre molto sentita ad ulteriore riprova dei limiti informativi che il sistema sembra ancora presentata in tale ambito.

Rilevante ed in aumento rispetto al passato anche la richiesta di contatti con gruppi, associazioni, altre persone con malattia rara per avere un ulteriore supporto in tutti gli aspetti che riguardano la patologia (23%). Solo nel 6% dei casi è stata richiesta espressamente una consultazione psicologica, in diminuzione rispetto al primo periodo di attività (dove era pari al 12%), ma, anche se non richiesto inizialmente, in almeno 1 caso su 4 è stato comunque fornito ugualmente un supporto psicologico, come già nel primo periodo di attività del servizio.

Gli interventi di risposta garantiti dal servizio hanno generalmente richiesto l'elaborazione di risposte articolate in quanto gli aspetti da tenere in considerazione sono molteplici. In oltre il 60% dei casi, è stato fornito orientamento rispetto alla rete dei servizi, a seguire supporto psicologico (25%) e orientamento rispetto al mondo associativo (24%). Presenti in percentuali minime gli interventi di orientamento alla rete dei servizi lavorativi.

I soggetti, siano essi PcMR o familiari, che si sono rivolti al Servizio si sono generalmente dichiarati soddisfatti dell'intervento, in particolar modo per l'attenzione, la disponibilità e l'ascolto ottenuto e per le indicazioni fornite.

### I.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 della persona con il SSN/SSR - ad interpretare una sintomatologia complessa e a formulare un sospetto diagnostico, con conseguenti ritardi nella dia-

gnosi e nella terapia<sup>19</sup>. Secondo lo studio realizzato nel 2015 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>20</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 con un intervento formativo a favore dei professionisti (con particolare attenzione ai MMG e ai PLS per indirizzare correttamente le persone con malattia rara 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 con-

<sup>19</sup> CREA Sanità, "Laboratorio Malattie Rare: epidemiologia e utilizzazione dei servizi sanitari nel contesto delle malattie rare", 2015

<sup>20</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)





tribuire attivamente alla presa in carico), delle persone con malattia rara e dei loro referenti associativi nonché delle altre persone a diverso titolo coinvolte nei processi assistenziali (familiari, caregiver, 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*

*Obiettivo informativo*

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

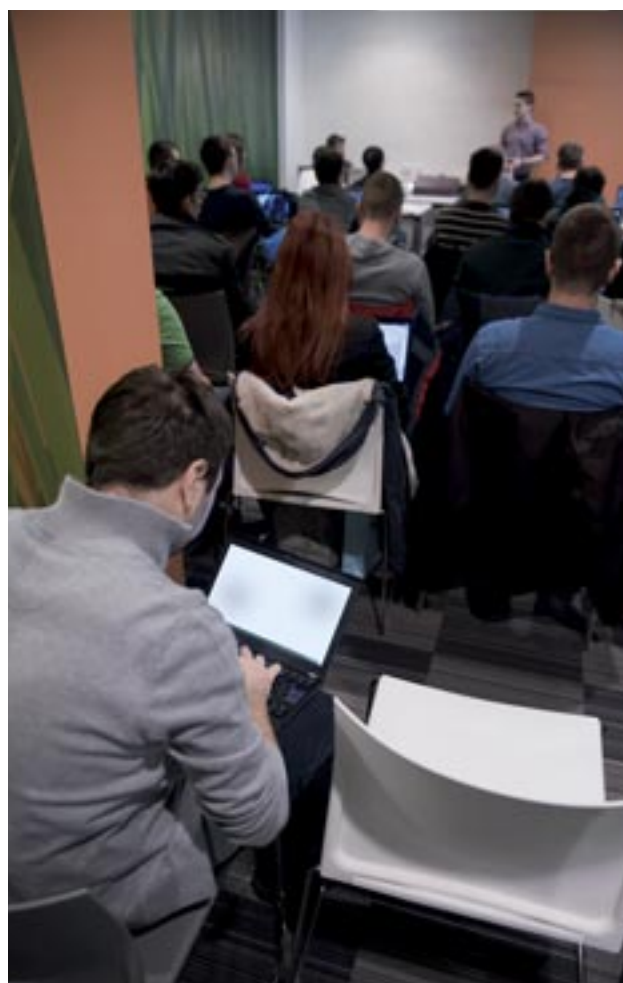
Anno	Numero di corsi ECM dedicati alle malattie rare	Tipologia di formazione	
		Formazione residenziale	Formazione sul campo
2014	42	40	0
2015	40	38	0
2016	42	42	0
2017	37	37	0
2018	67	67	0

Fonte	Periodo di riferimento
Banca Dati Corsi ECM Agenas	2014 - 2018
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. Dopo la leggera flessione registrata nel 2017, si osserva una forte crescita del numero di eventi formativi realizzati che nel 2018 raggiungono quota 67, di cui ben 5 in modalità FAD (formazione a distanza), un canale che sta ottenendo ottimi riscontri in termini di partecipanti come attestato dalle esperienze pilota dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e del Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS documentate nelle precedenti edizioni di MonitoRare.

#### Approfondimenti



## Approfondimento

**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. Da sempre attivo su questi temi, il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità organizza dal 2013 la "International Summer School on Rare Disease & Orphan Drug Registries", divenuta ormai un appuntamento annuale. Ogni anno il CNMR accoglie per la Summer School un numero massimo di 27 partecipanti provenienti da tutta Europa. La sesta edizione della "International Summer School on Rare Disease and Orphan Drug Registries", che si è tenuta a Roma presso l'Istituto Superiore di Sanità dal 10 al 14 settembre 2018, è stata organizzata e realizzata in collaborazione con EpiRare, RD-Connect, ELIXIR\_Italy e Netherlands, EURORDIS, EuRRECa, ICORD, European Reference Networks (ERNs).

**Convegno "Controllo Esterno di Qualità Test Genetici e Test del Sudore"**

Dal 2001 il CNMR dell'ISS svolge attività di Controllo Esterno di Qualità (CEQ) dei test genetici. In tale contesto, il CNMR organizza annualmente un convegno rivolto al personale dei laboratori di genetica partecipanti al CEQ dei test genetici e del test del sudore. Tali controlli sono riconosciuti come attività istituzionali e rese conto terzi (G.U. serie generale N. 82 del 09/04/2015). Per il CEQ 2018 sono stati attivati 10 schemi di patologia: 4 per la genetica molecolare (fibrosi Cistica, Beta Talassemia, X-fragile schema prescreening e X-fragile schema completo); 3 schemi di citogenetica convenzionale (Citogenetica costituzionale prenatale e postnatale, citogenetica oncoematologica); 3 schemi di genetica oncologica (Poliposi Adenomatosa del Colon; Tumore Ereditario della Mammella e dell'Ovaio e Sindrome di Lynch). Hanno partecipato al CEQ 2018 125 laboratori ad uno o più schemi. Oltre l'85% dei laboratori che hanno partecipato agli schemi di genetica molecolare e citogenetica hanno ottenuto una performance sufficiente, mentre sono in valutazione i risultati dei laboratori partecipanti agli schemi di genetica molecolare oncologica.



## 2. Ricerca

*Sara Casati*

*Romano Astolfo*

*Paola Bragagnolo*

Il coordinamento su scala internazionale e un assetto collaborativo della ricerca nel campo delle malattie rare sta diventando esemplare per tutte le comunità scientifiche. Sotto questo aspetto, il 2018 è stato sfavillante: il Programma europeo congiunto per le malattie rare “EJP Co-fund”<sup>21</sup> è entrato nel vivo, coinvolgendo fino a 130 istituzioni di ricerca e scommettendo sullo sviluppo di un ecosistema sostenibile e a sostegno di una circolarità virtuosa tra cure avanzate, ricerca e innovazione per le persone con malattia rara. I due obiettivi principali in gioco esemplificano fino a che punto questo approccio nella ricerca sia esemplare ben oltre la comunità delle PcMR:

- migliorare l'integrazione, l'efficacia, la produzione e l'impatto sociale della ricerca nel campo delle malattie rare attraverso lo sviluppo e la promozione sia a livello europeo che mondiale, della condivisione di dati clinici e di ricerca, materiali, processi, conoscenze e know-how;
- implementare e sviluppare ulteriormente un modello efficiente di sostegno finanziario per tutti i tipi di ricerca nel campo delle malattie rare (ricerca di base, clinica, epidemiologica, sociale, economica, servizi sanitari) abbinato ad una valorizzazione accelerata dei risultati della ricerca a beneficio dei pazienti.

I 4 assi centrali sono stati coerentemente definiti intorno a:

1. Finanziamento della ricerca;
2. Accesso coordinato ai dati e alle risorse;
3. *Capacity building*;
4. Traslazione accelerata dei progetti di ricerca e miglioramento dei risultati degli studi clinici.

Le principali Infrastrutture di ricerca biomediche (i.e. EATRIS ERIC, BBMRI ERIC), finalizzate al supporto della ricerca collaborativa, sono state non casualmente proattivamente coinvolte.

Sempre nel 2018, la Commissione Europea ha finanziato il progetto quinquennale “Solve-RD<sup>22</sup> - risolvere le malattie rare non risolte”. Solve-RD fa proprio, per le malattie senza diagnosi, un approccio metodologico collaborativo amplificato dalla rete degli ERN, le Reti di Riferimento Europeo. Infatti, pur essendo quattro gli ERN (ERN-RND, -EURO-NMD, ITHACA e GENTURIS) coordinatori di Solve-RD, le coorti di pazienti saranno raggiunte attraverso l'interazione con tutti i 24 ERN, così come con i programmi di “Malattia senza diagnosi” della Spagna e dell'Italia (i cui programmi in corso approfondiremo nello specifico più avanti).

La sfida è di diagnosticare un gran numero di malattie rare, per le quali non è ancora nota la causa molecolare, attraverso sofisticati approcci omici combinati, e allo stesso tempo di migliorare la diagnostica delle persone affette da malattie rare grazie al contributo, alla partecipazione e all'implementazione di una “rete di conoscenza genetica” basata sulla condivisione della conoscenza su geni, varianti genomiche e fenotipi.

Il mondo delle persone con malattia rara è proattivamente coinvolto, attraverso la partecipazione diretta al progetto da parte di EURORDIS e di Genetic Alliance UK.



<sup>21</sup> <http://www.ejprarediseases.org/>.

<sup>22</sup> <http://solve-rd.eu/>.

*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

Rispetto all'ambito della ricerca, il PNMR 2013-2016 si è posto esplicitamente l'obiettivo del potenziamento e del supporto alle attività di ricerca nel settore delle malattie rare individuando una serie di azioni per garantirne il raggiungimento: in particolare ha evidenziato 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.

#### **Principali normative, raccomandazioni e dichiarazioni a livello internazionale**

- International Conference of Harmonization. ICH Guideline for good Clinical Practice E6 (RI). 1996.
- International Conference of Harmonization. ICH E11 - Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. 2000
- United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization. UNESCO International Declaration on Human Genetic Data. Adopted on the report of Commission III at the 20th plenary meeting, on 16 October 2003.
- United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization. UNESCO Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. Adopted by acclamation by the 33rd session of the General Conference of UNESCO on 19 October 2005.
- United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization. UNESCO Universal Declaration on Human Genome and Human Rights. Adopted on the report of Commission III at the 26th plenary meeting, on 11 November 1997.
- World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki—Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.
- World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 7° revision, 2013
- World Medical Association Declaration of Taipei on Ethical Considerations regarding Health Databases and Biobanks, Taipei 2016



### **Principali normative, raccomandazioni e dichiarazioni a livello europeo nel periodo 2012 -2018**

- Council of Europe. ETS no.164—Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Oviedo, 4.IV.1997
- Council of Europe. Recommendation (2006)4 on Research on Biological Materials of Human Origin. Strasbourg, 16.03.2006.
- Council of Europe. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Genetic Testing for Health Purposes, Council of Europe. Strasbourg, 27.11.2008.
- Council of Europe. Recommendation CM/Rec (2016)6 on Research on Biological Materials of Human Origin. Strasbourg, 11.05.2016.
- The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO)—International Ethical Guideline for Biomedical Research Involving Human Subjects. 2002.
- The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO)—International Ethical Guideline for Health-related Research Involving Humans. 2016.
- European Union. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. 26 January 2007.
- European Commission ad hoc group. Recommendations of the Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products Conducted with the Paediatric Population. 06 October 2008.
- European Commission ad hoc group. Recommendations of the Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Regulation (EU) No 536/2014 relating to good clinical practice in the

conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products Conducted with the Paediatric Population. 18 September 2017.

- European Union. Regulation EU No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. 16 June 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 normative e provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2018**

- Decreto Ministeriale 8 febbraio 2013 “Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici”, scaturito dalle previsioni della cosiddetta Legge Balduzzi (L. 189/2012), che prevedeva la riorganizzazione della rete dei comitati etici.
- Decreto Ministeriale 27 aprile 2015 “Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche dei medicinali trasferite dall’Istituto Superiore di Sanità all’Agenzia Italiana del Farmaco”
- Autorizzazione generale n. 2/2016 Garante per la protezione dei dati personali, “Autorizzazione generale al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale”, 15 dicembre 2016
- Autorizzazione 8/2016 Garante per la protezione dei dati personali “Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici”, 15 dicembre 2016
- Autorizzazione 9/2016 Garante per la protezione dei dati personali, “Autorizzazione generale al trattamento di dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica”, 15 dicembre 2016
- Decreto Ministeriale 7 settembre 2017 “Disciplina dell’uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”
- Legge 11 gennaio 2018, n. 3 Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute



- Decreto legislativo 10 agosto 2018, n. 101 Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del 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)
- Provvedimento che individua le prescrizioni contenute nelle Autorizzazioni generali nn. 1/2016, 3/2016, 6/2016, 8/2016 e 9/2016 che risultano compatibili con il Regolamento e con il d.lgs. n. 101/2018 di adeguamento del Codice, Garante per la protezione dei dati personali, 13 dicembre 2018.
- Decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52 "Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3"

## 2.1 Ricerca e sperimentazioni cliniche

In attesa che diventino operativi il Regolamento Europeo n. 536/2014 e il portale e la banca dati europei, così attesi della comunità dei pazienti, per la sicurezza, la trasparenza e l'accesso pubblico ai risultati delle sperimentazioni che garantirebbero, l'Italia, come gran parte degli Stati Membri europei, procede spedita per attrezzarsi sia in termini normativi che in termini procedurali al cambiamento sotteso. Centrale, in questo processo, l'intenso lavoro del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali, che si è costituito a seguito del Decreto del 15 marzo 2018 con Decreto "Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, ai sensi dell'articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3". UNIAMO F.I.M.R. in rappresentanza della comunità complessiva delle persone con malattia rara, partecipa e contribuisce ai suoi lavori, essendo la sua Presidente uno dei 15 compo-

nenti previsti.

Nel secondo trimestre del 2018, il Centro ha lavorato ad una matrice nazionale sia per il contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui farmaci che per la conduzione della sperimentazione clinica sui dispositivi medici. Le due bozze di contratto sono state nel 2019 sottoposte a consultazione pubblica e UNIAMO F.I.M.R. ha coordinato un'azione convergente con le associazioni delle persone con malattia rara al fine di far pervenire un contributo collegiale, unitario, rappresentativo della comunità delle PcMR, in particolare sulla bozza di "contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui farmaci".

Allo stesso tempo, a luglio 2018, è diventata operativa la nuova piattaforma dell'Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica - OsSC presso AIFA. Dopo l'interazione con tutti gli attori in gioco nel processo di sviluppo di trattamenti terapeutici (fase I-IV), inclusi tutti i comitati etici accreditati, la piattaforma è stata configurata non più come semplice cruscotto di monitoraggio ma come un vero e proprio workflow gestionale e un database globale per le sperimentazioni cliniche svolte in Italia.

Contestualmente, è stato attivato e messo a disposizione di tutti referenti OsSC la procedura Fast Track, messa a punto per la valutazione delle performance degli attori coinvolti nel processo delle sperimentazioni dei farmaci.

### Obiettivo informativo

#### Sperimentazione cliniche<sup>23</sup> - Numero complessivo di studi clinici autorizzati negli ultimi 5 anni in Italia

Anno	Italia	di cui sulle malattie rare
2014	592	139 (23,5%)
2015	672	167 (24,8%)
2016	660	164 (24,8%)
2017	564	144 (25,5%)
2018	666	210 (31,5%)

<sup>23</sup> Il riferimento è alle sole sperimentazioni cliniche dei medicinali.

**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
2014	60	217	258	56	1	592
2015	69	224	306	68	5	672
2016	74	241	280	63	2	660
2017	79	192	246	45	2	564
2018	89	237	284	53	3	666

**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 5 anni in Italia**

Anno	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV	Bioeq/Biod	Totale
2014	20	54	62	30	0	139
2015	20	69	73	5	0	167
2016	22	66	71	5	0	164
2017	25	52	61	6	0	144
2018	30	82	90	8	0	210

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
AIFA - Rapporto Nazionale "La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia" <sup>24</sup> - Dati AIFA 2018	2014 - 2018	Output	6

**Obiettivo informativo****Numero complessivo di studi clinici autorizzati negli ultimi 5 anni (2014-2018) in Italia per tipologia di medicinale**

Tipologia di medicinale	2014	2015	2016	2017	2018	2018 (specifici sulle MR)
Principio attivo di natura chimica	394	433	406	339	376	123
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica	167	212	222	197	246	61
ATIMP	12	18	24	19	31	23
Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica	10	9	8	9	13	3
Non specificato	9	0	0	0	0	0

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
AIFA	2014 - 2018	Output	6

<sup>24</sup> AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 14 °Rapporto Nazionale - 2015"; AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 15 °Rapporto Nazionale - 2016"; AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 16° Rapporto Nazionale - 2017".

Obiettivo informativo

**Sperimentazioni cliniche – Numero complessivo di studi clinici autorizzati sulle malattie rare per tipologia di promotore ed estensione anni 2014 - 2015 - 2016 - 2017**

Tipologia Promotore	Nazionali								Internazionali							
	2014		2015		2016		2017		2014		2015		2016		2017	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Profit	5	20,0	1	4,8	1	5,6	3	13,6	99	86,8	138	94,5	137	93,8	111	91,0
No profit	20	80,0	20	95,2	17	94,4	19	86,4	15	13,2	8	5,5	9	6,2	11	9,0
Totale	25	18,0	21	12,6	18	11,0	22	15,3	114	82,0	146	87,4	146	89,0	122	84,7

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
AIFA - Rapporto Nazionale "La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia" <sup>25</sup>	2014 - 2015 2016 - 2017	Output	6

Commento

Il numero complessivo di studi clinici autorizzati, dopo un picco negli anni 2015 e 2016, rispettivamente di 672 e 660 studi in Italia, era sceso nel 2017 a 564 studi clinici complessivamente autorizzati ed è risalito nel 2018 a 666. È molto interessante notare, in particolare, la crescita che a livello nazionale hanno avuto gli studi clinici autorizzati sulle malattie rare: questi infatti sono passati dai 139 del 2014 (23,5% del totale) ai 210 del 2018 (31,5% del totale), con una percentuale sul totale in crescita costante dal 2013.

La distribuzione per fase degli studi evidenzia, nel totale degli studi considerati, una prevalenza degli studi di Fase III (42,6% nel 2018) e di Fase II (35,6% nel 2018) rispetto a quelli di Fase I (13,4% nel 2018) e di Fase IV (42,6% nel 2018): la distribuzione ricalca quella degli ultimi 3 anni e conferma l'incremento delle sperimentazioni di Fase I, che dal 2014 sono passate dall'11% a quasi il 14% del 2018 sul totale delle sperimentazioni cliniche. In leggera crescita anche il peso complessivo delle Fasi I e II sul totale delle sperimentazioni cliniche che si attesta intorno al 48,9% (47,5% nel 2017). 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>26</sup>. Nel 2018, il set-

tore delle malattie rare evidenzia una prevalenza degli studi in Fase III (42,9%) rispetto a quelli di Fase II (39,0%): la quota di studi di Fase I è, invece, pari al 14,3%. Il peso complessivo delle Fasi I e II sul totale delle sperimentazioni cliniche sulle malattie rare si attesta 53,3%, un livello di quasi 5 punti percentuali superiore al dato globale.

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 quinquennio considerato a cui fa da contrappeso la crescita dei principi attivi di natura biologica/bio-tecnologica.

La crescita delle sperimentazioni nelle malattie rare è principalmente legata all'aumento delle sperimentazioni profit che passano dalle 104 (74,8%) del 2014 alle 115 del 2017 (90,0%) passando dalle 138 (84,1%) del 2016 (con una chiara prevalenza negli studi di estensione internazionale) 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>27</sup>.

<sup>25</sup> AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 14 °Rapporto Nazionale - 2015"; AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 15 °Rapporto Nazionale - 2016"; AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 16 °Rapporto Nazionale - 2017"; AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 17 °Rapporto Nazionale - 2018".

<sup>26</sup> AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 13 °Rapporto Nazionale - 2014".

<sup>27</sup> AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 15 °Rapporto Nazionale - 2016".



## Approfondimento



### Le malattie rare: gli esiti del Bando AIFA 2017 per la ricerca indipendente

A dicembre 2017 è stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale il Bando 2017 per la ricerca indipendente sui farmaci finanziata dall'AIFA. Cinque erano le aree tematiche individuate nel Bando considerate di rilevante interesse (due in più rispetto a quello del 2016): malattie rare, malattie pediatriche, medicina di genere, sicurezza ed efficacia dei farmaci nelle popolazioni anziana e ultra-anziana, resistenza agli antibiotici. Complessivamente sono pervenuti alla commissione esaminatrice 428 domande di cui il 36% (n= 155) per progetti relativi alle malattie rare. I progetti finanziati sono stati 12 per un valore economico complessivo di più di 7,5 milioni: oltre la metà dei progetti finanziati (n=7) sono specifici per le malattie rare. Nel dettaglio le patologie interessanti dai progetti finanziati sono: distrofia muscolare congenita, acromegalia, adenoma ipofisario, sindrome QT lungo congenito, atassia di Friedreich, sindromi mielo-displastiche e amiloidosi.

Il 28 maggio 2019 è stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale il bando AIFA 2018 per la ricerca indipendente sui farmaci. Il bando è stato approvato dal Consiglio di Amministrazione dell'Agenzia lo scorso 19 aprile e prevede lo stanziamento di 6,5 milioni di euro per finanziare progetti di ricerca condotti nell'ambito delle seguenti aree tematiche individuate dall'Agenzia:

- malattie rare;
- studi clinici controllati comparativi-
- chimeric Antigen Receptor T-cell (cellule CAR-T).

Le proposte di studio dovranno essere riferite in maniera esclusiva a una delle aree tematiche riportate nel bando quale ambito principale della ricerca. È ammessa la presentazione di studi clinici interventistici, studi osservazionali e meta-analisi. Il tetto massimo finanziabile per ciascun progetto è pari a 1,5 milioni di euro per gli studi interventistici, a 500 mila euro per gli studi osservazionali e a 75 mila euro per le meta-analisi.

#### Obiettivo informativo

##### Numero totale di progetti di ricerca sulle malattie rare inseriti nel database di ORPHANET negli ultimi 5 anni

Anno	Numero di progetti di ricerca al 31.12	Numero di malattie rare considerate	Numero di Paesi <sup>28</sup>
2014	5.287	2.381	30
2015	4.134	2.157	35
2016	3.880	2.093	38
2017	4.337	2.237	40
<b>2018</b>	<b>5.707</b>	<b>2.587</b>	<b>37</b>

#### Obiettivo informativo

##### Numero di trial clinici in corso sulle malattie rare inseriti nel database di ORPHANET negli ultimi 5 anni

Anno	Numero di trial clinici in corso al 31.12	Numero di malattie rare considerate	Numero di Paesi <sup>29</sup>
2014	3.912	757	30
2015	2.518	663	35
2016	2.455	666	38
2017	2.511	668	40
<b>2018</b>	<b>2.807</b>	<b>740</b>	<b>37</b>

Fonte	Periodo di riferimento
Rapporto Attività Orphanet (2014-2015) <sup>30</sup> - Dati Orphanet 2018	2014 - 2018

<sup>28</sup> Il dato si riferisce al numero di Paesi che forniscono i dati, non al numero di Paese aderenti ad Orphanet.

<sup>29</sup> Il dato si riferisce al numero di Paesi che forniscono i dati, non al numero di Paese aderenti ad Orphanet.

<sup>30</sup> Orphanet, "Orphanet - 2013 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, February 2014; Orphanet, "Orphanet - 2014 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, May 2015.

**Obiettivo informativo**

**Numero di progetti di ricerca sulle malattie rare inseriti nella piattaforma ORPHANET con la presenza di gruppi di ricerca italiani negli ultimi 5 anni**

Numero di progetti di ricerca sulle malattie rare inseriti nella piattaforma ORPHANET con la presenza di gruppi di ricerca italiani	2014	2015	2016	2017	2018
Totale	969 (18,3%)	820 (19,8%)	803 (20,6%)	867 (19,9%)	900 (15,8%)
Totale progetti	5.287	4.134	3.880	4.337	5.707

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Orphanet	2014 - 2018	Output	6

**Commento**

Orphanet ha registrato negli ultimi anni un numero considerevole di progetti di ricerca sulle malattie rare: nel 2014 erano 5.287 le iniziative di ricerca censite per un totale di 2.381 malattie rare considerate; cinque anni dopo le ricerche sono divenute 5.707 per un totale di 2.587 diverse malattie. Il calo registrato nelle annualità 2015 e 2016 è probabilmente da attribuirsi al passaggio tra la chiusura del precedente periodo di programmazione (2007-2013) e l'avvio del nuovo (2014-2020). Interessante anche l'andamento dei trial clinici in corso sulle malattie rare: dopo il calo regi-

strato nel passaggio dal 2014 al 2015 – sia rispetto al numero di trial che anche del numero di patologie considerate – negli anni successivi si assiste ad una progressiva crescita fino ad arrivare ai 2.807 trial clinici nel 2018 per un totale di 740 patologie. Nel 2018, il numero complessivo di trial clinici registrati al 31 dicembre (compresi quindi i progetti conclusi e comprese le sperimentazioni che fanno parte di uno stesso studio multicentrico) è stato pari 5.707 per un totale di 2.587 malattie considerate in crescita rispetto all'anno precedente (dove erano pari, rispettivamente,



a 4.947 e 885). Sulla base dei dati dei Rapporti EUCERD sullo stato dell'arte delle attività per le malattie rare in Europa (2012-2014<sup>31</sup>) sul fronte della ricerca l'Italia gioca un ruolo importante nel panorama internazionale. 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 6 (15,8%) relativi alle malattie rare che sono inseriti nella piattaforma Orphanet, con una leggera flessione rispetto ai due anni precedenti (nel quale erano, rispettivamente, il 20,6% e 19,9%).

<sup>31</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.





## Approfondimento



### 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 state diverse le linee di azione previste relativamente al settore delle malattie rare. Secondo i primi risultati dell'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, a giugno 2019, 47 IRCCS (92,1% del totale), nel 2018 i 321 progetti sulle malattie rare (10,6% del totale) hanno assorbito il 10,0% delle risorse complessivamente investite nell'anno in progetti di ricerca corrente (in aumento rispetto al 9,1% dell'anno precedente); i 188 progetti sui tumori rari (6,2%), invece, hanno assorbito il 4,2% delle risorse (in leggero calo rispetto al 4,9% dell'anno precedente).

#### Progetti di ricerca corrente finanziati dal Ministero della Salute realizzati nel 2016, 2017, 2018

Anno	Numero di progetti finanziati nell'anno <sup>32</sup>	Valore economico complessivo <sup>33</sup>	Numero di progetti finanziati sulle malattie rare <sup>34</sup>	Valore economico dei progetti sulle malattie rare <sup>35</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%)
2017	3.201	€ 125.906.855,91	268 (8,4%)	€ 11.481.901,03 (9,1%)	138 (4,3%)	€ 6.189.280,64 (4,9%)
2018	3.012	€ 101.634.960,42	321 (10,6%)	€ 10.193.175,07 (10,0%)	188 (6,2%)	€ 6.525.555,34 (4,2%)

Sul versante della ricerca sanitaria finalizzata, nel 2017, 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, erano stati pari a circa il 22,1% del totale, decisamente in crescita rispetto al 13,5% dell'anno 2016. Nel 2018 si assiste invece ad una nuova diminuzione delle risorse investite sulle malattie rare, pari al 12,3% del totale; il 10,2%, invece, quelle sui tumori rari (in forte crescita rispetto all'anno precedente dove il dato era pari a 4,1%).

#### Progetti di ricerca sanitaria finalizzata finanziati dal Ministero della Salute realizzati nel 2016, nel 2017, 2018 - Dati relativi ai progetti assegnati direttamente all'IRCCS<sup>36</sup>

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%)
2017	297	€ 29.709.760,21	60	€ 6.523.793,74 (22,0%)	17	€ 1.229.707,53 (4,1%)
2018	304	€ 30.674.959,59	47	€ 3.798.097,53 (12,3%)	36	€ 3.121.055,13 (10,2%)

<sup>32</sup> Sono stati inclusi nel computo anche progetti approvati negli anni precedenti e realizzati nel 2016 e/o nel 2017.

<sup>33</sup> In caso di finanziamenti di durata pluriennale, è stata indicata solo la quota relativa all'anno considerato.

<sup>34</sup> Nel computo non sono inclusi i progetti relativi a tumori rari che sono indicati in una colonna successiva.

<sup>35</sup> Nel computo non sono inclusi i progetti relativi a tumori rari che sono indicati in una colonna successiva.

<sup>36</sup> Anche per le tabelle che seguono valgono le note di cui alla tabella precedente.

### 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	€ 6.206.800,28	29	€ 980.623,12 (15,8%)	1	€ 16.000,00 (0,3%)
2017	99	€ 4.819.887,81	29	€ 1.135.662,81 (23,6%)	6	€ 172.481,99 (3,6%)
2018	79	€ 4.490.027,70	21	€ 905.254,74 (20,2%)	7	€ 308.480,24 (6,8%)

Da segnalare, inoltre, come gli IRCSS nel 2018 abbiano ricevuto finanziamenti da numerose altre fonti (es. Programmi comunitari, Aziende Farmaceutiche, Associazioni e Fondazioni, Regioni, Fondazioni Bancarie, etc.) per complessivi oltre 105 milioni di euro: il 6,2% di queste risorse è stato dedicato a 234 progetti sulle malattie rare, mentre l'11,4% a 188 progetti sui tumori rari. Per i progetti finanziati sulle malattie rare si registra un aumento in numero assoluto del numero di progetti ma un calo in termini di incidenza percentuale dei finanziamenti. Per i tumori rari, invece, si assiste ad un aumento sia del numero di progetti che di percentuale di finanziamenti.

### Altri progetti di ricerca non finanziati dal Ministero della Salute realizzati nel 2016, nel 2017, 2018<sup>37</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%)
2017	1.047	€ 126.167.490,86	184	€ 8.033.990,02 (6,4%)	108	€ 8.451.149,00 (6,7%)
2018	1.610	€ 105.939.642,63	234	€ 6.612.341,11 (6,2%)	188	€ 12.143.867,04 (11,4%)

#### 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>38</sup>	Valore economico dei progetti sulle malattie rare <sup>39</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%)
2017	417	€ 21.363.380,97	51	€ 1.959.125,20 (9,2%)	46	€ 2.263.877,67 (10,6%)
2018	590	€ 22.666.393,81	64	€ 3.004.426,15 (13,2%)	31	€ 1.081.240,94 (4,8%)

<sup>37</sup> Anche per le tabelle che seguono valgono le note di cui alla tabella precedente.

<sup>38</sup> Escludere dal computo i progetti relativi a tumori rari che vanno indicati nelle successive colonne.

<sup>39</sup> Escludere dal computo i progetti relativi a tumori rari che vanno indicati nelle successive colonne.



## Il ruolo della Fondazione Telethon



In Italia un importante ruolo nel sostenere la ricerca in ambito sanitario è rappresentato dalla Fondazione Telethon. Nel quinquennio 2013-2018<sup>40</sup> l'investimento per progetti sulle malattie rare è stato di 189,8 milioni di euro. Il dato assomma il contributo di Telethon ai propri Istituti di ricerca Tigem<sup>41</sup>, San Raffaele-Tiget<sup>42</sup> e DTI<sup>43</sup> e oltre 180 progetti di ricerca svolti nei laboratori italiani.

Anno	Numero di progetti finanziati sulle malattie rare	Valore economico dei progetti sulle malattie rare (in mln €)
2013/2014	66	39,0
2014/2015	57	39,3
2015/2016	37	35,3
2016/2017	n.d.	30,9
Il semestre 2017	n.d.	13,4
2018	n.d.	31,9

## Sperimentazioni cliniche realizzate da Fondazione Telethon nel 2018

Patologia	Studi di terapia genetica in corso	Istituto	Fase	Pazienti totali trattati a fine 2018	Pazienti trattati nel 2018
ADA-SCID	1 studio clinico con reclutamento chiuso (#15) 7 pazienti in uso compassionevole 1 studio clinico con reclutamento chiuso (#20),	SR-TIGET	1/2	22	0
Leucodistrofia metacromatica (MLD)	3 pazienti in hospital exemption e 6 secondo programma compassionevole	SR-TIGET	1/2	32	3 cup
Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)	1 studio clinico con reclutamento chiuso (#8), 3 pazienti in hospital exemption e 4 secondo programma compassionevole	SR-TIGET	1/2	16	1 cup
Talassemia beta	1 studio clinico	SR-TIGET	1/2	9	0
Mucopolisaccaridosi tipo 6 (MPSVI)	1 studio clinico	FEDERICO II / TIGEM	1/2	4	3
Mucopolisaccaridosi tipo 1 (MPS1)	1 studio clinico	SR - TIGET	1/2	1	1

<sup>40</sup> L'anno di bilancio della Fondazione Telethon fino al 30.6.2017 andava dal 1 luglio al 30 giugno dell'anno successivo.

<sup>41</sup> Telethon Institute of Genetics and Medicine (Napoli).

<sup>42</sup> Telethon Institute for Gene Therapy (Milano).

<sup>43</sup> Dulbecco Telethon Institute.

## I PROGRAMMI PER LE MALATTIE SENZA DIAGNOSI

### Il programma per le malattie senza diagnosi dell'Istituto Superiore di Sanità

Uno dei principali problemi correlati alle malattie rare è rappresentato dalla necessità/difficoltà di avere una diagnosi quanto più precoce, tempestiva e accurata possibile. Una importante percentuale di pazienti affetti da malattie rare tuttavia rimane, spesso anche fino alla morte, senza una diagnosi; a queste patologie viene dato il nome di malattie rare non diagnosticate (MRND).

Le MRND includono sia singole malattie che gruppi di patologie; generalmente presentano un quadro clinico non facilmente classificabile e assenza di conoscenza delle cause molecolari ad esse sottese; la maggior parte è di origine genetica; tuttavia, si stima che oltre il 20% di tutte le patologie rare abbia origine multifattoriale che, ad oggi, sono state oggetto di pochissimi studi soprattutto se ci si riferisce alla loro possibile origine causata da interazione geni-ambiente. La ricerca su questo tipo di patologie risulta quindi ad oggi scarsa, insufficiente e spesso condotta in maniera disomogenea in diversi centri di riferimento nazionale ed internazionale.

Il problema dei pazienti non diagnosticati è globale e diverse iniziative sono state intraprese a livello nazionale ed internazionale affrontarlo e cercare di risolverlo.

In particolare nel 2008 negli Stati Uniti è stato avviato il programma “NIH Undiagnosed Disease Program (UDP)” per fornire una diagnosi a persone che ne aspettavano una da lungo tempo, anche dopo vari accertamenti clinici ma senza successo, e per studiare l'eziopatogenesi di nuove patologie. Il programma statunitense si basa sulla stretta collaborazione fra un centro di coordinamento (Harvard University), centri clinici specializzati nella diagnosi su MR e specifiche *core facilities* dedicate alla miglior definizione genetica/genomica delle patologie in esame. Questo modello collaborativo ha consentito il raggiungimento della definizione clinica per alcune patologie nonché una riduzione dei costi del sistema sanitario. Ha consentito infatti il raggiungimento di una diagnosi definitiva in circa il 24% dei pazienti in attesa da anni ed una significativa riduzione (da 3 a 10 volte) dei costi precedentemente sostenuti<sup>8</sup>. Nel 2013 il finanziamento pubblico dell'NIH degli USA ha supportato e istituito il network nazionale “Undiagnosed Diseases Network”.

A livello internazionale dal 2014 l'Istituto Superiore di Sanità e l'NIH collaborano nel coordinamento di un Network dedicato proprio alle malattie rare senza diagnosi definito “Undiagnosed Diseases Network International” (UDNI, <http://www.udninternational.org/>). A questo network partecipano ad oggi oltre Italia e USA, altri paesi europei (Austria, Francia, Germania, Ungheria, Spagna, Svezia, Olanda), Canada, Giappone, Australia, India, Israele, Korea del Sud, Sri Lanka e Thailandia. Il Network ha come obiettivo principale quello di avvalersi della expertise di medici e ricercatori (clinici e non, genetisti, statistici, bioinformatici, etc.) per fornire una diagnosi ai pazienti senza diagnosi nel mondo<sup>10</sup>. In particolare i casi di pazienti ancora senza diagnosi vengono inseriti in un database condiviso a livello globale ed esaminati mediante tecniche di genomica ad alto flusso. Il Network si riunisce ogni anno per discutere nuovi casi selezionati e identificare nuove strategie su come aumentare il numero di diagnosi a livello mondiale.

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'ISS è membro fondatore del Network Undiagnosed Diseases Network International e dal 2016 coordina un progetto bilaterale Italia-USA (“Undiagnosed Rare Diseases: a joint Italy – USA project”), finanziato dal Ministero degli Affari Esteri della Cooperazione Internazionale (MAE, 2016-19), al quale partecipano sei centri di ricerca clinica italiani appartenenti alla



Rete Nazionale Malattie Rare (RNMR, DM 279/2001) ed il National Human Research Institute dell'NIH. La finalità principale è quella di fornire la diagnosi a pazienti affetti da patologie rare senza diagnosi, clinicamente selezionati dai centri di expertise regionali (fra cui i centri di coordinamento regionale) che compongono la RNMR ed inviati al CNMR per la ulteriore caratterizzazione. In questo contesto è attivo al CNMR un database che include oltre 72 casi di pazienti identificati attraverso la succitata rete. I casi selezionati appartengono a categorie definite nel corso del progetto e rappresentative di Disordini del tessuto connettivo vascolare, disordini endocrino genetici, sindromi da anomalie multiple, nefropatie. Parte di questi pazienti è già stata caratterizzata a livello genetico e molecolare e per alcuni di essi è stata anche data una diagnosi definitiva (Brancati e Ferlini). Altri ancora attendono di essere studiati in maniera più approfondita attraverso specifici studi funzionali.

Dal 2018 il CNMR partecipa attivamente alle attività della European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD) progetto lanciato, in prosecuzione dell'Eranet E-RARE, con l'obiettivo di continuare a supportare e coordinare gli sforzi nel campo della ricerca di Stati membri, associati e Paesi extra-europei, nel campo delle malattie rare. In questo ambito a partire dal 2020 coordinerà una Summer School dedicata proprio alle malattie rare senza diagnosi per esplorare ed illustrare nuove strade intraprese e da intraprendere.

Infine all'Istituto Superiore di Sanità è stata inaugurata una nuova Struttura Interdipartimentale dedicata alle malattie rare senza diagnosi che nasce dall'intenzione di creare una sinergia tra diversi ricercatori (44 afferenti a 11 tra Centri e Dipartimenti diversi) che da anni lavorano attivamente in questo settore. L'obiettivo principale della neonata struttura è di favorire la ricerca e una più efficace organizzazione sanitaria per le malattie senza diagnosi, avvalendosi delle competenze presenti in ISS in ambito di malattie rare, genomica e genomica funzionale. Le analisi effettuate attraverso Next Generation Sequencing (NGS) permetteranno di espandere il fenotipo associato a geni-malattia noti e di identificarne nuovi, favorendo una più rapida diagnosi e una miglior presa in carico di pazienti con malattie senza diagnosi.

## **Il programma per le malattie senza diagnosi di Fondazione Telethon**

Il programma, coordinato dall'Istituto Telethon di genetica e medicina (Tigem), ha l'obiettivo di fornire una diagnosi ai bambini con patologie genetiche ancora non identificate. Il progetto è reso possibile grazie alla collaborazione di due centri di riferimento per la genetica medica - la Fondazione Monza e Brianza per il bambino e la sua mamma dell'ospedale San Gerardo di Monza e l'Azienda ospedaliera universitaria "Federico II" di Napoli - con il supporto di altri 11 centri clinici - Ospedale Sant'Anna di Como, IRCCS Fondazione Ca' Granda Policlinico di Milano, IRCCS Istituto Neurologico Besta di Milano, IRCCS Istituto Gaslini di Genova, Ospedale Pediatrico Meyer di Firenze, Policlinico Gemelli di Roma, Policlinico Umberto I di Roma, Ospedale Pediatrico Pausilipon di Napoli, Policlinico di Bari IRCCS Oasi Maria Santissima di Troina (EN), Policlinico di Catania. Il programma offre la possibilità di arrivare ad una diagnosi grazie al lavoro di squadra dei genetisti e dei pediatri dei centri clinici e del Tigem, che applica tecnologie di sequenziamento del DNA di nuova generazione. L'inserimento nel programma è a cura dei medici di riferimento dei pazienti, attraverso una piattaforma web dedicata e di specialisti in genetica medica attivi nei 143 centri italiani al momento presenti nella rete clinica del programma. Dal 2016, sono stati investiti in questo programma 2,2 milioni di euro; sono stati sequenziati 228 casi e sono stati emessi 111 referti, con 58 casi risolti grazie al sequenziamento.



## Il programma dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - “Vite Coraggiose – per dare un nome alle malattie senza nome”

L'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG) accoglie ogni anno oltre 13.000 pazienti affetti da malattie rare, ultra-rare e orfane di diagnosi (dati riferiti al registro italiano malattie rare nel 2017). Nonostante la rivoluzione tecnologica che ha investito la genetica, la diagnosi è ancora un miraggio per molti pazienti e per le loro famiglie. Secondo il National Institute of Health (NIH) almeno il 6% dei malati rari globalmente considerati è “orfano” di diagnosi, ma la percentuale dei malati senza diagnosi può raggiungere il 40% in quelli affetti da disabilità. La maggior parte di questi pazienti condivide anche la frustrazione di non disporre di una terapia. Spesso la presa in carico è solo sintomatica, non in grado di incidere significativamente sulla storia naturale della malattia. Peraltro, è importante ricordare che nel 5% dei casi in cui sono oggi disponibili terapie mirate, la precocità della diagnosi è critica per garantire il successo dei trattamenti e prevenire possibili complicanze. Nell'era della “medicina di precisione”, il raggiungimento della diagnosi e la comprensione delle basi biologiche della malattia rappresentano gli obiettivi preliminari all'avvio di programmi di ricerca volti a individuare possibili approcci terapeutici mediante il riposizionamento di farmaci già disponibili o, ove possibile, la creazione di nuove molecole. L'OPBG ha svolto un ruolo pionieristico nell'applicazione delle tecnologie genomiche alla diagnosi dei pazienti affetti da malattie “orfane” di diagnosi a partire dal 2013. Dal 2015 è possibile eseguire le analisi genomiche presso l'Ospedale nei pazienti arruolati in un programma di ricerca dedicato (UPP-OPBG). Nel corso del progetto sono stati valutati circa 663 pazienti nell'ambito di 84 sessioni multidisciplinari di teleconsulenza che hanno coinvolto numerosi centri di genetica clinica distribuiti sul territorio nazionale. Il 45% dei pazienti esaminati è stato avviato ad approfondimenti diagnostici mediante analisi molecolari di primo e di secondo livello in base ad uno specifico sospetto diagnostico suggerito durante le riunioni. Questo protocollo ha permesso di raggiungere una diagnosi in oltre il 65% dei casi. Il 42% dei pazienti discussi, non inquadrabile clinicamente in una specifica condizione o risultato negativo alle analisi molecolari di primo e di secondo livello, è stato sottoposto all'analisi dell'intero esoma (WES), che ha individuato la causa della malattia in circa il 40% dei casi e ha identificato possibili nuove cause (geni candidati) nel 16% dei pazienti. Il progetto ha permesso di scoprire 28 nuovi geni-malattia e descrivere 14 malattie genetiche in precedenza non conosciute.

Gli importanti risultati raggiunti nell'ambito della ricerca genomica hanno avuto una ricaduta immediata nella pratica clinica con oltre 850 esomi effettuati in ambito diagnostico (tasso di successo: circa 60%), lo sviluppo di un programma strategico per la traslazione delle tecniche -omiche nella diagnostica e l'implementazione dell'offerta diagnostica dell'OPBG che attualmente non ha eguali nell'ambito del SSN italiano con oltre 30.000 analisi genetiche eseguite ogni anno.

La dissezione delle basi molecolari delle malattie è fondamentale per comprenderne i meccanismi patogenetici e sviluppare terapie di precisione. L'attività sperimentale dell'OPBG mira non solo a dimostrare il ruolo dei nuovi geni, identificati con gli approcci genomici, nel determinismo di specifiche malattie, ma soprattutto a verificare la possibilità di contrastare il meccanismo patogenetico, al fine di ripristinare la normale funzionalità cellulare. La disponibilità presso il Laboratorio di Genetica Molecolare e Genomica Funzionale di approcci complementari di biologia computazionale (impatto strutturale delle varianti identificate, studi di dinamica molecolare, sviluppo di nuove molecole in silico) e di biologia cellulare (compreso lo sviluppo di modelli sperimentali basati sull'uso di cellule staminali pluripotenti indotte), unitamente alla recente implementazione di un laboratorio dedicato allo studio del modello zebrafish, rendono oggi del tutto realistico questo traguardo.



## DALL'EMPOWERMENT ALL'ENGAGEMENT NELLA RICERCA: VERSO UN RUOLO RICONOSCIUTO DEL RAPPRESENTANTE ESPERTO

Nel corso dell'ultimo decennio, EURORDIS e Uniamo F.I.M.R., così come progressivamente anche altre associazioni che hanno visto aprirsi orizzonti di cura e di ricerca accelerati e quindi esigenti nuove consapevolezze, sono state in prima linea nel promuovere attivamente l'inclusione della persona con malattia rara e di chi la rappresenta come attori di sistema, interlocutori necessari e partner in ogni fase della ricerca e dell'assistenza.

Determinante si rivela la strutturazione, inizialmente con progetti pilota, pionieristici e poi sempre più portanti, di percorsi e processi di *empowerment*, finalizzati a consolidare la consapevolezza del valore della propria esperienza, del proprio sapere esperto, proprio in qualità di "persona con malattia rara-caregiver-rappresentante di...", a promuovere il ruolo proattivo e competente delle persone con malattia rara e di chi li rappresenta quali interlocutori validi, co-autori nell'orientamento, sviluppo, implementazione, valutazione delle politiche di salute e di ricerca.

### European Patients' Academy on Therapeutic Innovation - EUPATI

L'"Accademia Europea dei pazienti per l'innovazione terapeutica" -*European Patients' Academy on Therapeutic Innovation* EUPATI I – è un progetto paneuropeo quinquennale, che ha concluso la sua prima edizione nel 2017: è un'iniziativa finanziata da IMI - Innovative Medicines Initiative (<http://www.imi.europa.eu/>) secondo il modello di partnership pubblico-privato, che coinvolge un consorzio di 33 organizzazioni, tra cui associazioni di pazienti, organizzazioni non profit, università e numerose aziende farmaceutiche, ed è guidato dal Forum Europeo dei Pazienti. Fine principale formativo dell'iniziativa è l'incremento della capacità e della possibilità dei pazienti di comprendere l'attività di ricerca e sviluppo dei farmaci e di contribuirvi. EUPATI 2017-2019 apre una fase di implementazione della "cassetta degli attrezzi", anche da EUPATI sviluppata e delle piattaforme nazionali.

### Il PlayDecide come vettore di cittadinanza scientifica e comunità scientifica inclusiva

UNIAMO F.I.M.R. propone l'utilizzo del PlayDecide<sup>44</sup>, uno strumento di dibattito, certificato dalla Commissione Europea, con una modalità innovativa. Inizialmente predisposto per cittadini, pazienti, *caregiver* e rappresentanti dei pazienti, per una finalità di informazione pubblica, è stato infatti rivisitato da UNIAMO F.I.M.R. in un'ottica partecipativa, coinvolgendo tutti gli attori in gioco e configurando tavoli di discussione plurali, eterogenei, multidisciplinari su temi controversi ad alto impatto sociale ed individuale, come per esempio l'uso scientifico delle cellule staminali, lo sviluppo di farmaci innovativi ad alto costo. La settimana Europea delle Biotecnologie, grazie alla costruttiva collaborazione avviata con Assobiotec, è stata sin dalla sua prima edizione palestra ideale per questo cambio di passo: lo strumento di dibattito è evoluto oltre l'orizzonte di alfabetizzazione, trasformandosi in un vettore di cittadinanza scientifica e di comunità scientifica inclusiva. Dalla prima edizione della *European Biotech Week* del 2013, in occasione del compleanno della scoperta del DNA, tappa dopo tappa, ogni anno in almeno in 2-3 Regioni differenti, per tematiche di confine, traslazionali, tra ricerca e cura, quali farmaci orfani, cellule staminali, test genetici e screening neonatali, UNIAMO F.I.M.R. ha coordinato eventi *playdecide* in una prospettiva di comunità dei malati rari inclusiva e partecipata:

- 2013, a Palermo, Lecce, Bari,
- 2014, Ancona, Venezia, Milano,
- 2015, a Torino, Firenze, Campobasso,
- 2016, a Napoli, Roma, Bologna.
- 2017, a Genova e Modena.
- 2018, a Catanzaro e Potenza

<sup>44</sup> Per maggiori informazioni consultare il sito [www.playdecide.eu](http://www.playdecide.eu)

○ Nel Luglio 2016, in occasione della presentazione della seconda edizione di “MonitoRare”, e in collaborazione con il gruppo interparlamentare per le malattie rare, si è organizzato un evento *playdecide* pilota in Parlamento, configurando due tavoli dibattito – il primo dedicato allo screening neonatale e il secondo ai farmaci orfani: i 2 tavoli altamente rappresentativi di tutti gli attori in gioco, coinvolgevano deputati appartenenti al gruppo interparlamentare così come deputati che avevano reso possibile il Decreto Ministeriale 267/2016 “*Disposizioni per l’avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie*” all’epoca ormai in dirittura di arrivo. Nel 2018, nuovamente, la *European Biotech Week* è stata occasione per rilanciare, con molti degli stessi autori istituzionali nel frattempo divenuti componenti del Centro di Coordinamento SNE, in Calabria e in Basilicata lo SNE come diritto di salute. Grande è stato l’impatto dell’iniziativa, che ha visto la comunità delle persone con malattia rara coesa farsi testimone per un diritto ancora disatteso.

### **ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases**

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 per promuovere la collaborazione internazionale nella ricerca scientifica nel campo delle malattie rare: a fine 2018 unisce 50 enti nazionali e internazionali, governativi e non di Australia, Asia, Nord America ed Europa (22 i Paesi coinvolti). L’obiettivo iniziale era quello di far collaborare ricercatori e organizzazioni che investono nella ricerca per fornire nuovi strumenti per diagnosticare le malattie rare e individuare, entro il 2020, 200 nuove terapie per le malattie rare (obiettivo già raggiunto nel 2016). La sfida aggiornata per il decennio 2017-2027, è ora quella di a) garantire la diagnosi entro un anno per i pazienti che giungono nelle strutture sanitarie con una sospetta malattia rara se è nota nella letteratura medica; b) fornire 1.000 nuove terapie per le malattie rare entro il prossimo decennio la maggior parte delle quali si concentrerà sulle malattie attualmente prive di opzioni terapeutiche; c) sviluppare nuove metodologie per valutare l’impatto di diagnosi e terapie per i pazienti. Importante riconoscimento nel corso del 2018 per l’Italia con l’elezione di Domenica Taruscio, direttrice del CNMR-ISS ai vertici dell’IRDiRC in qualità di Chair del comitato scientifico interdisciplinare. Per maggiori informazioni: [www.irdirc.org](http://www.irdirc.org).



## 2.2 Bio-banche di ricerca

Uniamo F.I.M.R. è partner proattivo di [BBMRI.it](http://bbmri.it)<sup>45</sup> (*Bio-banking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*), il nodo nazionale dell'infrastruttura di ricerca delle biobanche e delle risorse biomolecolari, partecipa ai gruppi di lavoro nazionali che l'Infrastruttura promuove annualmente e promuove come pilastro della propria mission nell'ambito della ricerca il biobanking di ricerca in qualità.

Sicché nel 2018, Uniamo F.I.M.R. ha condiviso e disseminato con tutta la comunità delle persone con malattia rara l'esito pratico dei gruppi nazionali ELSI, fino a depositare nel 2019, durante l'audizione presso la Commissione XII Igiene e Sanità<sup>46</sup>, la matrice per il consenso informato al biobanking di ricerca. Allo stesso tempo in ripetute occasioni pubbliche ha promosso il biobanking come un diritto di ricerca.

Questa azione costante di informazione e coinvolgimento ha attivato tra il 2018 e il 2019 molte nuove associazioni delle PcMR a partecipare ai lavori di [BBMRI.it](http://bbmri.it): al Gruppo Nazionale Malattie Rare come al laboratorio ELSI per l'aggiornamento del consenso informato delle Biobanche genetiche aderenti alla Rete Telethon e al Gruppo Nazionale ELSI "Accesso e sharing", attivato nel dicembre 2018. La condivisione e l'accesso ai dati, ai campioni e ai risultati della ricerca sono infatti primo motore e scopo di tutta l'attività federativa nell'ambito del biobanking e della ricerca traslazionale. Conseguentemente UNIAMO ha valutato come un fattore altamente positivo la creazione nell'elenco pan-europeo, delle biobanche partner di [BBMRI ERIC](http://bbmri-eric.eu), di una sezione esplicitamente dedicata alle malattie rare<sup>47</sup>, così come l'ampliamento costante della comunità di [BBMRI.it](http://bbmri.it) e delle biobanche in qualità. [BBMRI.it](http://bbmri.it) cresce e si allarga nel 2018 fino ad includere 95 biobanche - di cui 66 hanno firmato il "partner charter" - l'accordo di partenariato - poiché rispettano tutti i requisiti di qualità e ELSI richiesti da [BBMRI-ERIC](http://bbmri-eric.eu), 295 gruppi di ricerca - situati in università, IRCCS oltre che presso il Consiglio Nazionale delle Ricerche e l'Istituto Superiore di Sanità, Assobiotec, 4 Società Scientifiche - AIOM, SIAPEC, SIGU e

SIOBIOC - e 14 Associazioni dei pazienti, tra cui Uniamo F.I.M.R. e FAVO come associazioni di secondo livello.

Come passaggio "naturale" e successivo ai lavori nazionali, a rafforzamento dell'azione di informazione pubblica e di trasparenza condivisa con l'infrastruttura di ricerca, UNIAMO F.I.M.R., in collaborazione con [BBMRI.it](http://bbmri.it), ha promosso a giugno 2018 una prima indagine, proseguita anche in occasione del V Rapporto MonitoRare nel 2019, con tutte le biobanche partner a cui hanno risposto 26 organizzazioni. Le biobanche coinvolte nell'indagine sono stati invitate a descrivere il flusso di raccolta, di conservazione e di distribuzione classificando, laddove possibile, i dati per patologia o gruppo di patologie, secondo la codifica definita dal DPCM sui nuovi LEA approvato il 12 gennaio 2017. Tutte le biobanche che hanno risposto alla richiesta di Uniamo dichiarano di conservare campioni da malattie rare. Sulla base dei dati raccolti sono 197.750 i campioni biologici relativi a malattie rare conservati presso le biobanche partner di [BBMRI](http://bbmri.it) a fine 2018 e relativi prevalentemente a DNA/RNA ma in poco meno della metà dei casi anche a tessuti e linee cellulari. Fra le altre tipologie di campioni biologici conservati (azione messa in essere da una biobanca su due) troviamo generalmente siero, plasma, sangue intero e saliva. Complessivamente sono stati poco più di 19.000 i campioni biologici relativi a malattie rare raccolti dalle biobanche partner di [BBMRI](http://bbmri.it) nel corso del 2018 (poco meno del 10% del totale dei campioni complessivamente conservati nelle biobanche rispondenti). Di gran lunga inferiore, circa 1.721, il numero totale di campioni distribuiti nel corso dell'anno (pari al 1,06% del totale).

Le biobanche che hanno rapporti di collaborazione con associazioni di persone con malattia rara sono 13 su 26 (50%) per un numero totale di circa 35 associazioni coinvolte come meglio specificato in figura: in quasi la metà dei casi, il l'accordo fra la biobanca e l'associazione è di tipo informale.

<sup>45</sup> [www.bbmri.it](http://www.bbmri.it).

<sup>46</sup> Il Presidente di Uniamo F.I.M.R. è stato convocato a marzo 2019 nell'ambito dell'esame dell'atto del Governo "Riassetto e riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano".

<sup>47</sup> <https://directory.bbmri-eric.eu/menu/main/app-molgenis-app-biobank-explorer/biobankexplorer?type=RD>.

**Obiettivo informativo**

**Numero e percentuale sul totale di campioni biologici relativi a malattie rare raccolti e distribuiti dalle biobanche partner di BBMRI nel 2018**

Numero totale di campioni conservati	Numero totale di campioni raccolti	Numero totale di campioni distribuiti
197.750	19.013 (9,6%)	2.106 (1,06%)

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Biobanche partner di BBMRI.it	2018	Output	2

BIOBANCA	Collaborazioni con associazioni di persone con malattia rara
Centro Risorse Biologiche IGB-CNR	Associazione Italiana Incontinentia Pigmenti; Paget's Association;
Naples Human Mutation Gene Biobank	Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare; Miotonici in Associazione; Associazione Centro G. Torre per le Malattie Muscolari;
Biobanca Integrata Tessuto-Genomica Gaslini	Associazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma ONLUS; Associazione Italiana Glicogenosi;
Biobanca del Laboratorio di Genetica Umana	International Ring14 (Cromosoma 14 ad anello); Assigulliver (Sotos s.); Associazione Italiana Mowat Wilson; Nonsolo15 (Inv dup 15); Gruppo Famiglie Dravet Onlus;
Centro di Risorse Biologiche Mario Negri	ANACC - Associazione Nazionale Angioma Caveroso Cerebrale ONLUS – Rita Treglia; Laboratorio di Documentazione e Ricerca sulle Malattie Rare, Istituto di Ricerche Mario Negri;
Cell line and DNA Bank of Genetic Movement Disorders and Mitochondrial Diseases	AISNAF; MITOCON; ASSOCIAZIONE LUIGI COMINI ONLUS;
Genomic and Genetic Disorders Biobank	AISK. Associazione Italiana Sindrome Kabuki; Federazione Italiana sindrome di Prader Willi;
Biobanca Malattie Rare NeuroRiabilitazione	Associazione per le malattie rare del Veneto; UILDM; Registri Telethon NLSD-M e Glicogenosi; Conquistando Escalones;
BIObanca GENetica	A.C.A.R. onlus - Associazione conto alla rovescia; A.C.A.R. onlus Associazione conto alla rovescia;
Biobank of Siena	Associazione Sindrome di Alport (A.S.A.L.), Associazione Italiana Rett (AIRETT), Associazione italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili (ILA);
Cell line and DNA Biobank from patients affected by Genetic Diseases	Associazione Italiana Sindrome di Poland; LND (Lesch-Nyhan Disease); Famiglie italiane F.O.P. (Fibrodisplasia Ossificante Progressiva) Italia;
Cell lines and DNA bank of Rett syndrome, X-linked mental retardation and other genetic diseases	A.S.A.L. - Associazione Italiana Sindrome di Alport; AIRett - Associazione Italiana Sindrome di Rett; ILA Associazione Italiana Angioplasi e Emangiomi Infantili;
Cell line and DNA Bank of Genetic Movement Disorders and Mitochondrial Diseases	AISNAF - Associazione Italiana Sindromi Neurodegenerative da Accumulo di Ferro





### **La Rete Telethon delle Biobanche Genetiche (Telethon Network of Genetic Biobanks - TNGB)**

Ben 11 biobanche genetiche, alcune delle quali storiche e apripista del biobanking italiano, aderiscono e sono parte attiva della Rete Telethon delle Biobanche Genetiche (*Telethon Network of Genetic Biobanks -TNGB*).

Tutte le biobanche del TNGB fanno parte di EuroBioBank Network<sup>48</sup>, partecipano attivamente alle attività di BBMRI.it e sono firmatarie del “partner charter” di BBMRI-ERIC.

Sul sito <http://biobanknetwork.telethon.it/> è possibile consultare il catalogo unificato dei campioni conservati in tutte le 11 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.

Nell'anno 2018 le biobanche genetiche che aderiscono al TNGB conservavano 123.499 campioni di cui 55.917 DNA/RNA, 21.627 tessuti e 21.061 linee cellulari. Il numero di campioni distribuiti nell'anno è stato invece di 792, di cui più della metà si tratta di DNA/RNA.

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 specifiche associazioni delle persone con malattia rara. Nel 2018 erano attivi 14 accordi fra le biobanche afferenti a TNGB e le associazioni di PcMR (2 nuovi accordi dovrebbero essere finalizzati entro il termine del 2019).

## **2.3 Registri di ricerca, Registri di pazienti**

Il 2012 è una pietra miliare nella storia recente dei registri dei pazienti. Eurordis, NORD - l'Organizzazione Nazionale per le Malattie Rare negli Stati Uniti - e CODR, la corrispettiva organizzazione canadese, pubblicano congiuntamente e illustrano i 10 principi chiave in gioco, che determineranno i nuovi requisiti di qualità e ELSI (Ethical Legal Societal Issues) per una buona pratica del registro e di un orizzonte pratico di ricerca collaborativa: il coinvolgimento attivo dei pazienti, sia nella raccolta del dato che nella *governance* del registro, l'interoperabilità e l'armonizzazione, per favorire registri in dialogo strutturale con le biobanche, la condivisione di un data set comune, la co-produ-

zione del dato globale tra pazienti e clinici. È una rivoluzione che in un quinquennio ha dato frutti straordinari e che con lungimiranza ha riconosciuto nei registri/biobanche non solo un contesto di *empowerment* e di responsabilizzazione consapevole (*engagement*) delle comunità dei pazienti, ma soprattutto di una comunità scientifica allargata e inclusiva. Questi ultimi anni hanno visto una convergenza crescente ed accelerata da parte di istituzioni ed organizzazioni o consorzi nel riconoscere il valore pratico e scientifico di registri ben strutturati con i pazienti, dagli ultimi Rapporti del 2017 di EMA – *European Medicines Agency*<sup>49</sup> - l'Agenzia Regolatoria Europea - alla posizione della

<sup>48</sup> <http://www.eurobiobank.org>

<sup>49</sup> EMA Patient registries workshop, 28 October 2016. EMA/69716/2017: 13 February 2017. EMA Report on Cystic Fibrosis Registries, Workshop 14 June 2017. EMA/510601/2017: 15 September 2017.

EFPIA-Europa Bio Task Force del 2016, agli esiti di PARENT del 2015.

Alcuni dei principali principi dichiarati dalle 3 grandi organizzazioni dei pazienti sono sempre più azione di sistema, come alcune buone pratiche collaborative individuate per gli esiti particolarmente positivi nel 2017, riportate negli approfondimenti, testimonieranno. Così come gli strumenti, le infrastrutture necessarie ad una condivisione strutturata del dato in qualità e con i requisiti ELSI garantiti sono in corso d'opera: il 15 dicembre del 2017 il Joint Research Center di Ispra, incaricato direttamente dalla Commissione Europea, faceva pubblico il data set comune "common data set for rare disease registration"<sup>50</sup>.

*Principali normative e raccomandazioni a livello internazionale*

- WMA Declaration of Taipei on Ethical Considerations regarding Health Databases and Biobanks, 2016

*Principali normative e raccomandazioni a livello europeo nel periodo 2012-2017*

- Eurordis-NORD-CORD joint declaration on 10 Key Principles for Rare Disease Patient Registries (2012)
- EUCERD "Raccomandazioni chiave sulla raccolta e registrazione di dati relativi al paziente con malattia rara", 5 giugno 2013
- IRDiRC Policies and guidelines (2013)
- PARENT Methodological guidelines and recommendations for efficient and rational governance of patient registries (2015)
- Recommendation CM/Rec(2016)6 of the Committee of Ministers to member States on research on biological materials of human origin
- 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 normative e raccomandazioni a livello nazionale*

*nel periodo 2012-2017*

- Autorizzazione generale n. 2/2016 Garante per la protezione dei dati personali, "Autorizzazione generale al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale", 15 dicembre 2016
- Autorizzazione 8/2016 Garante per la protezione dei dati personali "Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici", 15 dicembre 2016
- Autorizzazione 9/2016 Garante per la protezione dei dati personali, "Autorizzazione generale al trattamento di dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica", 15 dicembre 2016

**Registri esistenti a livello nazionale<sup>51</sup>**

Registro fibrosi cistica<sup>\*52</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 esostotante; 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

<sup>50</sup> <https://ec.europa.eu/jrc/en/news/pooling-data-combat-rare-diseases>.

<sup>51</sup> Elenco, non necessariamente esaustivo, fornito dal CNMR-ISS, dei registri di malattia rara (ad esclusione del RNMR e dei RRMR).

<sup>52</sup> I Registri gestiti dall'Istituto Superiore di Sanità sono contrassegnati con un asterisco.



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-1-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 trombastenia di Glanzmann; Registri regionali SLA; Registro AIDS\*; Registro italiano Artroprotesi\*; Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti\*; Registro Nazionale dell'ADHD\*; Registro Italiano

Trombocitemia; Registro italiano Anemia diseritropoietica congenita (CDA); Registro Osteocondromi multipli (REM); Registro Sindrome di Ehlers-Danlos (RED); Registro Toscano 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 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; 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), Registro Ollier- Maffucci (ROM).

### 3. Assistenza

*Romano Astolfo*

*Paola Bragagnolo*

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 prefigurando 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 ha previsto che l'implementazione e la qualificazione della rete nazionale procedano nell'ambito di una pianificazione condivisa con le Regioni, nel



*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, ...*

#### **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; e dell'assistenza 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;*

*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.*

rispetto 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 da raggiungersi anche l'auspicato 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 2012-2018

- 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 sod-

disfare 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 2012-2018

- 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

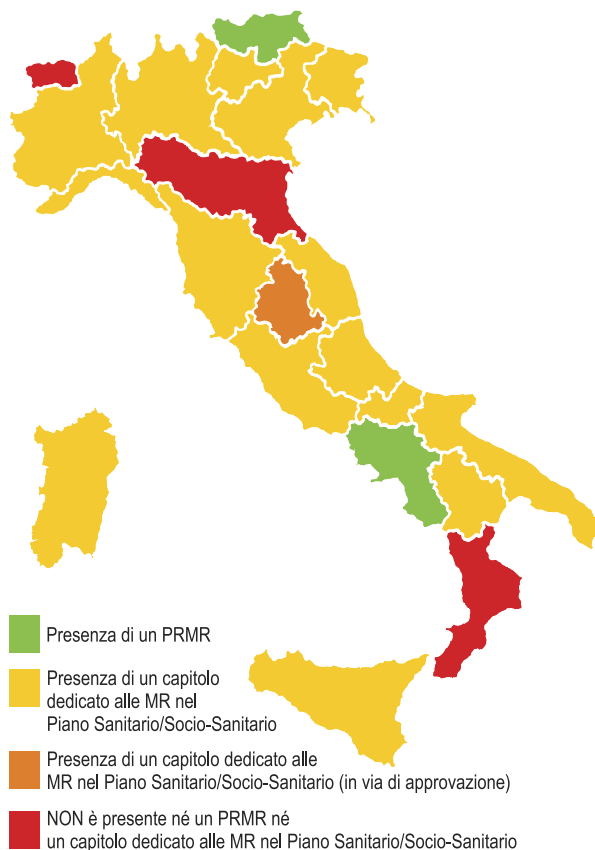




### 3.1 Assistenza Rete per le malattie rare e Centri di competenza

Obiettivo informativo

**Presenza di un Piano<sup>53</sup> Regionale per le malattie rare o ambito delle malattie rare presente nel Piano Sanitario o Socio-Sanitario Regionale**



Fonte	Periodo di riferimento
UNIAMO Rilevazione 2019	2018
UNIAMO, progetto "Carosello" <sup>54</sup>	2014-2015
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, prima, e più recentemente, del DPCM 12 gennaio 2017 sui nuovi LEA, adeguando la rete regionale malattie rare e il RRMR all'aggiornamento dell'elenco delle malattie rare oggetto di esenzione. Alcune Regioni nel tempo hanno 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 prima e la DGR n. 1002/2017 poi e Puglia con la DGR n. 158/2015). Altre Regioni, sulla base dei dati di attività derivanti dai RRMR e da altre fonti informative, hanno, invece, 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 2018), mentre è meno diffusa l'adozione di uno specifico PRMR anche in ragione del fatto che il recepimento del PNMR 2013-2016 è stato inteso come esso stesso una programmazione regionale di settore.



<sup>53</sup> Come definito nelle precedenti edizioni di MonitoRare con il termine Piano si intende un 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>54</sup> Per la Regione Calabria.



### Obiettivo informativo

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



Fonte	Periodo di riferimento
UNIAMO Rilevazione 2019 UNIAMO, progetto "Carosello" <sup>55</sup>	2018 2014-2015
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. 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 istituzionale. 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 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>55</sup> Per la Regione Calabria.

Obiettivo informativo

**Numero di Centri di Competenza/presidi della rete per Regione/PA in valore assoluto e in rapporto alla popolazione (2015, 2017, 2018)**

Regione	2015		2017		2018 <sup>56</sup>	
	N° Centri di Competenza / presidi della rete	Tasso ogni 1.000.000 abitanti	N° Centri di Competenza / presidi della rete	Tasso ogni 1.000.000 abitanti	N° Centri di Competenza / presidi della rete	Tasso ogni 1.000.000 abitanti
Abruzzo	7	5,3	6 <sup>57</sup>	4,5	6 <sup>58</sup>	4,6
Basilicata	4	6,9	4	7,0	4	7,1
Calabria	4	2,0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Campania	11	1,9	11	1,9	11	1,9
Emilia-Romagna	12	2,7	11	2,5	11	2,5
Friuli-Venezia G.	10	8,1	n.d. <sup>59</sup>	n.d.	n.d. <sup>60</sup>	n.d.
Lazio	14	2,4	n.d.	n.d.	19	3,2
Liguria	5	3,2	9 <sup>61</sup>	5,7	13	8,3
Lombardia	38	3,8	46	4,6	54	5,4
Marche	2	1,3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Molise	4	12,8	4	12,9	4	13,0
PA Bolzano	1	1,9	1	1,9	1	1,9
PA Trento	1	1,9	1	1,9	1	1,9
Piemonte e Valle d'Aosta	n.a.	n.a.	24	5,3	24	5,3
Puglia	26	6,4	25	6,2	6	1,5
Sardegna	17	10,2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sicilia	9	1,8	9	1,8	10 <sup>62</sup>	2,0
Toscana	18	4,8	n.d. <sup>63</sup>	n.d.	9 <sup>64</sup>	2,1
Umbria	4	4,5	4	4,5	4	4,5
Veneto	12	2,4	14	2,9	14	2,9
<b>ITALIA</b>	<b>199</b>	<b>3,3</b>	<b>178</b>	<b>4,0</b>	<b>191</b>	<b>2,7</b>

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
UNIAMO Rilevazione 2019 UNIAMO Rilevazione 2018 <sup>65</sup> Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare <sup>66</sup>	2018 2017 2014- 2015	Output	1,4

<sup>56</sup> Per le Regioni Abruzzo e Umbria il numero indicato è riferito alla data del 31.12.2017.

<sup>57</sup> Le Unità Operative sono complessivamente 44.

<sup>58</sup> Le Unità Operative sono complessivamente 44.

<sup>59</sup> Le Unità Operative sono complessivamente 53.

<sup>60</sup> Le Unità Operative sono complessivamente 54.

<sup>61</sup> Le Unità Operative sono complessivamente 63.

<sup>62</sup> Le Unità Operative sono complessivamente 72.

<sup>63</sup> Le Unità Operative sono complessivamente 244.

<sup>64</sup> Le Unità Operative sono complessivamente 217.

<sup>65</sup> Per i dati riguardanti le Regioni Abruzzo, Campania e Umbria.

<sup>66</sup> Per i dati riguardanti le Regioni Calabria e Marche.



### 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 utilizzare per la individuazione di questi ultimi.

La situazione delle Regioni a fine 2018 era abbastanza diversificata su questo punto non solo in riferimento al numero di centri per milione di abitanti, dove si passava dal 1,5 della Regione Puglia ad un dato tre volte superiore di altre regioni ma, anche, e soprattutto, in relazione ai criteri operativi utilizzati per la definizione dei centri e alle relative modalità di individuazione come ampiamente argomentato nelle precedenti edizioni di MonitoRare ai quali si rimanda per una più approfondita trattazione dell'argomento. In particolare si rileva come ad oggi, oltre 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 indivi-

duati 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. Anche in ragione di questi elementi è evidente la necessità, a quasi vent'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 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.

Obiettivo informativo

**Appartenenza dei presidi della Rete Regionale Malattie Rare ad un ERN**

Regione/PA	Numero di presidi della rete malattie rare della Regione/PA membri di un ERN (al 31.12.2018)	% di presidi della rete malattie rare della Regione/PA membri di un ERN (al 31.12.2018) sul totale dei Presidi della rete malattie rare accreditati in Regione/PA (al 31.12.2018)	% di presidi della rete malattie rare della Regione/PA membri di un ERN sul totale di HCP italiani nelle ERN (al 31.12.2018)	Numero di ERN in cui è presente almeno un presidio della Regione/PA (al 31.12.2018)	% di ERN in cui è presente almeno un presidio della Regione/PA (al 31.12.2018)
Abruzzo	0	0,0%	0,0%	0	0,0%
Basilicata	0	0,0%	0,0%	0	0,0%
Calabria	0	0,0%	0,0%	0	0,0%
Campania	4	32,4%	6,1%	10	41,7%
Emilia-Romagna	7	63,6%	10,6%	9	37,5%
Friuli-Venezia G.	4	n.d.	6,1%	4	16,7%
Lazio	7	36,8%	10,6%	19	79,2%
Liguria	3	23,1%	4,5%	10	41,7%
Lombardia	17	31,5%	25,8%	21	87,5%
Marche	0	n.d.	0,0%	0	0,0%
Molise	0	0,0%	0,0%	0	0,0%
PA Bolzano	0	0,0%	0,0%	0	0,0%
PA Trento	0	0,0%	0,0%	0	0,0%
Piemonte e Valle d'Aosta	4	16,7%	6,1%	6	25,0%
Puglia	2	33,3%	3,0%	2	8,3%
Sardegna	0	n.d.	0,0%	0	0,0%
Sicilia	4	40,0%	6,1%	4	16,7%
Toscana	6	72,4.	8,5%	17	70,8%
Umbria	1	25,0%	1,5%	1	4,2%
Veneto	6	42,0%	9,1%	19	79,2%
<b>ITALIA</b>	<b>66</b>	<b>37,2%</b>	<b>100,0%</b>	<b>23</b>	<b>95,8%</b>

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
UNIAMO Rilevazione 2019 <a href="https://ec.europa.eu/health/ern_it">https://ec.europa.eu/health/ern_it</a>	2018 Scarico dei dati al 21.06.2019	Output	1,4

Come già approfonditamente esposto nella Sezione A di questo rapporto, gli ERNs sono network europei di Health Care Provider (HCP) - centri di expertise, prestatori di assistenza sanitaria e laboratori - che forniscono un quadro di riferimento per i percorsi sanitari delle persone con malattia rara 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 gli

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 la persona con malattia rara, un'organizzazione adatta per la presa in carico globale della persona 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 pre-strutturate con le associazioni delle persone con malattia rara. La situazione





delle Regioni a fine 2018 era abbastanza diversificata su questo punto, infatti si passa da Regioni/PA come Abruzzo, Basilicata, Calabria, Molise, PA di Bolzano, PA di Trento e Sardegna in cui nessuno dei presidi della rete è entrato a far parte di un ERN fino ad arrivare alla metà dei presidi per il Veneto e oltre la metà per l'Emilia Romagna. Si riscontrano forti differenze anche rispetto al grado di copertura delle 24 ERN nelle varie Regioni/PA: il numero di ERN in cui è presente almeno un presidio della rete varia da un minimo di 1 per l'Umbria e 2 per la Puglia fino ai 19 della Regione Veneto (79,2% degli ERNs) e al valore massimo paria 21 (87,5% degli ERNs) per la Regione Lombardia con un forte gradiente nord-sud nel grado di copertura delle 24 ERN.



## Approfondimento

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

A fine 2018 erano 188 - dato sostanzialmente invariato rispetto all'anno precedente - gli *Health Care Providers* (HCP) italiani membri di un ERN su un totale di 952 HCP<sup>67</sup> (19,7%) – erano 942 nella precedente edizione del rapporto - collocando l'Italia al primo posto, seguita da Francia (n= 123), Germania (121), Inghilterra (112), Olanda (90) e Belgio (67). 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 HCP italiani sono presenti in tutti gli ERNs ad eccezione della Rete di riferimento europea per le sindromi tumorali di predisposizione genetica (ERN Genturis)<sup>68</sup>: solo Francia, Olanda e Belgio sono presenti in tutti gli ERNs. La presenza italiana all'interno dei singoli ERNs 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 HCP 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 negli altri ERNs, 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 HCP italiani negli ERNs è pari a 6.

<sup>67</sup> “Corte dei Conti Europea, Relazione speciale n.7, “Le azioni intraprese dall'UE in materia di assistenza sanitaria transfrontaliera sono molto ambiziose, ma devono essere gestite meglio”, 2019.

<sup>68</sup> Il Policlinico Gemelli di Roma è un partner di supporto e non ancora un membro a pieno titolo.

ID	Acronimo ERN	Descrizione ERN	N° HCP Totale <sup>69</sup>	N° HCP Italia <sup>70</sup>	N° ePAG Totale <sup>71</sup>	N° ePAG Italia <sup>72</sup>
1	ERN BOND	Rete di riferimento europea per le malattie ossee	38	7	4	0
2	ERN EURACAN	Rete di riferimento europea per i tumori degli adulti (tumori solidi)	66	17	14	2
3	ERN ReCONNET	Rete di riferimento europea per le malattie del tessuto connettivo e muscoloscheletriche	25	8	6	1
4	ERN CRANIO	Rete di riferimento europea per le anomalie cranio-facciali e le patologie otorinolaringoiatriche	29	6	5	0
5	Endo-ERN	Rete di riferimento europea per le malattie endocrine	70	10	13	3
6	ERN EYE	Rete di riferimento europea per le malattie oculari	29	6	7	1
7	ERNICA	Rete di riferimento europea per le anomalie ereditarie e congenite	20	1	10	0
8	ERN PaedCan	Rete di riferimento europea per i tumori pediatrici (emato-oncologia)	57	9	4	0
9	ERN Euro BloodNet	Rete di riferimento europea per le malattie ematologiche	66	21	7	1
10	ERN RARE-LIVER	Rete di riferimento europea per le malattie epatiche	28	3	8	0
11	MetabERN	Rete di riferimento europea per patologie metaboliche ereditarie	69	11	6	1
12	ERN RITA	Rete di riferimento europea per l'immunodeficienza, le malattie autoinfiammatorie e autoimmuni	25	5	13	2
13	ERN ITHACA	Rete di riferimento europea per le malformazioni congenite e le disabilità intellettive rare	36	8	20	3
14	VASCERN	Rete di riferimento europea per le malattie vascolari multisistemiche	31	6	19	4
15	ERN-RND	Rete di riferimento europea per le malattie neurologiche	31	4	9	0
16	ERN EURO-NMD	Rete di riferimento europea per le malattie neuromuscolari	61	15	29	2
17	ERKNet	Rete di riferimento europea per le malattie renali	38	11	8	0
18	ERN Skin	Rete di riferimento europea per le malattie cutanee	53	6	21	5
19	ERN eUROGEN	Rete di riferimento europea per le malattie e i disturbi urogenitali	29	4	4	2
20	ERN LUNG	Rete di riferimento europea per le malattie respiratorie	58	15	17	4
21	ERN GENTURIS	Rete di riferimento europea per le sindromi tumorali di predisposizione genetica	23	0	6	2
22	ERN EpiCARE	Rete di riferimento europea per l'epilessia	28	5	10	2
23	ERN TRANSPLANT-CHILD	Rete di riferimento europea per i trapianti pediatrici	17	4	12	1
24	ERN GUARD HEART	Rete di riferimento europea per le malattie cardiache	24	6	12	0
<b>TOTALE</b>			<b>252</b>	<b>188</b>	<b>263<sup>73</sup></b>	<b>36<sup>74</sup></b>

Da rilevare come siano 16 su 24 (66,7%) i siti web degli ERNs che evidenziano la composizione del relativo ePAG: praticamente 1 sito su 3 degli ERNs non riporta la composizione dell'ePAG di riferimento. La disequità nella distribuzione geografica degli ospedali italiani che partecipano agli ERNs è evidente: il 63,6% (n= 42) degli ospedali che partecipano ad almeno un ERN si trova nelle regioni settentrionali, il 22,7% (n= 15) al centro e appena il 13,7% (n=9) nel mezzogiorno.

<sup>69</sup> Fonte: [https://ec.europa.eu/health/ern\\_it](https://ec.europa.eu/health/ern_it) (Dati scaricati al 21.6.2019).

<sup>70</sup> Ibidem.

<sup>71</sup> Fonte: <https://www.eurordis.org/content/epags> (Dati scaricati al 21.6.2019).

<sup>72</sup> Ibidem

<sup>73</sup> 255 persone, in quanto alcune persone sono rappresentanti ePAG in diverse ERNs.

<sup>74</sup> 2 di queste persone sono rappresentanti ePAG in due diverse ERNs.



### 3.2 Prevenzione: screening e laboratori di genetica

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. Secondo le ultime informazioni disponibili a livello comunitario il numero delle malattie rare 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.

*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 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 massa tandem (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/PA hanno cominciato ad offrire, in maniera però disomogenea, la realizzazione di ulteriori screening sulla base di specifici provvedimenti normativi su base regionale. 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 del Piano alla necessità di promuovere e potenziare gli interventi di prevenzione primaria, nonché agli interventi di prevenzione secondaria per il miglioramento della diagnosi precoce delle malattie rare e alla diagnosi prenatale per riconoscere precocemente i feti affetti da malattie rare e indirizzare tempestivamente alle competenti strutture per il trattamento.

Anche sulla scorta di importanti iniziative di ricerca finanziate dal Centro Nazionale per il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute – come il progetto “*Costruzione di percorsi diagnostico-assistenziali per le malattie oggetto di screening neonatale allargato*” (2010-2013) coordinato dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma e il progetto “*Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse regioni*” (2011-2014) coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità – si è addivenuti ad una crescente consapevolezza della necessità 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'augmentata attenzione al tema dello screening neonatale esteso delle malattie metaboliche ereditarie 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 stata 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, dopo un articolato iter parlamentare, è divenuto poi la legge n. 167 del 19 agosto 2016 "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle ma-



lattie metaboliche ereditarie".

Il provvedimento, entrato in vigore il 15 settembre 2016, ha 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». La Legge n. 167/2016 prevede l'obbligatorietà degli screening 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, prevedeva, 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 neonatali, 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 stato previsto lo stanziamento di oltre 25 milioni di euro, a decorrere dal 2016 (art. 6).

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'Agenas, è stato individuato l'elenco delle 38 malattie metaboliche ereditarie oggetto di screening neonatale che ora 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.

In data 29 giugno 2017 è avvenuta la pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale della delibera del CIPE del 3 marzo 2017 – atto registrato alla Corte dei Conti in data 12 giugno 2017 - che ha ripartito tra le Regioni i 25 milioni di euro per l'attuazione dello screening neonatale metabolico allargato. 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.

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 2017, i fondi a disposizione dovranno essere ulteriormente implementati di circa 15 milioni all'anno.

Nel mese di marzo 2017 si è insediato ed ha cominciato ad operare, con il coordinamento dell'Istituto Superiore di Sanità, anche il Centro di Coordinamento sugli screening neonatali previsto dalla legge n. 167/2016. Il Centro si è periodicamente riunito nel 2017/2018 per monitorare l'andamento dell'implementazione delle previsioni di legge nelle Regioni/PPAA e condividere i punti di attenzione emergenti. Il 2017 e il 2018 sono stati anni caratterizzati da un notevole sforzo coordinato fra il livello centrale e il livello territoriale per garantire che in breve tempo tutti i neonati abbiano accesso pieno e gratuito allo SNE e, in caso di esito positivo, siano tempestivamente e adeguatamente presi in carico e assistiti.

Con la Legge di Bilancio 2019 (Legge 30 dicembre 2018, n. 145. “Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021”), lo screening neonatale è stato allargato alle malattie neuromuscolari di origine genetica, alle immunodeficienze congenite severe e a malattie da accumulo lisosomiale con una dotazione di ulteriori 4 milioni di euro.



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 2012-2017*

- 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 2012-2017*

- 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”
- Legge n. 145 del 30 dicembre 2018 “Bilancio di previsione dello Stato per l’anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021”

*Obiettivo informativo*

**Stato di attuazione del Sistema Regionale SNE al 30.06.2017**

Regione/PA	Stato di attuazione del sistema regionale SNE al 30.06.2017	Presenza di uno o più referenti regionali del programma SNE	Presenza di un Centro di Coordinamento Regionale del Sistema Screening
Abruzzo	In via di attuazione in convenzione con altre Regioni	No	No
Basilicata	In via di attuazione in convenzione con altre Regioni	No	No
Calabria	In via di attuazione in convenzione con altre Regioni	Si	No
Campania	Attivo	Si	No
Emilia-Romagna	Attivo	Si	Si
Friuli Venezia Giulia	Attivo, in convenzione con altre Regioni	Si	Si
Lazio	Attivo	Si	No
Liguria	Attivo	Si	Si
Lombardia	Attivo	Si	Si
Marche	Attivo	Si	Si
Molise	Attivo, in convenzione con altre Regioni	No	No



Regione/PA	Stato di attuazione del sistema regionale SNE al 30.06.2017	Presenza di uno o più referenti regionali del programma SNE	Presenza di un Centro di Coordinamento Regionale del Sistema Screening
P.A. Bolzano	Attivo, in convenzione con altre Regioni	Si	No
P.A. Trento	Attivo, in convenzione con altre Regioni	Si	No
Piemonte	Attivo	Si	No
Puglia	Attivo	Si	Si
Sardegna	Attivo	No	No
Sicilia	Attivo	Si	Si
Toscana	Attivo	Si	Si
Umbria	Attivo, in convenzione con altre Regioni	Si	No
Valle D'aosta	Attivo, in convenzione con altre Regioni	Si	No
Veneto	Attivo	Si	No

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
"Screening neonatale esteso nelle Regioni: monitoraggio dell'attuazione del DM 13 ottobre 2016. Stato dell'arte al 30 giugno 2017", 2018 (Rapporti ISTISAN 18/811)	2017	Output	9

#### Commento

L'art. 4 del DM del 13 ottobre 2016, definisce il sistema di SNE e la sua articolazione organizzativa regionale o interregionale, nello specifico nel comma 1 nei termini seguenti *"il sistema di screening neonatale è un'organizzazione regionale o interregionale a carattere multidisciplinare deputata a garantire l'intero percorso dello screening neonatale dal test di screening, alla conferma diagnostica, alla presa in carico e al trattamento del neonato, con un coordinamento regionale dell'intero sistema di screening neonatale"*. Secondo i dati del primo report di monitoraggio sullo stato di attuazione della Legge 167/2016 e del DM 13 ottobre 2016 sullo Screening Neonatale Esteso, elaborato dal Centro di Coordinamento sugli screening neonatali, in collaborazione con il CNMR ISS che descrive lo stato dell'arte dei singoli programmi regionali SNE al 30 giugno 2017, sono 18 le Regioni che, alla data in oggetto, risultavano già avere avviato il sistema regionale SNE: 12 eseguivano già lo screening nel territorio regionale, mentre 6 regioni eseguono il programma di SNE in convenzione con altre regioni limitrofe. La Valle d'Aosta usufruisce del programma SNE del Piemonte, P.A. Trento, P.A. Bolzano e Friuli V.G., di quello della Regione Veneto, l'Umbria di quello toscano e il Molise del Lazio. Alla stessa data, la gran parte delle Regioni/PPAA ave-

vano già provveduto ad individuare uno o più referenti regionali del programma SNE, mentre Abruzzo, Basilicata, Molise e Sardegna non lo avevano ancora formalmente individuato. Si riscontra, invece, una minore attivazione rispetto all'individuazione del Centro di coordinamento regionale del sistema screening: solamente 8 Regioni, alla data del 30.06.2017 avevano individuato e attivato il Centro di Coordinamento in questione. A metà 2017 il sistema regionale SNE non risultava ancora attivato in 3 Regioni: Abruzzo, Basilicata e Calabria. Secondo le informazioni più recenti solo la Calabria risulterebbe non avere ancora avviato il programma SNE ma sembra essere in via di trattativa per stipulare un accordo di convenzione con la Toscana.



Obiettivo informativo

**Stato di attuazione del Sistema Regionale SNE al 30.06.2017**

Regione/PA	N° di patologie incluse nello screening neo-natale esteso per le malattie metaboliche (compresa fenilchetonuria) al 31.12.2014	N° di patologie incluse nello screening neo-natale esteso per le malattie metaboliche (compresa fenilchetonuria) al 30.06.2017		N° di patologie incluse nello screening neo-natale esteso per le malattie metaboliche (compresa fenilchetonuria) al 31.12.2018
		comprese nel DM 13 ottobre 2016	NON comprese nel DM 13 ottobre 2016 al 30.06.2017	
Abruzzo	1	0	/	42
Basilicata	2	0	/	n.d.
Calabria	n.d.	4	/	n.d.
Campania	48 <sup>75</sup>	36	15	41
Emilia-Romagna	28	21	Iperplasia surrenalica congenita	39
Friuli-Venezia G.	3	38	Malattie lisosomiali	42
Lazio	42 <sup>76</sup>	37	/	41
Liguria	52	36	ADA SCID	n.d.
Lombardia	57 <sup>77</sup>	36	2	>40
Marche	49	38	/	n.d.
Molise	50	35	/	44
PA Bolzano	35	36	3	27
PA Trento	25	38	Sindrome surren genitale Malattie lisosomiali	44
Piemonte e V. D'Aosta	6	38 <sup>78</sup>	3	41
Puglia	1	38	/	40
Sardegna	34	37	/	n.d.
Sicilia	35	36	/	38
Toscana	58	38	3 patologie lisosomiali + immunodeficienze severe combinate	42
Umbria	50	38	6	38
Veneto	27	38	3 + Alcune malattie lisosomiali (in via sperimentale)	38 <sup>79</sup>
Fonte		Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare <sup>80</sup> "Screening neonatale esteso nelle Regioni: monitoraggio dell'attuazione del DM 13 ottobre 2016. Stato dell'arte al 30 giugno 2017", 2018 (Rapporti ISTISAN 18/811) UNIAMO Rilevazione 2019		2014 2017 2018	Output	9

<sup>75</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>76</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>77</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 Socio-sanitario 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>78</sup> 36 per la Valle d'Aosta.

<sup>79</sup> Più alcune malattie lisosomiali nell'ambito di un programma sperimentale.

<sup>80</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 2018 sono stati forniti direttamente dai Coordinamenti Regionali Malattie Rare nell'ambito di una rilevazione promossa da UNIAMO.



### Commento

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 aver ridotto 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 31.12.2014 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 che effettuavano ancora solo gli screening obbligatori (NB: anche per il 2014 le malattie erano state conteggiate sulla base della denominazione in accordo al pannello proposto nell'allegato della bozza di DM sullo screening neonatale esteso<sup>81</sup>). Con la nuova normativa sono 38 le malattie metaboliche ereditarie oggetto di screening neonatale che ora costituiscono il panel di base comune a livello nazionale: 36 sono malattie metaboliche identificate con metodica di spettrometria di massa tandem mentre le rimanenti 2 patologie - il difetto di biotinidasi e la galattosemia - sono identificate con metodica diversa. Secondo i dati del primo report di monitoraggio sullo stato di attuazione della Legge 167/2016 e del DM 13 ottobre 2016 sullo Screening Neonatale Esteso al 30.06.2017 solo 8 Regioni

(Friuli Venezia Giulia, Marche, PA Trento, Piemonte, Puglia, Toscana, Umbria, Veneto) avevano una copertura totale delle patologie oggetto allo SNE, mentre nelle rimanenti 10 la copertura era parziale, anche se in molti casi comunque molto vicina alla totalità delle patologie oggetto di SNE. Nel 2018 sembra che quasi tutte le Regioni abbiano messo a regime lo Screening Neonatale Esteso delle malattie metaboliche ereditarie, in alcuni casi ampliando il panel di malattie considerate anche ad alcune altre patologie non indicate nella Legge 167/2016, spesso nell'ambito di progetti sperimentali. Con la Legge di Bilancio 2019 (Legge 30 dicembre 2018, n.145 "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021", lo screening neonatale è stato allargato alle malattie neuromuscolari di origine genetica, alle immunodeficienze congenite severe e a malattie da accumulo lisosomiale con una dotazione di ulteriori 4 milioni di euro.

### Obiettivo informativo

#### Laboratori e programmi di screening neonatale presenti in Italia, per Regione (al 2017)<sup>82</sup>



<sup>81</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 biopterina fanno parte entrambe del gruppo iperfenilalaninemie). A seconda della denominazione utilizzata pertanto la somma delle patologie screenate potrebbe essere suscettibile di qualche variazione.

<sup>82</sup> Il numero fra parentesi si riferisce al numero di programmi di screening presenti in Regione.

Regione	Screening <sup>83</sup> obbligatori eseguiti nei laboratori presenti in Regione al 31.12.2017						Altre patologie extra DM 13.10.2016 <sup>84</sup>
	HPA	IC	FC	SNE	GAL	BTD	
Abruzzo	X	X	X				
Basilicata	X	X					
Calabria	X	X	X				
Campania	X	X	X	X			
Emilia Romagna	X	X	X	X	X		CAH
Lazio	X	X	X	X	X		
Liguria	X	X	X	X			
Lombardia	X	X	X	X			CAH
Marche	X	X	X	X			
Piemonte / Valle D'Aosta	X	X	X	X	X	X	CAH
Puglia	X	X	X	X	X		BIOT
Sardegna	X	X		X			
Sicilia	X	X	X	X	X		BIOT
Toscana	X	X	X	X		X	ADA – PNP – SCID - LSD
Veneto	X	X	X	X	X	X	G6PD-CAH - LSD

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia 2017 (SIMMESN)	2017	Input	9

**Commento**

Il numero di laboratori di screening neonatale operativi in Italia al 1° gennaio 2016 era pari a 25, distribuiti in 15 Regioni; nel corso del 2017, a seguito della centralizzazione dell'attività di screening neonatale in alcune Regioni, 5 laboratori hanno cessato la loro attività. Al 31 dicembre 2017, quindi, in Italia erano attivi 20 laboratori di screening in 15 Regioni. Non in tutte le Regioni è quindi presente un laboratorio di screening neonatale, infatti il Trentino Alto Adige, il Friuli Venezia Giulia<sup>85</sup>, il Molise<sup>86</sup> e l'Umbria<sup>87</sup> (oltre alla Valle d'Aosta<sup>88</sup>) non hanno un proprio laboratorio, in ragione del basso numero di nascite, e sono convenzionati con altre Regioni. Al contrario, in 3 Regioni sono presenti più di un laboratorio; 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 2016 (SIMMESN), in linea con quanto evidenziato 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

<sup>83</sup> HPA: Iperfenilalaninemia; IC: Iperteroidismo congenito; FC: Fibrosi Cistica; BTD: Deficit di biotinidasi; GAL: Galattosemia

<sup>84</sup> ADA: Immunodeficienza combinata severa da difetto di Adenosina deaminasi; CAH: Iperplasia surrenalica; G6PD: Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi; LSD: Malattie da accumulo lisosomiale; MSUD: Leucinosi; PNP: Purine nucleoside Phosphorylase deficiency; SCID: Immunodeficienze Combinate Severe

<sup>85</sup> I nati in Friuli Venezia Giulia, e nelle P.A. di Treno e Bolzano sono esaminati in parte dal Laboratorio di Padova e in parte dal Laboratorio di Verona I.

<sup>86</sup> I nati in Molise sono esaminati dal Centro di Roma – La Sapienza.

<sup>87</sup> I nati in Umbria sono esaminati dai laboratori di Firenze.

<sup>88</sup> I nati in Val d'Aosta sono esaminati (e conteggiati) dal laboratorio di Torino, unitamente ai nati in Regione Piemonte.





natalità acuisce ulteriormente questa situazione. A fine 2017 in Italia c'era un laboratorio ogni 18.326 nuovi nati (nel 2016 il rapporto era di un laboratorio ogni 16.908 nati) e, in particolare, 22 laboratori per l'Iperteroidismo congenito (uno ogni 20.825 nuovi nati), 20 laboratori per l'Iperfenilalaninemia (uno ogni 22.907 nuovi nati), 18 laboratori per la Fibrosi Cistica (uno ogni 25.452 nuovi nati) e 14 laboratori per lo screening neo-natale per le malattie metaboliche (uno ogni 32.725 nuovi nati). Secondo l'analisi effettuata ad aprile 2018 dal Centro di coordinamento sugli screening neonatali risultano presenti sul territorio italiano 14 centri dotati di spettrometria di massa tandem, la tecnologia necessaria ad eseguire i test sul sangue dei neonati, un numero più che sufficiente a garantire il test a tutti i nuovi nati. I 14 centri sono distribuiti su 12 Regioni (Sicilia - Palermo e Catania - e Veneto -

Padova e Verona - ne hanno due ciascuna) mentre 9 regioni sono prive, ma certo non impossibilitate per questo ad attuare la Legge n. 167/2016.



#### Obiettivo informativo

#### Neonati esaminati per Iperfenilalaninemia, Iperteroidismo congenito, Fibrosi cistica e Screening esteso e relativa copertura (Anni 2013-2014-2015 -2016-2017)

Anno	Nati vivi	Neonati Esaminati				Copertura %			
		HPA	IC	FC	SNE	HPA	IC	FC	SNE
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
2016	473.438	479.494	470.453	445.579	253.124	101,3	99,4	94,1	53,5
2017	458.151	465.102	446.725	430.463	358.551	101,5	97,5	94,0	78,3

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia, 2013, 2014, 2015, 2016,2017 (SIMMESN)	2013-2017	Output	9

#### Commento

Negli ultimi 5 anni si nota un consolidamento della capacità di copertura della popolazione per quanto riguarda i 3 screening neo-natale in precedenza obbligatori per legge (anche per la fibrosi cistica il dato è salito dal 82,9% del 2013 al 94,0% del 2017) e ad una crescita decisa della copertura dello screening neo-natale esteso per le malattie metaboliche ereditarie, aumentato di quasi 50 punti percentuali nel quin-

quennio 2013-2017 (dal 30,9% del 2013 al 78,3% del 2017), ancorché il numero di patologie presenti nel pannello di screening nelle diverse Regioni presenti ancora alcune differenze per il diverso grado di attivazione sul tema precedentemente alla Legge n. 167/2016 nonché per la diversa velocità di implementazione delle previsioni della nuova normativa.

Obiettivo informativo

**Neonati esaminati e casi diagnosticati per Iperfenilalaninemia, Ipertiroidismo congenito e Fibrosi cistica, Screening esteso, Iperplasia surrenalica congenita, Galattosemie e Deficit di biotinidasi (Anni 2013-2014-2015 – 2016 -2017)**

PROGRAMMA	ANNO	CASI ESAMINATI	CASI DIAGNOSTICATI	%
HPA	2013	524.582	142	0,027%
	2014	518.841	182	0,035%
	2015	490.705	161	0,033%
	2016	471.211	144	0,031%
	2017	463.294	121	0,026%
IC <sup>89</sup>	2013	511.938	518	0,101%
	2014	514.774	461	0,090%
	2015	486.765	514	0,106%
	2016	470.450	549	0,117%
	2017	444.917	329	0,074%
FC90 <sup>90</sup>	2013	426.104	126	0,030%
	2014	455.087	138	0,030%
	2015	428.926	131	0,031%
	2016	431.132	149	0,035%
	2017	402.955	102	0,025%
SNE	2013	158.893	58	0,037%
	2014	212.291	71	0,033%
	2015	243.092	79	0,032%
	2016	253.124	96	0,038%
	2017	326.037	69	0,021%
ISC	2016	193.371	9	0,005%
	2017	192.699	7	0,004%
GAL	2016	124.079	6	0,005%
	2017	207.396	7	0,003%
Btd	2016	164.596	18	0,011%
	2017	184.665	22	0,012%

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia 2013, 2014, 2015, 2016, 2017(SIMMESN)	2013 - 2017	Outcome	9

<sup>89</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, nel 2015 per 2 laboratori e nel 2016 per 1 laboratorio. Il laboratorio di Lecce è stato in attività fino al 30-9-2016.

<sup>90</sup> Per l'anno il 2016, il laboratorio di Bari ha fornito il dato dal 1-7-2016 e il laboratorio di Chieti ha fornito i dati dal 1-8-2016.



### Commento

A fronte dell'aumentato livello di copertura per i diversi programmi di screening, l'incidenza percentuale rimane, invece, sostanzialmente stabile, con fisiologiche oscillazioni in ragione dei piccoli numeri, per le diverse patologie nel quinquennio considerato.

Per quanto riguarda le Iperfenilalaninemie, nel 2017, sono stati individuati 121 neonati con HPA (in calo costante negli ultimi 3 anni), così ripartiti: 26 soggetti con valori di Phe alla diagnosi > 360  $\mu$ M, 88 soggetti con valori di Phe alla diagnosi < 360  $\mu$ M, 5 soggetti con classificazione nosografica non disponibile. L'attività di screening condotta nell'anno 2017 ha individuato in Italia un neonato affetto da una qualsiasi forma di HPA ogni 2.912 nati vivi (3.272 nel 2016).

L'incidenza dell'ipotiroidismo congenito<sup>91</sup>, come negli anni precedenti, presenta, invece, un'elevata variabilità nei bacini di utenza dei laboratori: da 1:470 a 1:1.402 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, per l'anno 2017, è complessivamente pari a 1:881 nati vivi.

### Obiettivo informativo

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

Anno	Totale	... di cui in Italia
2014	1.674	271
2015	1.693	277
2016	1.675	279
2017	1.653	278
<b>2018</b>	<b>1.646</b>	<b>278</b>

### 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 dato al 31.12	N° geni	... di cui in Italia	N° malattie	... di cui in Italia
2014	2.196	1.101 <sup>92</sup>	3.491	1.165
2016	2.954	1.353 <sup>93</sup>	4.464	1.497
2017	3.074	1.371	4.580	1.503
<b>2018</b>	<b>3.130</b>	<b>1.353</b>	<b>4.829</b>	<b>1.999</b>

Fonte	Periodo di riferimento
(Dato complessivo) Rapporto Attività Orphanet (2014-2015) <sup>94</sup>	2014-2018
(Dato Italia) Rapporto EUCERD sullo stato dell'arte delle attività per le malattie rare in Europa, 2012-2014 <sup>95</sup>	Output
Dato Orphanet 2018	Area del PNMR di riferimento
	4,9

### Commento

I dati indicati nelle tabelle evidenziano in maniera chiara la crescita avvenuta in questi ultimi cinque anni, sia a livello europeo che italiano, soprattutto con riferimento al numero di geni e di malattie testate nei quasi 1.650 laboratori clinici censiti nel database di Orphanet, passati rispettivamente, per l'Italia, da 1.101 a 1.353 e da 1.165 a 1.999 con un rilevante incremento nell'ultimo triennio.

Con le tecniche di sequenziamento di seconda generazione alcuni laboratori italiani sono oggi in grado di offrire routinariamente l'analisi dell'esoma clinico, ovvero di tutti i geni-malattia noti (circa 5.500) ed anche l'esoma di ricerca esteso a oltre 20.000 geni.

<sup>91</sup> Il Rapporto SIMMESN 2017 elenca come "casi di IC" anche forme non permanenti di Ipotiroidismo Congenito.

<sup>92</sup> Dati estratti da Orphanet a Gennaio 2014.

<sup>93</sup> Dati estratti da Orphanet a Febbraio 2017.

<sup>94</sup> Orphanet, "Orphanet - 2014 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, May 2015.

<sup>95</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.

### 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)*

#### IV. 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 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 delle telemedicina 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").





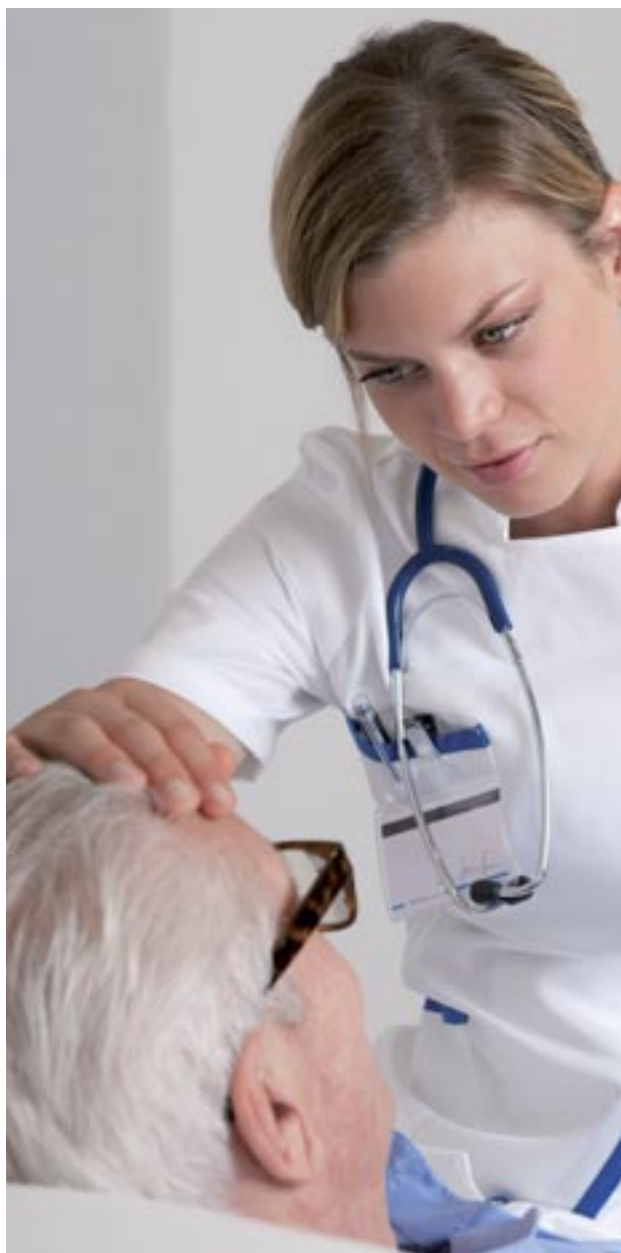


Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016

### 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 internazionale 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.



Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2018

- 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



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	31.12.2017	31.12.2018	anno 2018
Abruzzo	0	0	0	0	0	0
Basilicata	0	0	4	4	4	3
Calabria	0	0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Campania	0	0	0	0	0	0
Emilia-Romagna	6	8	8	7	7	0
Friuli-Venezia G.	1	3	4	1	1	0 <sup>96</sup>
Lazio	33	33	50	57	55	35
Liguria	0	0	0	n.d.	n.d.	n.d.
Lombardia	110	110	111	113	113	0 <sup>97</sup>
Marche	n.d.	0	1	1	3	0
Molise	0	0	n.d.	0	0	0
PA Bolzano	1	1	14	14	14	0
PA Trento	1	4	5	1	1	0
Piemonte e Valle d'Aosta	4	4	6	6	13	8
Puglia	0	0	0	0	1	1
Sardegna	0	0	0	1	2	1
Sicilia	0	4	5	5	3	0
Toscana	17	17	17	17	17	0
Umbria	1	1	1	0	0	0
Veneto	1	4	14	14	14	0

Fonte	Periodo di riferimento
UNIAMO, progetto "Carosello" <sup>98</sup> UNIAMO Rilevazione 2016/2017/2018/2019	2014-2015 2015/2016/2017/2018
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 per-

sone 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 agli oltre 220 del 2018, un dato sostanzialmente stabile rispetto a quello dell'anno precedente. Complessivamente, il numero di PDTA realizzati nell'anno 2018 sono 52. Fra gli elementi di disomogeneità delle esperienze sinora realizzate va ricordata, pur nel comune rispetto della

<sup>96</sup> Sono in corso di definizione 2 PDTA per ciascun gruppo di malattia rara.

<sup>97</sup> Nel 2018 sono stati aggiornati 4 PDTA.

<sup>98</sup> Per i dati riguardanti la Regione Calabria.



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.

*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>99</sup> UNIAMO Rilevazione 2016/2017/2018/2019	2014 – 2015 2015/2016/2017/2018
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	10

*Commento*

L'approfondimento degli specifici provvedimenti normativi che a livello regionale disciplinano l'erogazione

*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>100</sup> UNIAMO Rilevazione 2016/2017/2018/2019	2014 – 2015 2015/2016/2017/2018
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	10

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 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

<sup>99</sup> Per i dati riguardanti la Regione Calabria.

<sup>100</sup> Per i dati riguardanti la Regione Calabria.

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; 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 alcune specifiche caratteristiche (ovvero su base di ulteriori criteri).

**Obiettivo informativo**

**Esistenza di provvedimenti per la prescrizione, impiego ed erogazione off-label<sup>101</sup> di farmaci per le malattie rare per Regione**



Fonte	Periodo di riferimento
UNIAMO, progetto "Carosello" <sup>102</sup>	2014 – 2015
UNIAMO Rilevazione 2016/2017/2018/2019	2015/2016/2017/2018
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-label di farmaci da parte delle persone con malattia rara, 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); 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. 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 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.

<sup>101</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>102</sup> Per i dati riguardanti la Regione Calabria.



### 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 726/2004, 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 giu-

gno 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

17. 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 su-

bordinato 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). L'utilizzo del fondo è dedicato per il 50% 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% 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 pre-

sentare 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.

Il Decreto 16 gennaio 2015 "Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva" ha disciplinato l'accesso, previa autorizzazione dell'AIFA alla produzione e all'impiego e con monitoraggio obbligatorio, a medicinali di terapia avanzata al di fuori dei trial clinici e dei programmi di uso compassionevole per uso nel singolo paziente su richiesta del medico curante, con somministrazione in centro ospedaliero sotto la responsabilità del medico. Da ultimo si ricorda l'intervenuta approvazione del Decreto Ministeriale del 7 settembre 2017 attraverso il quale si è data attuazione al comma 10 dell'art. 158 del Decreto legislativo n. 219/2006 stabilendo i criteri, tra gli altri, per l'uso compassionevole dei medicinali non ancora registrati per garantire ai pazienti un rapido accesso alle terapie farmacologiche. L'entrata in vigore del suindicato decreto, abroga il D.M. 8 maggio 2003, il quale, tuttavia, continua ad essere applicato alle procedure in corso.

*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 2012-2017*

- 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 2012-2018*

- Accordo Conferenza Stato Regioni del 18 novembre 2010 sull'accesso ai farmaci innovativi (Rep. Atti n.197/CSR)
- 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"
- Decreto del Ministero della Salute 16 gennaio 2015 "Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva"
- Decreto del Ministero della Salute 7 settembre 2017 "Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica"

**Obiettivo informativo**

**Numero di farmaci orfani autorizzati nell'Unione Europea e disponibili in Italia negli ultimi 5 anni (dato al 31.12 di ogni anno)<sup>103</sup>**

	2013	2014	2015	2016	2017
Numero di farmaci orfani complessivamente disponibili in Italia (dato al 31.12)	41	52	66	71	92 <sup>104</sup>
Numero di farmaci orfani autorizzati dall'EMA inseriti nel registro comunitario	59	72	87	91	99

**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>105</sup>**

	2013	2014	2015	2016	2017
Consumi di farmaci orfani (in DDD) (Mln)	7.5	8.5	10.3	11.4	12.7
% sul totale dei consumi	0,03%	0,03%	0,04%	0,04%	0,05%
Totale della spesa per farmaci orfani (Mln €)	917	1.060	1.212	1.393	1.599
% sul totale della spesa	4,67%	5,31%	5,49%	6,12%	7,19%

Fonte	Periodo di riferimento
AIFA	2013-2017

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	10

**Commento**

In ragione del complesso percorso che va dalla designazione all'autorizzazione sono ancora pochi i farmaci designati orfani che hanno raggiunto successivamente l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC): meno del 10%<sup>106</sup>. Secondo le recenti elaborazioni dell'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR), "a livello Europeo aumenta il tempo che intercorre tra la designazione di farmaco orfano e la richiesta di autorizzazione, attraverso procedura centralizzata all'EMA: da 34 mesi per i farmaci autorizzati dall'EMA fra il 2003 ed il 2004, a 70 mesi, tra il 2015 ed il 2016. Tale aumento si associa ad una riduzione della durata del processo di autorizzazione EMA, evidenziando quindi come il primo fenomeno sia effetto di una sempre più precoce "designazione"<sup>107</sup>. Dalla stessa fonte si ricava che, anche grazie alle modifiche normative intervenute negli ultimi anni per facilitare l'accessibilità del farmaco, a livello nazionale (AIFA), si registra negli ultimi anni una tendenza alla riduzione della durata del processo: tra autorizzazione EMA e determina di prezzo e rimborso, si passa, infatti, da 29 mesi nel triennio 2011/2013 a 13 mesi nel triennio 2014/2016 a 11 mesi nel triennio 2015/2017<sup>108</sup>.

In Italia nell'ultimo periodo è cresciuto il numero di farmaci orfani complessivamente disponibili<sup>109</sup>: a fine 2017 erano 94 i farmaci orfani disponibili (compresi quelli in fascia Cnn e C con una percentuale sul totale dei medicinali orfani autorizzati dall'EMA in linea con quella degli anni precedenti). Va inoltre tenuto 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

<sup>103</sup> I dati relativi all'anno 2018 non sono ancora disponibili.

<sup>104</sup> Il dato sale a 94 se consideriamo il totale dei farmaci presenti all'interno della lista AIFA, che contiene non solo i farmaci orfani ma anche i cosiddetti "orphan-like" e quelli per il trattamento di malattie rare presenti nel registro Orphanet.

<sup>105</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. I dati relativi all'anno 2018 non sono ancora disponibili.

<sup>106</sup> Fonte: European Medicines Agency/Rare disease (orphan) designations

<sup>107</sup> Osservatorio Farmaci Orfani, "I Rapporto Annuale OSSFOR – Impatto e Governance delle malattie rare e dei farmaci orfani", Novembre 2017.

<sup>108</sup> Osservatorio Farmaci Orfani, "I Rapporto Annuale OSSFOR – Impatto e Governance delle malattie rare e dei farmaci orfani", Novembre 2018

<sup>109</sup> Il dato indicato, sulla base dei criteri deliberati dal Consiglio di Amministrazione dell'AIFA, include anche gli orphan-like.



l'Agenzia Italiana del Farmaco mette a disposizione dei pazienti. A questi devono poi aggiungersi altri 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 del 2017 sono state 14, sostanzialmente in linea con il dato del triennio precedente (15 all'anno mediamente dal 2014 al 2016). L'aumento del numero di farmaci orfani è stato accompagnato da un incremento sia dei consumi di farmaci orfani, misurati in termini di *Defined Daily Dose* (DDD<sup>110</sup>), che è passato dai 7,5 milioni del 2013 agli 12,7 milioni del 2017 (+69%), sia della spesa per i farmaci orfani che è passata dai 917 milioni di € del 2013 ai 1.599 milioni di € del 2017 (+74%). Nel quinquennio 2013-2017, l'incidenza del consumo dei farmaci orfani sul totale del consumo di farmaci è passata dallo 0,3% allo 0,5% mentre l'incidenza della spesa per i farmaci orfani sul totale della spesa è salita dal 4,7% al 7,2%, con un ulteriore crescita nel 2017 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) <sup>111</sup>	Numero di nuovi inserimenti nell'anno
2014	22	5
2015	27	5 <sup>112</sup>
2016	27	1
2017	28	2
2018	31 <sup>113</sup>	4 <sup>114</sup>

<sup>110</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>111</sup> Il dato è riferito solo ai medicinali inseriti nella lista 648/1996 e soggetti a monitoraggio clinico e di spesa e non a quello con uso consolidato.

<sup>112</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.

<sup>113</sup> Il dato non è comprensivo di 2 farmaci per i tumori rari.

<sup>114</sup> Nel 2018 è stata accolta 1 richiesta di inserimento per tumori rari ma il relativo provvedimento non è stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale. Il dato non è comprensivo di questa richiesta.

<sup>115</sup> Vd. nota precedente.

<sup>116</sup> Il dato non coincide con quello relativo al numero di nuovi inserimenti nell'elenco della Legge 648/1996 per le malattie rare nell'anno 2018 in quanto per 2 richieste di inserimento non è stato pubblicato nel corso dell'anno in GU il relativo provvedimento di inserimento.

#### Obiettivo informativo

**Richieste di riconoscimento di utilizzo off-label di farmaci per malattie rare presentate negli ultimi 5 anni e stato della relative richieste al 31.12.2017**

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	
2014	5	5	Accolte
		-	In valutazione
		-	Rifiutate
2015	16	5	Accolte <sup>115</sup>
		2	In valutazione
		9	Rifiutate
2016	15	1	Accolte
		4	In valutazione
		10	Rifiutate
2017	13	5	Accolte
		0	In valutazione
		8	Rifiutate
2018	14	6 <sup>116</sup>	Accolte
		2	In valutazione (approfondimento)
		6	Rifiutate

Fonte	Periodo di riferimento
AIFA	2014-2018
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

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 22 del 2014 ai 31 del 2018; 2 nuovi inserimenti sono avvenuti nel corso del 2017 e 4 nel corso dell'ultimo anno: si tratta di Pomalidomide (per il trattamento dell'amiloidosi a catene leggere (AL), in pazienti già trattati con terapia a base di bortezomib e di lenalidomide), Rituximab originatore o biosimilare (per il trattamento della neuromielite ottica), Rituximab originatore o biosimilare (per il trattamento della polineuropatia associata ad anticorpi anti-MAG), Oc-treotide a lunga durata d'azione (per il rallentamento della progressione dell'insufficienza renale associata alla malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD) in adulti con CDK di stadio 4 e aumentato rischio di rapida progressione verso l'uremia terminale e terapia dialitica sostitutiva Crizotinib nel trattamento dei linfomi ALK+).

Nel corso del 2018, inoltre, è stato escluso dalla lista 648/1996 il medicinale peg-asparaginasi (Oncaspar) per il trattamento in prima linea di pazienti pediatrici/giovani/adulti affetti da Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA). Il motivo dell'esclusione di questo farmaco per i tumori rari è legato alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del relativo provvedimento riferito al regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale.

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 63

con una media sostanzialmente stabile negli ultimi tre anni e pari a circa 14 richieste all'anno (di cui 6 accolte, 6 rifiutate e 2 soggette ad approfondimenti valutativi nel 2018).

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. 648/1996, previa valutazione dell'AIFA, di medicinali impiegati per una indicazione terapeutica differente da quella autorizzata, secondo i parametri di economicità ed appropriatezza<sup>117</sup>.

#### Obiettivo informativo

#### Numero di persone con malattia rara che hanno usufruito del fondo AIFA (Art. 48 Legge 326/2003) e relativa spesa negli ultimi 5 anni

Anno	Numero di persone con malattia rara che hanno usufruito del fondo AIFA	Spesa
2014	4	239.895
2015	7	1.094.130
2016	20	7.410.210
2017	82	14.086.684
2018	164 <sup>118</sup>	n.d.

Fonte	Periodo di riferimento
AIFA	2014-2018
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

<sup>117</sup> Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016.

<sup>118</sup> Il dato sale a 575 includendo anche i tumori rari.



particolari e gravi patologie. Il fondo nel 2015 ammontava a circa 35,6 milioni di euro<sup>119</sup> per tornare sui 32 milioni di euro nel 2016, per poi crescere nuovamente fino a 35,5 milioni di euro nel 2017 e circa 36 milioni di euro nel 2018: la metà di queste risorse (18.280.229 €) 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 (di cui ad inizio 2019 è stata ridefinita la relativa modulistica di riferimento disponibile al link <http://www.aifa.gov.it/content/il-fondo-nazionale-aifa-fondo-5>) da parte delle persone con malattia rara fino all'anno 2016 era stato 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 ha evidenziato una prima decisa crescita rispetto al passato: sia in termini assoluti (20 richieste accolte nel 2016 a fronte, però, di 75 richieste (26,7%) per 72 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 € ha toccato il picco dei 7.410.210 € nel 2016, una cui parte è legata a richieste approvate nel

2015 ma autorizzate ne 2016). I dati relativi al 2017 hanno confermato e amplificato questo trend di crescita: sono state 82 le persone con malattia rara che hanno usufruito del fondo AIFA – a fronte di 126 richieste (65,1%)<sup>120</sup> - per un importo complessivo di spesa superiore ai 14 milioni di euro (saturando quasi l'80% della quota del Fondo AIFA disponibile per l'acquisto di farmaci orfani per malattie rare e farmaci non ancora autorizzati). Nel corso del 2018 si è registrato un aumento esponenziale delle richieste di accesso al fondo: 774 in tutto, di cui 605 nell'ambito delle malattie rare (423 delle quali solo per i tumori rari). La maggior parte delle richieste pervenute (circa il 33% del totale) ha riguardato il trattamento con il medicinale Venetoclax di pazienti affetti da leucemia mieloide acuta recidivata/refrattaria. Il Venetoclax è stato richiesto anche per il trattamento del mieloma multiplo e del linfoma mantellare. Per quanto riguarda i tumori rari, i medicinali maggiormente richiesti sono stati i seguenti: Blinatumomab per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta B; Belinostat per il trattamento di linfomi periferici T cell; Brentuximab vedotin per il trattamento dei linfomi periferici T cell, micosi fungoide; Sorafenib (Nexavar) per il trattamento Leucemia monoblastica acuta e della leucemia mieloide acuta recidivata/refrattaria; Nivolumab per il trattamento del linfoma di Hodgkin classico; Ibrutinib per il trattamento del linfoma marginale e linfoma diffuso a grandi cellule B e Graft Versus Host Disease; Dinutuximab per il trattamento del neuroblastoma. Invece, in generale, per le malattie rare, un numero elevato di richieste hanno riguardato: Asfotase alfa per il trattamento dell'ipofosfatasia; Burosumab per il trattamento del rachitismo ipofosfatemico X-linked; Cerliponase alfa (Brineura) per il trattamento della ceroidolipofuscinosi neuronale tipo 2; Idebenone per il trattamento della Distrofia muscolare di Duchenne, Atrofia ottica dominante; Paratormone (rDNA) per il trattamento dell'ipoparatiroidismo; Sebelipase alfa per il trattamento del deficit di lipasi acida lisosomiale; Metreleptina per il trattamento in aggiunta alla dieta per il trattamento della lipodistrofia; Immunoglobuline ev

<sup>119</sup> Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016.

<sup>120</sup> Rispetto alle 38 richieste non accolte: 26 hanno ottenuto parere sfavorevole da AIFA, 10 sono rimaste in approfondimento e per 2 è stato concesso l'uso compassionevole.



per il trattamento di miastenia gravis, PANDA, Stiff Person Syndrome Ab anti-GAD positiva, Systemic Capillary Leak Syndrome. Le PcMR beneficiarie del Fondo AIFA raddoppiano rispetto all'anno precedente: si passa, infatti, da 82 persone a 164 (a fronte di 182 richieste; 90,1%); il dato sale a 575 includendo anche i tumori rari (a fronte di 774 richieste; 74,3%). Il dato relativo alla spesa riferita agli accessi al fondo 5% per l'anno 2018 al momento della pubblicazione non è disponibile in quanto è in fase di elaborazione. È facile attendersi che il trend di crescita evidenziato possa a breve portare ad una saturazione del fondo, una volta esaurito l'utilizzo degli avanzi degli anni precedenti.

**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)<sup>121</sup>.**

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>122</sup>
2016	328	13
2017	213	10

**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
2014	100	1
2015	100	1
2016	234	3
2017	9	3
2018	211	n.d.

<sup>121</sup> I dati relativi all'anno 2018 non sono ancora disponibili.

<sup>122</sup> Uno di questi principi attivi ha quattro indicazioni terapeutiche diverse.

Fonte	Periodo di riferimento
AIFA, Rapporto OSMED 2012-2016	2014-2018

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	10

**Obiettivo informativo**

**Uso non ripetitivo di terapie avanzate di cui al D.M. 16 gennaio 2015 (anni 2016-2018)**

	2016	2017	2018
Numero di richieste presentate ai sensi del D.M. 16 gennaio 2015	7	11	10
Numero di autorizzazioni AIFA ai sensi del D.M. 16 gennaio 2015	7	10	9
Numero di autorizzazioni AIFA ritirate ai sensi del D.M. 16 gennaio 2015	0	1	1

**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. Nel quadriennio 2014 - 2017 si assiste ad una crescita del numero di pazienti inseriti e dei principi attivi considerati nei programmi di trattamento con farmaci orfani ai sensi del D.M. 8 maggio 2003, anche se va evidenziato come l'ultima annualità segnali una flessione (213 pazienti inseriti e 10 principi attivi considerati nel 2017), anche in funzione dell'intervenuta approvazione del Decreto del Ministero della Salute 7 settembre 2017 "Disciplina dell'uso te-

rapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" di cui sarà interessante valutare l'impatto negli anni a venire.

Dopo un anno (2017) in cui si era assistito ad una decisa inversione di tendenza, invece, nel corso dell'ultimo anno, il numero di pazienti inseriti in programmi di cd. "uso compassionevole" con farmaci destinati alle malattie rare pur non avendo ricevuto la qualifica di farmaco orfano ritorna sui livelli di poco inferiori a quelli del 2016 (n=211).

Infine, il Decreto 16 gennaio 2015 "Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva" ha disciplinato l'accesso, previa autorizzazione dell'AIFA alla produzione e all'impiego e con monitoraggio obbligatorio, a medicinali di terapia avanzata al di fuori dei trial clinici e dei programmi di uso compassionevole per uso nel singolo paziente su richiesta del medico curante, con somministrazione in centro ospedaliero sotto la responsabilità del medico. I numeri dei primi 3 anni di applicazione sono molto bassi - una media di meno di 10 richieste nel triennio - ma con un elevato livello di approvazione (superiore al 90%).



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 2014	Quantità prodotte 2015	Quantità prodotte 2016	Quantità prodotte 2017	Quantità prodotte 2018
Ketoconazolo 200 mg / capsule	Sindrome di Cushing	Si	2008	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	700.000	949.400	934.950	1.000.000	1.100.000
Colestiramina 3 g buste	Sindrome di Crigler Najjar	Si	2010	10.000	3.100	3.021	5.000	5.200
D-Penicillamina 150 mg / capsule	Terapia Morbo di Wilson	No	2011	800.000	1.037.750	1.309.100	1.250.000	1.300.000
Niaprazina bustina polvere per soluzione orale 15 mg/5ml	P. Neurologiche Infantili - Disturbi del sonno	No	2014	5.100	1.720	5.031	6.700	7.000
Tiopronina 250 mg / compresse	Cistinuria	No	2014	165.000	484.000	691.500	700.000	800.000
Mexiletina 50 mg capsule	Miotonie - Aritmie	N.A.	5/2014	220.000	-	-	166.250	-
Tremaril	Distonie Focali	Si	2015	-	35.144	-	/	-

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare	2014-2018	Output	10

Commento

Il ruolo dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare<sup>123</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 e 5 nel 2018) 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. Dal mese di gennaio 2017 è iniziata la distribuzione della cannabis terapeutica sulla base di un accordo tra il Ministero della Difesa e il Ministero della Salute del 18 settembre 2014.

<sup>123</sup> [www.farmaceuticomilitare.it](http://www.farmaceuticomilitare.it)



## Approfondimento



*Lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze (SCFM), unità produttiva dell'Agencia 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. Mixelitina - 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)*

*"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"*

*(Punto 3.10 Piano Nazionale Malattie Rare)*

### **Farmaci Innovativi (ai sensi dell'art.1 comma 1 e 2 dell'Accordo Stato Regioni n. 197 del 18 novembre 2010)**

*Farmaci innovativi approvati nel corso del 2018 che hanno un'indicazione terapeutica per le malattie rare.*

Innovatività	Classe	Principio attivo	Per malattie rare?
Innovatività	H	Pomalidomide	SI
Condizionata	H	Nivolumab	SI
Innovatività	H	Atezolizumab	SI
Innovatività	H	Daratumumab	SI
Condizionata	H	Inotuzumab ozogamicin	SI
Condizionata	H	Adalimumab	NO
Condizionata	H	Lenalidomide	SI
Innovatività (18 mesi)	H	Alectinib	SI
Condizionata	H	Ibrutinib	SI
Condizionata	H	Ribociclib	NO
Condizionata	H	Canakinumab	SI
Condizionata	A	Regorafenib	SI
Condizionata	H	Nivolumab	SI
Innovatività	A/PHT	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	NO
Condizionata	H	Palbociclib	SI
Innovatività	H	Cenegermin	SI
Condizionata	H	Alectinib	SI
Innovatività	H	Dinutuximab beta	SI



Innovatività	Classe	Principio attivo	Per malattie rare?
Innovatività	H	Midostaurina	SI
Innovatività	H	Dupilumab	SI
Innovatività	H/A	Letermovir	SI
Condizionata	H	Niraparib	SI
Condizionata	H	Avelumab	SI
Innovatività	A	Emicizumab	NO

*Altri farmaci innovativi che sono stati resi disponibili nell'ultimo anno (2018) in ragione di approvazioni pregresse.*

Innovatività	Classe	Principio attivo	Per malattie rare?
Importante	H	Nab paclitaxel	NO
Potenziale	A	simeprevir	NO
Potenziale	H	Crizotinib	SI
Innovatività	A	Daclatasvir	NO
Innovatività	A	Ivacaftor	SI
Importante	A	ombitasvir, paritaprevir, ritonavir	NO
Importante	A	Dasabuvir	NO
Innovatività Potenziale	H	Radio 223 dicloruro	NO
Innovatività	H	pomalidomide	SI
Innovatività	H	Idelalisib	SI
Innovatività	H	Ibrutinib	SI
Innovatività	H	Nivolumab	NO
Innovatività	H	Atezolizumab	NO
Innovatività	H	Daratumumab	SI
Innovatività	H	Pembrolizumab	NO
Innovatività	H	Cellule autologhe cd 34+	SI
Condizionata	H	Inotuzumab ozogamicin	NO
Condizionata	H	Adalimumab	NO
Condizionata	H	Lenalidomide	NO
Innovatività (18 mesi)	H	Alectinib	SI
Innovatività	A	Elbasvir/grazoprevir	NO
Potenziale	H	Blinatumomab	SI
Condizionata	H	Ibrutinib	SI
Potenziale	A	Sacubitril/valsartan	SI
Condizionata	H	Ribociclib	NO





Innovatività	Classe	Principio attivo	Per malattie rare?
Condizionata	H	Canakinumab	SI
Condizionata	A	Regorafenib	SI
Condizionata	H	Nivolumab	SI
Innovatività	A	Sofosbuvir/velpatasvir	NO
Innovatività	A	Glecaprevir/pibrentasvir	NO
Innovatività	A/PHT	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	NO
Potenziale	H	Olaratumab	SI
Potenziale	H	Venetoclax	SI
Innovatività	H	Nusinersen	SI
Condizionata	H	Palbociclib	NO
Innovatività	H	Cenegermin	SI
Condizionata	H	Alectinib	SI
Innovatività	H	Dinutuximab beta	SI
Innovatività	H	Midostaurina	SI
Innovatività	H	Dupilumab	NO
Innovatività	H/A	Letermovir	SI
Condizionata	H	Niraparib	SI
Condizionata	H	Avelumab	SI
Innovatività	A	Emicizumab	NO

### 3.5 Servizi socio-sanitari, sociali e del lavoro

Nell'ambito dell'EUCERD Joint Action uno dei work-package 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.

Il 19 maggio 2017 a Parigi sono stati presentati i risultati della prima indagine a livello europeo sull'impatto sociale delle malattie rare che ha rivelato come le malattie rare producano un grave effetto sulla vita quotidiana per oltre l'80% delle persone con malattia rara e le loro famiglie. Oltre 3.000 persone con malattia rara in tutta Europa hanno risposto all'indagine "Gestire la cura e la quotidianità: l'impegno della Comunità delle malattie rare per un giusto equilibrio", condotto tramite Rare Barometer Voices (<https://www.eurordis.org/voices>) nell'ambito del progetto INNOVCare

(vd. box di approfondimento), finanziato dall'UE, incentrato sulla promozione dell'assistenza centrata sulla persona con malattia rara. I risultati dell'indagine mostrano che il carico di tempo assorbito dalla gestione quotidiana dell'assistenza e dal coordinamento dell'assistenza alla persona con malattia rara sia notevole. Il 42% dei rispondenti spende più di 2 ore al giorno per la cura della malattia. Il 62% dei caregiver ha dichiarato di spendere più di 2 ore al giorno per attività correlate alla malattia mentre quasi un terzo spende più di 6 ore al giorno per la cura di un paziente (in confronto i dati OCSE mostrano che il 50% dei caregiver - per i pazienti con qualsiasi tipo di malattia o condizioni di dipendenza - fornisce meno di 1,4 ore di assistenza al giorno). Almeno il 64% dei caregiver sono donne. Il 38% degli intervistati dichiara di essere stato assente dal lavoro a causa di problemi di salute per oltre 30 giorni negli ultimi 12 mesi. Il 41% dei pazienti e caregiver hanno dichiarato di aver avuto bisogno di congedi speciali al lavoro, ma di non essere riusciti ad ottenerli.

Questi risultati confermano le difficoltà esistenti sul versante dell'assistenza sociale e socio-sanitaria, soprattutto a livello territoriale, che erano già state evidenziate negli anni precedenti sia a livello nazionale attraverso l'analisi realizzata da UNIAMO F.I.M.R. onlus nell'ambito del progetto "Diaspro Rosso" (2011/2012)<sup>124</sup> cui è seguita, a livello regionale, l'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>125</sup>. Il lavoro successivamente promosso da UNIAMO F.I.M.R. Onlus attraverso il progetto "Carosello" (giugno 2014/maggio 2015) ha evidenziato come non ci siano,

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.

Anche per tutti i motivi sopra ricordati il tema dell'integrazione delle malattie rare nelle politiche e nei servizi sociali e socio-sanitari è stato uno dei 3 focus espressamente individuati da UNIAMO F.I.M.R. Onlus come oggetto di approfondimento dei lavori della III Conferenza Europlan tenutasi a Roma l'8 e 9 febbraio 2018 nell'ambito della RD-ACTION, di cui si è detto in precedenza. L'integrazione fra le cure sanitarie e le cure sociali è divenuto successivamente il focus sul quale è stata incentrata anche la Giornata delle Malattie Rare del 28 febbraio 2019 e, infine, a maggio 2019 è stato lanciato il documento di posizione di EURORDIS e dei suoi membri sulla presa in carico olistica della persona con malattia rara (EURORDIS, Documento programmatico "Accesso all'assistenza centrata sulla globalità della persona per non lasciare indietro nessuno").

La necessità di mantenere alta l'attenzione sull'integrazione fra sociale e sanitario è legata anche al fatto che i traguardi raggiunti dal punto di vista normativo, come ad esempio, nel caso italiano l'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, non sempre sono stati tempestivamente seguiti dall'approvazione di tutti i relativi provvedimenti attuativi.

Analogamente, ha proceduto a rilento anche il percorso di attuazione della Legge 22 giugno 2016 n. 112 "Disposizioni in materia di assistenza in favore delle persone

<sup>124</sup> UNIAMO F.I.M.R. onlus, "MonitoRare. Primo rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia", 2015.

<sup>125</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.



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”). Attraverso questo provvedimento, per la prima volta si è creato un fondo integrativo per garantire che le persone con disabilità grave non abbiano 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. Il principale 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. A due anni esatti dall’approvazione della legge i passi in avanti ci sono stati anche se ancora non chiaramente visibili, specie in alcuni territori dove gli indirizzi regionali di attuazione della Legge sono stati definitivamente approvati, dopo la preventiva validazione ministeriale, solo nella seconda metà del 2017 (vd. box di approfondimento). 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 e 38,3 milioni di euro per l’anno 2017 non sono ad oggi ancora effettivamente tangibili in tutto il territorio nazionale. L’attuazione della legge su base

regionale sembra, infatti, procedere a velocità diversa da Regione a Regione. Risulta, infatti, che soltanto in Lombardia, Marche, Molise e Toscana si sia effettivamente partiti con la stesura dei progetti individuali previsti dalla normativa; mentre in altre Regioni, invece, il processo sembra ancora agli inizi: ad esempio in Abruzzo, Puglia e Piemonte risulterebbe essere stata avviata solo una programmazione di carattere generale. Al riguardo è da segnalare che non risulta ancora pervenuta la seconda *relazione* al Parlamento sullo Stato di applicazione della Legge che avrebbe dovuto essere presentata entro giugno 2018 ma di cui ad oggi non si hanno ancora notizie. Per quanto riguarda la dotazione finanziaria del Fondo l’iniziale previsione per il 2018 era pari a 56,1 milioni di euro poi scesi a 51,1 con l’approvazione della legge di bilancio 2018. Nella legge di bilancio 2019 (art. 1, comma 455) il Fondo viene riportato, per il 2019, alla cifra originale, quindi a 56,1 milioni di euro. In ragione della complessità nonché del grado di innovatività i risultati.

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 promosso il progetto “SOCIAL RARE - Quadro sociale, nuove azioni e proposte per i malati rari” (luglio 2017-luglio 2018) un percorso di informazione e formazione sulla nuova normativa, replicato in più sedi su tutto il territorio nazionale che ha coinvolto oltre 200 partecipanti. Anche grazie a questa iniziativa UNIAMO FIMR Onlus ha proseguito nella sua opera di empowerment dei referenti del mondo associativo delle persone con malattia rara con l’obiettivo di garantirne una piena partecipazione ai processi di programmazione (sociale, socio-sanitaria e sanitaria) con la finalità ultima di consentire una presa in carico a 360° della persona con malattia rara e garantirne l’effettiva inclusione sociale. L’azione proposta è stata anche attuativa del “Programma di azione biennale per la promozione dei diritti e l’integrazione delle persone con disabilità” con riferimento alle linee di intervento I “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 nel "Secondo Programma di azione biennale". L'iniziativa, che si è avvalsa dell'importante collaborazione di ANFFAS, è stata anche l'occasione per approfondire tutte gli sgravi e le agevolazioni fiscali previste dall'articolo 6 della Legge n. 112/2016 per contribuire alla piena realizzazione di un "progetto di vita" adeguato a soddisfare le necessità e bisogni della persona con disabilità grave. In particolare, per confrontarsi sugli strumenti del trust, dei vincoli di destinazione e dei fondi speciali composti di beni sottoposti a vincolo di destinazione in favore della persona con disabilità, ci si è avvalsi anche della prezioso supporto del Consiglio Nazionale del Notariato che, in collaborazione con diverse associazioni dei consumatori, ha anche nel frattempo realizzato una guida informativa sul tema<sup>126</sup>. A completamento del progetto è stata realizzata la pubblicazione "La Legge 22 giugno 2016 n. 112 «Disposizioni, in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive di sostegno familiare»: riflessioni a due anni dalla sua approvazione. Analisi e prospettive di sviluppo", un vademecum che contiene non solo un aggiornamento sullo stato di attuazione della norma ma anche riflessioni, punti di attenzione e prospettive di sviluppo su possibili correttivi e integrazioni di questa importante innovazione normativa.



## Social RARE

Quadro sociale Nuove azioni e Proposte per i Malati Rari

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 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". A fine 2017 risultavano approvati, fra gli altri, i decreti attuativi della riforma relativi a Fondazione Italia Sociale, Codice del Terzo Settore, Impresa Sociale e Cinque per mille. Ancora *in fieri*, però, come riportato nel par. 1.1 della Sezione C) gran parte dei provvedimenti attuativi di questi decreti: circa il 75% (era l'80% nel 2018) deve essere ancora approvato: un dato che rappresenta al momento un forte limite alla portata innovativa della riforma avviata nel 2016.

In fatto di tempi lunghi di attuazione va ricordato come anche il "Secondo programma di azione biennale per la promozione dei diritti e l'integrazione delle persone con disabilità" sia stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale solo a fine 2017 (n. 289 del 12 dicembre 2017), praticamente un anno e mezzo dopo l'elaborazione della prima bozza da parte dell'Osservatorio Nazionale sulla condizione delle persone con disabilità che lo approvò poi in data definitiva il 18 ottobre 2016, dopo lo svolgimento della V Conferenza nazionale sulle politiche per la disabilità, svoltasi a Firenze il 16 e 17 settembre 2016. La novità più rilevante contenuta nel programma 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>127</sup>. Il fatto che le malattie rare siano un fattore di impoverimento delle famiglie (e conseguentemente di

<sup>126</sup> Consiglio Nazionale del Notariato, Le guide per il cittadino, XIV "Dopo di noi, amministratore di sostegno, gli strumenti per sostenere le fragilità sociali". La guida può essere scaricata gratuitamente dal sito del notariato ([www.notariato.it](http://www.notariato.it)).

<sup>127</sup> Il riferimento è ovviamente alla Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità (2006).



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, ancora 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. 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. Il numero e l'eterogeneità delle patologie rare richiedono chiaramente di approcciare il problema in maniera sistemica, non solo prevedendo una Comunicazione Tecnico Scientifica sulle malattie rare, sull'esempio di quanto avvenuto già nel 2013 per la sclerosi multipla e nel 2015 per l'autismo 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. Importanti, al riguardo, sono le "Linee guida sulla previsione di rivedibilità in caso di malattie rare" elaborate a cura della Commissione Medica Superiore dell'INPS e diffuse a luglio 2018, facendo seguito alla precedente comunicazione del 23/2/2017. Preso atto dell'eterogeneità della gravità clinica delle malattie rare con conseguente variabilità del relativo giudizio medico legale che non consente di generalizzare linee guida valutative, l'INPS ha ritenuto necessario ribadire alcune indicazioni operative in tema di rivedibilità, sottolineando in particolare di evitare di prevedere revisioni nel caso di malattie rare, certificate dal SSN/SSR, con quadro clinico stabilizzato. Un altro segnale importante, che si aggiunge alla Legge n. 114/2014 art. 25, comma 6 bis, grazie alla quale, a dif-

ferenza di quanto accadeva in precedenza prima, infatti, non sono 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 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. Grazie a questa riforma sono attribuite al compimento della maggiore età le prestazioni economiche erogabili agli invalidi maggiorenni, senza ulteriori accertamenti sanitari e senza bisogno di presentare una nuova domanda. I provvedimenti in questione hanno aperto la strada ad una stagione di particolare interesse da parte dell'INPS al settore delle malattie rare: a settembre 2018 sono state diffuse le "Linee guida valutative per le emoglobinopatie" (settembre 2018) mentre sono, rispettivamente, del 28 febbraio 2019 la Comunicazione Tecnico Scientifica sulle distrofie muscolari (distrofia di Duchenne e di Becker) e del 4 marzo 2019 le linee Guida per la valutazione di invalidità civile ed handicap per i portatori di sindrome di Williams (che prevede sempre il riconoscimento della connotazione di gravità di cui all'art. 3, comma 3 della Legge 104/1992). Tutti i provvedimenti hanno visto un forte coinvolgimento delle associazioni dei pazienti di riferimento. Questi interventi predisposti dall'INPS rientrano nel più generale programma di rinnovata attenzione con la quale l'Ente sta guardando alla comunità delle persone con malattia rara. È, inoltre, doveroso ricordare in questa sede il programma sperimentale avviato dall'INPS nel 2018 con un gruppo di grandi Policlinici pediatriche in base al quale le certificazioni di malattia rara redatte dagli Ospedali coinvolti vengono accolte dagli organi preposti dell'INPS come certificato specialistico introduttivo senza dovere più immettere le persone in percorsi ridondanti e burocraticamente inutili. In questo quadro sono di particolare interesse i dati forniti dal Coordinamento Generale Medico Legale dell'INPS con riferimento al riconoscimento dell'invalidità civile per le malattie rare nel periodo 2014-2018 (vd. box di approfondimento). Sono stati quasi 14.200 i rico-



noscimenti di invalidità civile (indennità di frequenza, assegno di invalidità, pensione di invalidità, indennità di accompagnamento) avvenuti nel quinquennio 2014-2018 per le 16 malattie rare considerate<sup>128</sup>. Due terzi dei riconoscimenti sanitari sono legati a 4 patologie: il 23% per fibrosi cistica; il 17% per sclerosi laterale amiotrofica e altrettanti per leucemia mieloide e il 10% per sclerodermia. I riconoscimenti sanitari su 4 (25,8%) è stato relativo a minori (la metà dei quali è per fibrosi cistica). Il rapporto di incidenza nei 5 anni a fronte di un dato medio pari a 2,4 per 10.000 abitanti oscilla fortemente dai valori più bassi (inferiori a 2) di Toscana e Veneto fino ai valori più elevati (superiori a 3) di Umbria, Sardegna, Calabria, e Abruzzo fino al massimo di 3,8 del Molise. Il numero di riconoscimenti sanitari nell'anno si è attestato nell'ultimo triennio su di una media di poco superiore ai 3.000 casi annui. I riconoscimenti sanitari per malattia rara nel periodo 2014-2018 hanno rappresentato lo 0,40% del totale con una stima di spesa annua che è salita dai 9,5 milioni di euro del 2014 ai quasi 14,5 milioni di euro del 2018, valore di poco inferiore alla media dell'ultimo triennio (pari a 14,6 milioni di euro).

Da ricordare, infine, che la legge di bilancio 2018 (Legge 27 dicembre 2017, n. 205), ha istituito il nuovo Fondo per il sostegno dei *caregiver* familiari con una dotazione iniziale prevista di 20 milioni di euro per ciascuno degli anni 2018, 2019 e 2020. La successiva legge di bilancio 2019 ha confermato questa previsione incrementandola di 5 milioni di euro per ciascuno degli anni 2019, 2020, 2021). Il sostegno è teoricamente destinato alla persona che assiste e si prende cura del coniuge, di una delle parti dell'unione civile tra persone dello stesso sesso o del convivente di fatto, di un familiare o di un affine entro il secondo grado, o di familiare fino al terzo grado che non sia autosufficiente, sia ritenuto invalido o sia titolare di indennità di accompagnamento. Purtroppo, senza aggiungere valutazioni sull'inadeguatezza della dotazione finanziaria prevista, si deve registrare che il sostegno in questione ha una natura solo teorica: come già evidenziato nella precedente edizione di Monito-

Rare, gli interventi legislativi, che non esistevano al momento dell'approvazione del Fondo, sono ancora a tutt'oggi mancanti (solo l'INPS, con circolare n. 33 del 23 febbraio 2018 ha disciplinato le modalità di accesso al fondo).

#### *Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2012-2018*

- 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 2012-2018*

- 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"

<sup>128</sup> Le patologie considerate sono: Fibrosi cistica, Sclerosi laterale amiotrofica, Leucemia mieloide, Sclerodermia, Malattia di Huntington, Neurofibromatosi, Miastenia grave, Distrofia Muscolare di Duchenne, Sindrome di Cushing, Sindrome di Klinefelter, Fenilchetonuria, Sindrome di Siögren, Sindrome Ehlers-Danlos, Sindrome della X fragile, Narcolessia, Neuromielite ottica.



- 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”
- Decreto Legislativo 3 luglio 2017, n. 117/2017 “Codice del Terzo settore, a norma dell’articolo 1, comma 2, lettera b), della legge 6 giugno 2016, n. 106”.
- INPS Commissione Medica Superiore “Linee guida sulla previsione di rivedibilità in caso di malattie rare”, luglio 2018
- INPS Commissione Medica Superiore “Linee guida valutative per le emoglobinopatie”, settembre 2018
- Legge 27 dicembre 2017, n. 205 (Legge di Bilancio 2018)
- Legge 30 dicembre 2018, n. 145 (Legge di Bilancio 2019)
- INPS, Coordinamento Generale Medico Legale, “Comunicazione Tecnico Scientifica: le distrofie muscolari”, 28 febbraio 2019
- INPS “Comunicazione tecnico-scientifica: la sindrome di Williams. Aspetti clinici e valutazione medico legale in ambito assistenziale”, 4 marzo 2019

## Approfondimento



### Il Fondo per l’assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare di cui alla Legge n. 112/2016

Regione/PA	2016 (D.M. 23.11.2016)	2017 (D.M. 21.06.2017)	2018 (D.M. 15.11.2018)
Abruzzo	1.980.000	842.600	1.124.200
Basilicata	900.000	383.000	511.000
Calabria	3.060.000	1.302.200	1.737.400
Campania	9.090.000	3.868.300	5.161.100
Emilia Romagna	6.570.000	2.795.900	3.730.300
Friuli Venezia Giulia	1.800.000	766.000	1.022.000
Lazio	9.090.000	3.868.300	5.161.100
Liguria	2.250.000	957.500	1.277.500
Lombardia	15.030.000	6.396.100	8.584.800
Marche	2.340.000	995.800	1.277.500
Molise	450.000	191.500	255.500
Piemonte	6.480.000	2.757.600	3.679.200
Puglia	6.210.000	2.642.700	3.525.900
Sardegna	2.610.000	1.110.700	1.481.900
Sicilia	7.740.000	3.293.800	4.394.600
Toscana	5.490.000	2.336.300	3.117.100
Umbria	1.350.000	574.500	766.500
Valle D’Aosta	180.000	76.600	102.200
Veneto	7.380.000	3.140.600	4.190.200
<b>Totale</b>	<b>90.000.000</b>	<b>38.300.000</b>	<b>51.100.000</b>

## Malattie rare e invalidità civile - riconoscimenti sanitari 2014-2018

*Invalidità civile: riconoscimenti sanitari 2014-2018 per malattie rare (Fonte: INPS).*

Malattie rare	I.F.	Assegni	Pensioni	I.A.			Tutte	%
				<18	18-65	>65		
Fibrosi cistica	579	161	885	1.211	168	6	3.010	21%
Sclerosi lat. amorfica	51	992	702	16	129	546	2.436	17%
Leucemia mileoide cr.	3	123	187	0	783	1.291	2.387	17%
Sclerodermia	107	695	220	6	137	213	1.378	10%
Malattia di Huntington	581	189	55	82	48	22	977	7%
Neurofibromatosi	4	142	228	7	396	177	954	7%
Miastenia grave	32	370	108	5	69	325	909	6%
Distrofia mus. Duchenne	111	136	85	116	158	64	670	5%
Sindrome di Cushing	35	203	68	1	36	21	364	3%
Sindrome di Klinefelter	236	59	15	33	10	5	358	3%
Fenilchetonuria	239	9	1	21	4	1	275	2%
Sindrome di Sjögren	9	94	14	0	5	55	177	1%
Sindrome Ehlers-Danlos	59	25	11	7	14	0	116	1%
Sindrome della X fragile	31	4	0	40	11	0	86	1%
Narcolessia	34	12	4	2	0	10	62	0%
Neuromielite ottica	1	3	6	1	5	3	19	0%
<b>TUTTE</b>	<b>2.112</b>	<b>3.217</b>	<b>2.589</b>	<b>1.548</b>	<b>1.973</b>	<b>2.739</b>	<b>14.178</b>	<b>100%</b>

*Invalidità civile: riconoscimenti sanitari 2014-2018 per singola malattia rara e per età (Fonte: INPS)*

Malattie rare	Minori				Over 18				
	I.F.	I.A.	Tutte	%	Assegni	Pensioni	I.A.	Tutte	%
Fibrosi cistica	579	1.211	1.790	49%	161	885	174	1.220	12%
Leucemia mileoide cr.	51	16	67	2%	992	702	675	2.369	23%
Sclerosi lat. amiotrofica	3	0	3	0%	123	187	2.074	2.384	23%
Sclerodermia	107	6	113	3%	695	220	350	1.265	12%
Neurofibromatosi	581	82	663	18%	189	55	70	314	3%
Malattia di Huntington	4	7	11	0%	142	228	573	943	9%
Miastenia grave	32	5	37	1%	370	108	394	872	8%
Distrofia mus. Duchenne	111	116	227	6%	136	85	222	443	4%
Sindrome di Cushing	35	1	36	1%	203	68	57	328	3%
Sindrome di Klinefelter	236	33	269	7%	59	15	15	89	1%



Malattie rare	Minori				Over 18				
	I.F.	I.A.	Tutte	%	Assegni	Pensioni	I.A.	Tutte	%
Fenilchetonuria	239	21	260	7%	9	1	5	15	0%
Sindrome di Sjögren	9	0	9	0%	94	14	60	168	2%
Sindrome Ehlers-Danlos	59	7	66	2%	25	11	14	50	0%
Sindrome della X fragile	31	40	71	2%	4	0	11	15	0%
Narcolessia	34	2	36	1%	12	4	10	26	0%
Neuromielite ottica	1	1	2	0%	3	6	8	17	0%
<b>TUTTE</b>	<b>2.112</b>	<b>1.548</b>	<b>3.660</b>	<b>100%</b>	<b>3.217</b>	<b>2.589</b>	<b>4.712</b>	<b>10.518</b>	<b>100%</b>

*Invalidità civile: incidenza dei riconoscimenti sanitari 2014-2018 per malattia rara per regione (Fonte: INPS)*

Malattie rare	Tutte le malattie rare 2014-2018	Rapporto d'incidenza in 5 anni (1:10.000)
Molise	119	3,82
Abruzzo	427	3,22
Calabria	618	3,14
Sardegna	506	3,05
Umbria	272	3,05
Liguria	467	2,97
Lazio	1.626	2,76
Marche	423	2,74
Sicilia	1.377	2,72
Friuli-Venezia Giulia	292	2,39
Basilicata	136	2,37
Emilia-Romagna	1.028	2,31
Puglia	936	2,30
Lombardia	2.243	2,24
Piemonte	945	2,14
Campania	1.216	2,08
Veneto	900	1,83
Toscana	647	1,73
<b>TUTTE</b>	<b>14.178</b>	<b>2,38</b>

*Invalidità civile: incidenza dei riconoscimenti sanitari 2014-2018 per malattie rare sul totale per anno (2014-2018) (Fonte: INPS)*

Anno	Numero dei riconoscimenti per malattie rare	Percentuale sul totale
2014	2.053	0,35%
2015	2.862	0,40%
2016	3.190	0,43%
2017	3.003	0,41%
2018	3.070	0,39%

*Invalidità civile: stima della spesa per riconoscimenti sanitari per malattie rare per anno (2014-2018) (Fonte: INPS)*

Anno	Spesa complessiva riconoscimenti sanitari per malattie rare (in milioni di €)
2014	9,5
2015	13,3
2016	15,2
2017	14,3
2018	14,4

## L'inclusione scolastica

Nel 2017 è stato approvato, in attuazione della legge sulla “buona scuola” (legge 107/2015), il Decreto legislativo n. 66/2017 che fissa nuove “Norme per la promozione dell’inclusione scolastica degli studenti con disabilità”. Il provvedimento introduce numerose novità: dalla valutazione della disabilità, al nuovo profilo di funzionamento, alle modalità per l’elaborazione dei piani educativi individualizzati, alla costituzione di diversi referenti operativi quali il Gruppo territoriale per l’inclusione e il Gruppo di lavoro inter-istituzionale regionale presso gli Uffici scolastici regionali. La portata innovativa delle modifiche ha fatto ritenere opportuno, con la Legge di Bilancio 2019 (art. 1 comma 1138), rimandare al 1 settembre 2019 l’entrata in vigore del Decreto legislativo n. 66/2017 che nel frattempo sarà oggetto di modifiche, come richiesto anche dal mondo dell’associazionismo. Rimandando alla prossima edizione di *MonitoRare* per una più ampia trattazione dell’inclusione scolastica degli studenti con disabilità presentiamo, invece, già da questo rapporto un primo focus su due realtà poco conosciute ma di rilevante interesse anche per i minori con malattia rara ai fini della loro inclusione scolastica: la scuola in ospedale e l’istruzione domiciliare.

### La scuola in ospedale

La scuola in ospedale è un servizio pubblico, offerto a tutti quegli alunni malati che, a causa dello stato patologico in cui versano, sono temporaneamente costretti a sospendere la frequenza alle lezioni presso la scuola di appartenenza. Il servizio, attivo in tutti i maggiori ospedali o reparti pediatrici di ogni regione per contrastare l’abbandono scolastico dovuto alla malattia e all’ospedalizzazione, concorre all’umanizzazione del ricovero ed è parte integrante del programma terapeutico.

Nell’anno scolastico 2017/2018 il servizio di scuola in ospedale è stato attivo in 133 ospedali, distribuiti in tutto il territorio nazionale, con la sola esclusione delle Province Autonome di Trento e Bolzano e della Regione Valle d’Aosta, per un totale di 248 sezioni ospedaliere. Gli studenti sono stati complessivamente 68.724 in crescita sia rispetto all’a.s. 2016/2017, quanto erano stati 58.049, che rispetto all’a.s. 2015/2016 quanto erano stati 63.035<sup>129</sup>. La maggior parte degli studenti è iscritta alla scuola prima primaria (40,8%) e, a seguire, alla scuola dell’infanzia (31,8%) mentre gli ordini di scuola successiva sono residuali (18,7% per la scuola secondaria di primo grado e 8,7% per la scuola secondaria di secondo grado). Gli studenti delle scuole dell’infanzia in ospedale sono stati l’1,5% del totale degli alunni delle scuole dell’infanzia. Al crescere dell’ordine di scuola questa percentuale tende a diminuire: 1,0% nella scuola primaria, 0,7% nella scuola secondaria di primo grado e, infine, 0,2% nella scuola secondaria di secondo grado (a fronte di un dato medio complessivo pari allo 0,8%). La maggior parte degli studenti è iscritta alla scuola prima primaria (40,8%) e, a seguire, alla scuola dell’infanzia (31,8%) mentre gli ordini di scuola successiva sono residuali (18,7% per la scuola secondaria di primo grado e 8,7% per la scuola secondaria di secondo grado). Praticamente 1 studente su 2 (49%) ha avuto una degenza breve (da 2 a 7 giorni) mentre quasi 1 su 3 (29,3%) ha frequentato la scuola in ospedale in day-hospital; 9,2% le degenze di media durata (da 8 a 15 giorni) e 12,6% quelle che hanno superato i 15 giorni di durata.

<sup>129</sup> Il dato è, invece, più basso di quello dell’a.s. 2013/2014 che era pari a 72.765 di cui 3.411 studenti con disabilità (pari al 4,7%).





## L'istruzione domiciliare



Il servizio di istruzione domiciliare può essere erogato nei confronti di alunni, iscritti a scuole di ogni ordine e grado (esclusa la scuola dell'infanzia), i quali siano sottoposti a terapie domiciliari che impediscono la frequenza della scuola per un periodo di tempo non inferiore a 30 giorni (anche non continuativi). Rispetto alle procedure di attivazione, il consiglio di classe dell'alunno elabora un progetto formativo, indicando il numero dei docenti coinvolti, gli ambiti disciplinari cui dare la priorità, le ore di lezione previste. Tale progetto dovrà essere approvato dal collegio dei docenti e dal consiglio d'Istituto e inserito nel Piano triennale dell'offerta formativa. In generale, il monte ore di lezioni è indicativamente di 4/5 ore settimanali per la scuola primaria; 6/7 ore settimanali per la secondaria di primo e secondo grado e comunque è modulato in base ai bisogni formativi, d'istruzione e di cura del bambino/ragazzo malato contemplando, ove possibile, l'utilizzo delle tecnologie e un'efficace didattica a distanza. I progetti di istruzione domiciliare attivati nell'a.s. 2017/2018 sono stati 1.303 e hanno interessato un pari numero di scuole (erano stati 1.111 nell'a.s. precedente e 1.293 nell'a.s. 2015/2016) per un totale di 1.306 studenti (lo 0,15% del totale) e 64.715 ore di istruzione erogate.

(Fonte: MIUR)

REGIONE/P.A.	Scuola in Ospedale			Istruzione domiciliare
	N° ospedali	N° sezione ospedaliere	Studenti	N° scuole interessate
ABRUZZO	8	9	3.109	23
BASILICATA	2	2	482	8
CALABRIA	5	6	3.046	17
CAMPANIA	15	23	12.336	102
EMILIA-ROMAGNA	9	11	2.563	113
FRIULI VENEZIA GIULIA	3	6	150	31
LAZIO	7	22	5.553	91
LIGURIA	1	4	9.107	78
LOMBARDIA	30	35	9.542	269
MARCHE	1	3	1.833	63
MOLISE	1	1	238	12
P.A. BOLZANO				0
P.A. TRENTO				0
PIEMONTE	8	14	2.708	72
PUGLIA	4	10	1.377	76
SARDEGNA	7	11	1.362	30
SICILIA	12	29	7.926	78
TOSCANA	7	12	1.194	81
UMBRIA	2	2	1.133	39
VALLE D'AOSTA				0
VENETO	11	16	5.065	120
<b>TOTALE</b>	<b>133</b>	<b>248</b>	<b>68.724</b>	<b>1303</b>

## Il progetto INNOVCare

INNOVCare (Innovative Patient-Centred Approach for Social Care Provision to Complex Conditions) è stato il primo progetto nel settore delle malattie rare co-finanziato dal programma EaSI (Occupazione e innovazione sociale) della Commissione europea. INNOVCare (<https://innovcare.eu/>), avviato a ottobre 2015 con una durata di 3 anni, si è rivolto alle sfide sociali affrontate dalle persone che vivono con condizioni complesse rare con la finalità di promuovere l'assistenza sanitaria e sociale integrata per le malattie rare. Il progetto, infatti, intendeva sostenere l'Unione Europea e gli Stati membri nell'attuazione di riforme strutturali, in linea con il Pilastro Europeo dei Diritti Sociali e con le raccomandazioni del gruppo di esperti della Commissione sulle malattie rare. In aprile EURORDIS ha co-organizzato il seminario congiunto INNOVCare e RD-Action "Creare un ambiente sostenibile per un'assistenza olistica e innovativa per le malattie rare e le condizioni complesse" (65 partecipanti provenienti da 22 Paesi). Il seminario si è incentrato su questioni chiave per promuovere l'assistenza integrata per le malattie rare, compreso il ruolo dei centri di competenza e delle reti di riferimento europee e il possibile impatto dei servizi di gestione dei casi. Il seminario ha fornito anche l'occasione ad EURORDIS per pubblicare una scheda informativa sull'assistenza integrata per le malattie rare, sviluppata nell'ambito del progetto INNOVCare, utilizzando i risultati del primo sondaggio a livello europeo sull'impatto sociale nella vita quotidiana delle malattie rare. Sulla scia di questa iniziativa nell'autunno 2018 EURORDIS ha organizzato a Bruxelles la "Conferenza sull'avanzamento dell'assistenza integrata e centrata sulla persona per le malattie rare e le condizioni complesse in tutta Europa". I risultati del progetto pilota INNOVCare sulla gestione dei casi e una serie di raccomandazioni sull'assistenza integrata per le MR sono stati comunicati alla conferenza, seguiti da discussioni ad alto livello con tutte le parti interessate. L'evento ha riunito 80 partecipanti provenienti da 18 Paesi europei ed è stato seguito online da oltre 280 persone. Il progetto pilota di gestione dei casi condotto e valutato nell'ambito del progetto INNOVCare ha portato a risultati importanti per far progredire l'assistenza integrata per le Malattie Rare facendo registrare: a) un aumento del livello di informazione dei beneficiari sulla malattia, i propri diritti e i servizi disponibili, nonché sulla propria capacità di gestire le cure; b) una riduzione dell'onere affrontato dai caregivers (rilevato attraverso il Zarit Caregiver Burden); c) un miglioramento nel coordinamento tra gli operatori.



# d. Lo stato di implementazione delle azioni previste dal Piano Nazionale 2013-2016

Romano Astolfo e Paola Bragagnolo

## 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. Il PNMR è stato recepito formalmente da 16 Regioni/Province Autonome 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 malattie rare, 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).

Figura 1. Il recepimento del PNMR 2013-2016 da parte delle Regioni/PPAA

Regione	Recepimento	Data recepimento
Abruzzo	SI	30-03-2017
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 <sup>1</sup>	
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. Bolzano	SI	06-10-2015 <sup>2</sup>
P.A. Trento	NO	
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

<sup>1</sup> Con Deliberazione di Giunta Regionale del 1 giugno 2017 è stata completamente riorganizzata la Rete regionale malattie rare anche in ottemperanza a quanto indicato nel PNMR 2013-2016.

<sup>2</sup> Successivamente integrata con la D.G.P. n. 1059 del 03-10-2017.



Figura 2. Gli indicatori di monitoraggio previsti dal PNMR 2013-2016: confronto 2015-2018

Area di intervento del PNMR	Criterio/Indicatore di monitoraggio	Valore dell'indicatore al 31.12.2015	Valore dell'indicatore al 31.12.2016	Valore dell'indicatore al 31.12.2017	Valore dell'indicatore al 31.12.2018
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>3</sup>	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni	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	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	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	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 aree regionali o di Provincia autonoma	Orpha code utilizzato in 6 Regioni/Province Autonome	Orpha code utilizzato in 7 Regioni/Province Autonome	Orpha code utilizzato in 8 Regioni/Province Autonome	Orpha code utilizzato in 9 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	DPCM approvato in data 12 gennaio 2017 + adeguamento Reti Regionali MR e Registri Regionali MR	DPCM approvato in data 12 gennaio 2017 + adeguamento Reti Regionali MR e Registri Regionali MR
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	DPCM approvato in data 12 gennaio 2017	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 15 organismi di partecipazione a livello regionale	Non prevista a livello nazionale. Rappresentanti associativi delle persone con malattia rara presenti in 15 organismi di partecipazione a livello regionale	Non prevista a livello nazionale. Rappresentanti associativi delle persone con malattia rara presenti in 17 organismi di partecipazione a livello regionale

<sup>3</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 le ERN ha stimolato ad un processo simile anche in altre regioni.



Area di intervento del PNMR	Criterio/Indicatore di monitoraggio	Valore dell'indicatore al 31.12.2015	Valore dell'indicatore al 31.12.2016	Valore dell'indicatore al 31.12.2017	Valore dell'indicatore al 31.12.2018
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 (24,8% del totale) (dato AIFA)	164 sperimentazioni cliniche sulle malattie rare (24,8% del totale) (dato AIFA)	144 sperimentazioni cliniche sulle malattie rare (25,5% del totale) (dato AIFA)	210 sperimentazioni cliniche sulle malattie rare (31,5% del totale) (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	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)	37 (parole chiave: malattia/e rara/e)	67 (parole chiave: malattia/e rara/e)
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	1 nazionale (TVMR) 17 dei Centri di Coordinamento regionali MR	1 nazionale (TVMR) 18 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	Informazione non disponibile	Informazione non disponibile
3.10 Farmaci	Numero dei farmaci orfani autorizzati in ambito europeo disponibili nel territorio nazionale	66 (su 87)	71 (su 91)	92 (su 99)	-
3.10 Farmaci	Numero dei farmaci introdotti nell'elenco allegato alla Legge n. 648/1996	27	27	28	31
3.11 Sostenibilità economica	Non previsto	-	-	-	-

Fermo restando il problema, già evidenziato nelle precedenti edizioni 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, va osservato come per ben 6 dei 16 criteri di monitoraggio previsti dal PNMR 2013-2016, ovvero oltre 1/3, non si sia ancora ad oggi in grado di avere informazioni disponibili con la completa copertura del territorio nazionale. È quindi lecito porsi dei dubbi sulla capacità di valutare adeguatamente gli esiti del PNMR con questo impianto. Dal punto di vista dello stato dell'arte al 31.12.2018 si osserva una sostanziale stabilità rispetto all'analoga fotografia realizzata nel 2017, anno che è stato caratterizzato da alcuni significativi passi in avanti legati principalmente 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 legi-

slativo 30 dicembre 1992, n. 502" pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 18 marzo 2017, che, fra le altre cose, ha innovato i nomenclatori dell'assistenza protesica (art. 17), disposto l'inserimento nei LEA dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie (art. 38 comma 2) e previsto l'aggiornamento dell'elenco delle malattie rare (art. 52 e allegato 7). In particolare, secondo il comma 4) dell'art. 64 del DPCM 12 gennaio 2017 le Regioni entro 180 giorni dall'entrata in vigore del decreto avrebbero dovuto provvedere a ridefinire le reti regionali per le malattie rare con l'individuazione dei relativi presidi e i registri regionali delle malattie rare adeguandoli al nuovo elenco delle malattie rare di cui all'Allegato 7 del DPCM. Questo è stato uno dei fronti di principale attività di Regioni/PPAA nel corso degli ultimi 2 anni: la Figura 3 riporta, per ciascuna, la data di adeguamento alle previsioni dell'art. 64 del DPCM sui nuovi LEA, avvenuta nel 2017 per tutte le regioni. La neces-



sità di adeguamento è stata colta da qualche territorio anche opportunità di ripensamento e momento di riorganizzazione della rete regionale malattie rare come avvenuto ad esempio nel caso della Regione Puglia che, con la D.G.R. 253 del 28/02/2017 ha riorganizzato la rete dei Centri di competenza.

Figura 3. Adeguamento da parte delle Regioni alle previsioni dell'art. 64 del DPCM 12 gennaio 2017

Regione	Adeguamento	Data adeguamento
Abruzzo	SI	22-12-2017
Basilicata	SI	25-09-2017
Calabria	SI	03-11-2017
Campania	SI	08-08-2017
Emilia-Romagna	SI	27-03-2017
Friuli Venezia-Giulia	SI	01-06-2017/22-09-2017
Lazio	SI	15-09-2017 <sup>4</sup>
Liguria	SI	11-09-2017
Lombardia	SI	30-06-2017/11-09-2017
Marche	SI	26-06-2017
Molise	SI	14-09-2017
P.A. Bolzano	SI	03-10-2017
P.A. Trento	SI	16-11-2017
Piemonte	SI	15-02-2017
Puglia	SI	28-02-2017/03-10-2017
Sardegna	SI	22-09-2017 <sup>5</sup>
Sicilia	SI	12-01-2017
Toscana	SI	13-09-2017
Umbria	SI	06-09-2017
Valle D'Aosta	SI	18-09-2017
Veneto	SI	25-09-2017

Un altro fronte di attività dell'ultimo biennio è sicuramente rappresentato dal processo di attuazione dei provvedimenti - Legge n. 167 del 19 agosto 2016 "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie me-

taboliche ereditarie" e Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016 "Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie" - relativi allo screening neonatale esteso delle malattie metaboliche ereditarie.

Come detto, in riferimento alle altre aree di intervento il quadro rimane sostanzialmente stabile rispetto all'anno scorso: indicazioni positive si possono trarre sia relativamente al tema dell'accessibilità al farmaco che all'area dell'informazione. In questo ultimo settore, si evidenzia l'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 CSR del 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=9), 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 definizione in termini valutativi degli indicatori relativi ad alcuni dei criteri di monitoraggio previsti), ma anche perché i criteri di monitoraggio non coprono l'intero insieme degli interventi di interesse per le persone con malattia rara: basti qui citare il tema dell'accessibilità dei farmaci (solo parzialmente toccato dal PNMR che fra gli obbiettivi si pone "la ri-

<sup>4</sup> Sono state apportate delle rettifiche con Decreto del Commissario ad Acta n. 63/2018.

<sup>5</sup> Ulteriori modifiche e integrazioni sono state apportate con la D.G.R. n° 329/2018.



duzione dei tempi d'attesa per la disponibilità e l'effettivo utilizzo dei farmaci destinati alla cura delle patologie rare" ma senza definire indicatori che ne misurino il grado di raggiungimento) e gli aspetti sociali e socio-assistenziali (che non sono stati contemplati nel PNMR 2013-2016). Si tratta solo di alcuni semplici esempi 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.

## 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>6</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>7</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. Il raggiungimento di tale obiettivo è stato 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 31.12.2018<sup>8</sup>. Le azioni sono presentate distintamente secondo le aree di obiettivo del PNMR<sup>9</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 que-

<sup>6</sup> Ai Centri di coordinamento regionale per le malattie rare è stata inviata una scheda di rilevazione per monitorare lo stato di attuazione al 31.12.2018 delle azioni di competenza previste dal PNMR 2013-2016 alla quale hanno risposto tutte le Regioni ad eccezione della Calabria per la quale non sono disponibili dati.

<sup>7</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>8</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>9</sup> L'area di intervento relativa alla ricerca (Par. 3.6 del PNMR 2013-2016) non è stata oggetto di analisi.



stione sia già stata realizzata o sia attualmente in corso di implementazione.

Per facilitare il confronto con la situazione “fotografata” nella precedente edizione di *MonitoRare* (aggiornata al 31.12.2017), le modifiche eventualmente intervenute a livello regionale sono evidenziate con un asterisco nel caso vi sia stato un avanzamento di livello. 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, ancorché vada altresì evidenziato che la data considerata – 31.12.2018 – è di due anni successiva al 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>10</sup>, negli anni si sono osservati dei progressivi avanzamenti nello stato di attuazione delle singole azioni previste dal PNMR: in particolare, praticamente 3/4 delle Regioni/PPAA hanno proceduto a definire degli accordi interregionali per realizzare “alleanze/coalizioni” per le malattie più rare e complesse dal punto di vista diagnostico e terapeutico e ad operare una valutazione periodica dei presidi/strutture sulla base di indicatori di attività e di risultato. Nel tempo si è osservata anche una maggiore attenzione allo sviluppo di programmi assistenziali in grado di garantire la transizione dall'età pediatrica all'età adulta (ancorché 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, aspetto che rimane ancora critico come evidenziato dal fatto che meno del 50% delle Regioni PPAA dichiara di avere già implementato soluzioni tecnologiche per supportare la condivisione dell'informazione clinica (es. telemedicina, teleconsulto) e per ridurre la mobilità dei pazienti. Di rilievo l'esperienza di Regione Veneto dove è stata sviluppata una specifica funzione di integrazione del sistema informativo grazie alla quale è possibile condividere l'in-

formazione sullo stesso paziente tra Centri pediatrici e dell'adulto per le prescrizioni e la gestione clinica complessiva<sup>11</sup>. I nuovi LEA si sono innestati nella rete pregressa, anche a livello interregionale: ad esempio, dal 15 settembre 2017 la cosiddetta “area vasta del nord-est”, consente alle persone con malattia rara residenti nelle P.A. di Trento, Bolzano e nella Regione Veneto di potersi rivolgere ai presidi della rete in tutto il territorio dell'area vasta, garantendo una copertura anche per tutte le malattie rare previste dall'allegato 7 del D.P.C.M. del 12 gennaio 2017. 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. La Regione Veneto ha individuato, tramite la D.G.R. 1694/2018, l'adozione di nuovi strumenti amministrativi come azione prioritaria per lo sviluppo della rete delle malattie rare.

Rispetto all'area di intervento “**Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio: Registro Nazionale Malattie Rare, Registri regionali, interregionali e flusso informativo**” (3.2), si può osservare come l'obiettivo di estendere la raccolta dei dati contenuti nel RRMR anche alle nuove patologie comprese nell'Allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017 sia praticamente ormai raggiunto in tutte le Regioni/PPAA. In ragione dell'ampliamento del numero di patologie comprese nei LEA, sono meno della metà (n=8) le Regioni/PPAA che hanno esteso la raccolta dei dati contenuti nel RRMR anche ad altre malattie non comprese nell'Allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017 anche al fine di poter meglio valutare la proposta di eventuale inclusione nell'elenco; un numero analogo di Regioni/PPAA ha proceduto al recepimento nel RRMR delle indicazioni del documento EUCERD “Core Recommendations on rare disease patient”. Per quanto riguarda l'area di intervento relativa alla “**Nomenclatura e codifica**” (3.3) delle malattie rare

<sup>10</sup> La numerazione fa riferimento al relativo paragrafo degli obiettivi del PNMR 2013-2016.

<sup>11</sup> Nel 2018 è stato pubblicato un articolo a partire dai dati del RRMR su questo tema (Mazzucato et al. The Epidemiology of Transition into Adulthood of Rare Diseases Patients: Results from a population based Registry. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15 (10))



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 nei RRMR che continua a diffondersi, grazie anche al contributo dell'area vasta che usa il sistema veneto come infrastruttura del RRMR: l'ultima Regione, in ordine di tempo, ad implementare l'utilizzo dei codici ORPHA nel RRMR (portando a 9 il totale) è stata la Sardegna nel corso del 2018, mentre Liguria e Toscana hanno avviato il relativo percorso. Molto meno diffuso, invece l'utilizzo dei codici ORPHA nei flussi informativi sanitari correnti che è attualmente limitato a sole 4 Regioni, con due nuovi ingressi – Puglia e Sardegna – nel corso del 2018. Nello stesso anno la Liguria ha avviato una fase di sperimentazione con la raccolta dei dati sulla cartella clinica informatizzata presso l'IRCCS Istituto Giannina Gaslini. Al riguardo si ricorda che il coordinamento malattie rare della Regione del Veneto è stato partner attivo dell'azione europea sulle malattie rare (RD-ACTION), in particolare nel work-package 5, finalizzato a promuovere e testare le modalità possibili di utilizzo dei codici ORPHA nei sistemi informativi sanitari. La Regione del Veneto, attraverso il Coordinamento regionale malattie rare, è coordinatrice del WP5 "Enhancements" del progetto europeo RDCODE (2019-2021) per l'implementazione dei codici ORPHA in 4 stati membri ([www.rdtype.eu](http://www.rdtype.eu)).

Per quanto riguarda l'area di intervento relativa al "**Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale**" (3.4), si conferma il progressivo avanzamento delle azioni previste a livello territoriale, anche se, il numero complessivo di PDTA approvati dalle Regioni/PPAA non è oggetto di particolari variazioni (vd. Sezione C) par. 3.4) e con evidenti diversità dei modelli di riferimento. Da segnalare, per la Liguria, l'avvio nel corso del 2018 di un tavolo di lavoro fra operatori sanitari rappresentanti delle strutture sanitarie e il gruppo di consultazione delle associazioni di malattia rara per la predisposizione di un modello di Piano di Assistenza Individuale per le malattie rare. Molto diffusi anche gli interventi per guidare ed orientare i medici verso il sospetto di malattia rara al fine di ridurre il ritardo diagnostico. Sono diffusi in più della metà delle Regioni/PPAA, anche gli accessi degli specialisti e pro-

fessionisti delle ASL di residenza ai Presidi della rete, anche di altre Regioni/PPAA, per aggiornare le competenze necessarie a seguire adeguatamente i propri pazienti. Da segnalare positivamente anche la maggiore attenzione verso gli interventi di sostegno/sollievo alle famiglie e/o ai caregiver che si prendono cura di persone con malattia rara ad elevata intensità assistenziale (come nel caso del supporto al Dynamo Camp da parte della Regione Toscana ma anche della Regione Umbria con la DGR n. 454/2017 "*Sperimentazione temporanea di interventi di assistenza indiretta per favorire la permanenza a domicilio di persone con gravissime patologie invalidanti associate a malattia rara*"), ancorché generalmente in programmi di intervento rivolti più genericamente alle persone con disabilità e/o non auto-sufficienti (a valere sul FNNA o da ultimo, anche sui fondi della L. n. 112/2016 che si auspica possano anche aiutare a colmare la scarsa diffusione di programmi di sollievo presso strutture di degenza competenti non ospedaliere per le persone con malattia rara presenti solo in 6 Regioni), o specifici solo per alcune patologie rare. Nel 2018 si sono attivati su questo fronte sia la Regione Abruzzo che la PA di Bolzano; più recentemente, nel 2019, anche la Regione Marche con la DGR n.475/2019 "*Riconoscimento e valorizzazione del lavoro di cura del familiare-caregiver che assiste minori in età pediatrica (0-14 anni) affetti da una malattia rara di cui all'Allegato I del D.M. 18 maggio 2001, n. 279 e che necessitano di ventilazione e/o nutrizione artificiale*". 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.

Per quanto attiene all'area di intervento "**Associazioni/Empowerment**" (3.5), come già visto nella Sezione C) par. 1.1 sono ormai 17 le Regioni/PPAA 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 questi territori è stato adottato il principio di rappresentanza per determinare la scelta delle or-





ganizzazioni dei pazienti da includere nei processi decisionali. Nel caso dell'Emilia Romagna è, invece, stata formalizzata la partecipazione delle associazioni dei pazienti nelle determinate di istituzione dei gruppi tecnici per le diverse malattie rare. Nelle altre Regioni la discussione è stata quantomeno avviata, eccezion fatta per il Molise dove la questione non è stata ancora affrontata, e dove, come nella Basilicata, non esiste un organismo di partecipazione a livello regionale sulle malattie rare o gruppo di indirizzo regionale sulle malattie rare.

Nell'area di intervento relativa alla **"Formazione"** (3.7) si registrano alcuni segnali positivi: innanzitutto si conferma l'inserimento del tema delle malattie rare nei contenuti della formazione ECM regionale da parte di 17 Regioni/PPPA, spesso attraverso l'organizzazione di corsi da parte direttamente del Centro di Coordinamento Regionale. Sono sostanzialmente sovrapponibili – con la sola eccezione dell'Abruzzo – i 16 ambiti territoriali che hanno previsto l'inserimento del tema delle malattie rare nei piani formativi delle Aziende sanitarie di ciascuna regione: due in più rispetto all'anno 2018 (Basilicata e Emilia Romagna). Un segnale dell'attenzione sul versante formativo è rap-

presentato dall'incremento nei corsi di formazione ECM dedicati alle malattie rare evidenziata nella Sezione C) par. 1.3. 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 che risulta applicato solo in 7 Regioni (compresa, dal 2018, la Puglia). Per quanto riguarda, invece, la formazione rivolta a pazienti, familiari e *caregiver*, cresce l'impegno delle reti di assistenza regionali o interregionali nella programmazione di azioni tendenti a fornire ai singoli pazienti, loro familiari e altre persone impegnate nell'assistenza conoscenze e competenze nella gestione della malattia. Nel 2018 anche Toscana e Valle d'Aosta si sono aggiunte alle Regioni/PPAA già operative su questo versante. Da segnalare anche l'attivazione del Lazio con riferimento alla formazione delle persone impegnate nell'assistenza alle persone con malattia rara attraverso specifici piani formativi elaborati e condotti sia dai centri di expertise, sia dai servizi territoriali.

Nell'area di intervento relativa alla **"Informazione"** (3.8), di cui si è già parlato diffusamente nella Sezione

C) par. 1.2 (alla quale si rimanda per gli approfondimenti del caso), sono 18 le Regioni che dichiarano l'esistenza di una help line istituzionale propriamente detta a livello regionale sulle malattie rare o comunque di un numero telefonico di riferimento a livello regionale. Da segnalare, nel corso del 2018, l'attività promossa dalla PA di Bolzano per la creazione di un sito web dedicato all'informazione sulle malattie rare a livello provinciale in collaborazione con le associazioni delle persone con malattia rara.

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 2017 le azioni previste dal PNMR sia per la prevenzione primaria, che per la prevenzione secondaria che per la diagnosi pre-natale, generalmente con il coinvolgimento del più generale SSR, soprattutto nell'ambito del percorso nascita, e non solo della rete regionale malattie rare. Da segnalare, inoltre, nel corso del 2018 l'attivazione in Lazio della promozione della comunicazione dell'esito, anche negativo, dei test di screening e dell'erogazione della consulenza genetica ai familiari delle persone affette per le MR genetiche (cluster a rischio) e l'avvio in Molise dell'accreditamento e certificazione delle strutture e dei laboratori di genetica che si occupano di diagnosi prenatale.

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 nel 2018 buona parte delle Regioni aveva dichiarato di aver già proceduto ad approvare o di avere in corso di approvazione misure atte a semplificare e omogeneizzare le modalità prescrittive, di approvvigionamento, erogazione e somministrazione dei trattamenti, in linea con le azioni già da tempo attivate su questo fronte. In alcuni casi alcune di queste misure sono state oggetto di revisione nel corso del 2018: è il caso della Toscana dove con la DGR n. 127/2018 si è proceduto alla semplificazione e omogeneizzazione delle modalità di somministrazione dei trattamenti farmacologici (il

provvedimento ha carattere generale e non è limitato alle persone con malattia rara); con la DGR n. 547/2018 si è agito sulla prescrizione, impiego ed erogazione off-label di farmaci a favore di persone con malattia rara e con la DGR n. 674/2018 per rendere disponibili ausili e protesi extra-LEA alle persone con malattia rara. Da segnalare, in particolare, l'esperienza avviata in Regione Lombardia con D.G.R. XI/1046 del 17.12.2018 "*Determinazioni in ordine alla gestione del servizio sociosanitario per l'esercizio 2019*" per il progetto sperimentale di somministrazione a domicilio di terapie farmacologiche ad alto costo a pazienti fragili (progetto SHC e Progetto Edaravone/SLA).

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): 5 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. Fra queste la Puglia che nel 2018 dichiara di essersi attivata anche sul fronte delle sperimentazioni gestionali ed amministrative tendenti a valutare la fattibilità di tariffe riguardanti prestazioni specifiche di telemedicina e teleconsulto.

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 lunghi dal completarsi: una diseguità sulla quale non si può non richiedere un supplemento di impegno a tutte le istituzioni, ai diversi livelli di governo, e che rende quantomai inderogabile l'avvio della nuova stagione di programmazione.



### 3.1 Rete

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
<b>a)</b> Accordi interregionali per realizzare "alleanze/coalizioni" per le malattie più rare e complesse dal punto di vista diagnostico e terapeutico	(4) Abruzzo <sup>12</sup> , Lombardia, Sardegna, Sicilia	(2) Campania, Emilia Romagna*	(1) Basilicata	(13) Friuli V.G., Lazio, Liguria, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia*, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
<b>b)</b> Accordi di cooperazione tra le Regioni e Province Autonome 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
<b>c)</b> Valutazione periodica dei presidi/strutture sulla base di indicatori di attività e di risultato	(1) Molise	(3) Liguria, Sardegna, Umbria	(1) Lazio	(15) Abruzzo, Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lombardia, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sicilia, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
<b>d)</b> Utilizzo di soluzioni tecnologiche per supportare la condivisione dell'informazione clinica (es. telemedicina, teleconsulto) e per ridurre la mobilità dei pazienti	(2) Molise, Umbria	(7) Abruzzo*, Basilicata, Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Toscana	(3) Friuli V.G., Puglia, Campania	(8) Emilia Romagna, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Sardegna, Sicilia, Valle d'Aosta, Veneto
<b>e)</b> 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, Lazio, Molise, P.A. Trento, Puglia, Sicilia, Umbria	(10) Emilia Romagna, Basilicata, Liguria, Friuli V.G., Lombardia, P.A. Bolzano, Piemonte, Sardegna, Toscana, Valle d'Aosta	(1) Veneto	(1) Marche
<b>f)</b> Sviluppo di programmi assistenziali in grado di garantire la transizione dall'età pediatrica all'età adulta	(2) Abruzzo, Molise	(3) Lombardia, Sardegna, Umbria	(5) Friuli V.G., Piemonte, Puglia, Sicilia, Toscana*	(10) Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Liguria, Lazio, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Valle d'Aosta, Veneto

<sup>12</sup> È stata definita una convenzione con l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù per le malattie metaboliche rare.

### 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		(6) Basilicata, Campania, Friuli V.G., Liguria, Marche, Molise		(14) Abruzzo*, Emilia Romagna, Lazio, Lombardia, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
b) 1) Estensione della raccolta dei dati contenuti nel RRMR anche ad altre malattie non comprese nell'Allegato A del DM 279/2001 <sup>13</sup>	(5) Abruzzo, Emilia Romagna, Lombardia, Molise, Sicilia	(4) Basilicata, Campania, Friuli V.G., Liguria		(11) Lazio, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
2) Estensione della raccolta dei dati contenuti nel RRMR alle nuove patologie comprese nell'Allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017				(20) Abruzzo, 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
3) Estensione della raccolta dei dati contenuti nel RRMR anche ad altre malattie non comprese nell'Allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017	(7) Emilia Romagna, Marche, Lazio, Lombardia, Molise, P.A. Trento, Sicilia	(5) Basilicata, Campania, Friuli V.G., Liguria, Puglia		(8) Abruzzo, P.A. Bolzano, Piemonte, Sardegna, Toscana, 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	(5) Marche, Sardegna, Umbria, Valle d'Aosta, Sicilia	(3) Campania, Liguria, Molise	(3) Basilicata*, Friuli V.G., Toscana*	(9) Abruzzo, Emilia Romagna, Lazio, Lombardia, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia*, 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	(3) Abruzzo, Molise, Sicilia	(6) Campania, Friuli V.G., Marche*, Lazio*, Piemonte, Valle d'Aosta	(2) Liguria*, Toscana*	(9) Basilicata, Emilia Romagna, Lombardia, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Puglia, Sardegna*, Umbria, Veneto
b) Utilizzo dell'Orpha code in flussi informativi sanitari correnti	(10) Abruzzo, Emilia Romagna, Lazio, Lombardia, P.A. Trento, Piemonte, Sicilia, Umbria, Valle d'Aosta	(6) Campania, Friuli V.G., Marche*, Molise, P.A. Bolzano, Toscana	(1) Liguria*	(4) Basilicata, Puglia*, Sardegna*, Veneto

<sup>13</sup> Fino alla data di approvazione del provvedimento di adeguamento ai nuovi LEA di cui al DPCM del 12 gennaio 2017.



### 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		(2) Molise, Sardegna	(3) Abruzzo, Campania, Sicilia	(15) Basilicata, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
b) Definizione dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) per le malattie rare		(2) Liguria, Molise	(3) Abruzzo, Campania, Sardegna*	(15) Basilicata, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, 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	(2) Lombardia, Umbria	(3) Campania, Molise, Sardegna	(3) Basilicata*, Friuli V.G., Lazio	(12) Abruzzo, Emilia Romagna, Liguria, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia*, Sicilia, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
d) Regolamentazione della somministrazione di terapie farmacologiche e non in ambito scolastico	(4) Lazio, P.A. Bolzano, Sardegna, Sicilia	(6) Abruzzo*, Campania, Friuli V.G. *, Marche, Molise, PA Trento	(1) Puglia	(9) Basilicata, Emilia Romagna, Liguria, Lombardia, Piemonte, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
e) Possibilità di brevi ricoveri di sollievo presso strutture di degenza competenti non ospedaliere per le persone con MR	(5) Abruzzo, P.A. Bolzano, Puglia, Sardegna, Sicilia	(6) Basilicata, Campania, Friuli V.G., Marche, Molise, Toscana	(3) Emilia Romagna, Lazio, Veneto	(6) Liguria, Lombardia, Piemonte, P.A. Trento, Umbria, 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	(1) Lazio	(3) Basilicata, Campania, Molise	(1) Sicilia	(15) Abruzzo*, Emilia Romagna, Friuli V.G., Liguria, Lombardia, Marche*, P.A. Bolzano*, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, 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	(1) Molise	(3) Basilicata, P.A. Bolzano, Umbria,		(17) Abruzzo, Calabria, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Sicilia, Valle d'Aosta, Veneto*



### 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/provinciale		(2) P.A. Bolzano, Valle d'Aosta	(1) Sicilia	(17) Abruzzo, Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Veneto
b) Inserimento del tema delle MR nei Piani Formativi delle Aziende sanitarie della regione/PA	(1) Abruzzo	(3) P.A. Bolzano, Sicilia, Valle d'Aosta		(16) Basilicata, Campania, Emilia Romagna*, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Veneto
c) Creazione di sistemi di valutazione dell'efficacia della formazione continua nel modificare le prassi assistenziali dei professionisti	(9) Abruzzo, Emilia Romagna, Lombardia, P.A. Trento, Sardegna, Sicilia, Umbria, Toscana, Valle d'Aosta	(4) Campania, Molise, P.A. Bolzano, Piemonte		(7) Basilicata, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Marche, Puglia*, Veneto

### 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	(2) Lombardia, Umbria	(2) Marche, Molise,	(2) Campania*, Sicilia	(14) Abruzzo, Basilicata, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, P.A. Bolzano, 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, Lombardia, Umbria, Valle d'Aosta	(2) Molise, P.A. Bolzano	(2) Basilicata, Campania	(12) Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio*, Liguria, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, 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		(3) Molise, Umbria, Valle d'Aosta	(1) Campania*	(16) Abruzzo, Basilicata, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche*, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Veneto
b) Esistenza di una help line istituzionali a livello regionale sulle malattie rare		(2) Marche, Valle d'Aosta		(18) Abruzzo, Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, 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) Marche	(1) Basilicata	(18) Abruzzo, 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)	(1) Abruzzo	(2) Basilicata, P.A. Bolzano*	(2) 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				(20) Abruzzo 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

### 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) Basilicata	(19) Abruzzo, 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) Promozione del consenso informato all'esecuzione dei test di screening				(20) Abruzzo, Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana <sup>14</sup> , Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
c) Promozione della comunicazione dell'esito, anche negativo, dei test di screening	(1) Molise,	(6) Campania, Emilia Romagna, Liguria, P.A. Bolzano, Puglia, Toscana*		(13) Abruzzo, Basilicata, Friuli V.G., Lazio*, Lombardia, Marche, P.A. Trento, Piemonte, 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) Molise			(19) Abruzzo, Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio*, Liguria, Lombardia, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, 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	(2) Abruzzo, Molise		(1) Emilia Romagna	(16) Basilicata, Campania, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Marche, P.A. Bolzano*, P.A. Trento, Piemonte, Puglia*, 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)	(1) Molise	(1) P.A. Bolzano	(2) Basilicata, Sardegna*	(15) Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, 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) Basilicata, Valle d'Aosta	(2) Puglia, Sicilia	(20) Abruzzo, Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia,

<sup>14</sup> Non é richiesto il consenso informato ma viene consegnato un depliant informativo tradotto in 6 lingue come disciplinato all'art.2 del DM 13 ottobre 2016 considerando che lo SNE in Toscana è reso obbligatorio per tutte le patologie di cui alla DGR 909/2018, in aggiunta a quelle del DM 16/10/2016.



### 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 <sup>15</sup> , Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
b) Effettuazione dell'esame morfologico prenatale in strutture specificamente accreditate e da professionisti in possesso di particolare qualificazione				(20) Abruzzo, 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
c) Accreditamento e certificazione delle strutture e dei laboratori di genetica che si occupano di diagnosi prenatale			(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

### 3.10 Farmaci<sup>16</sup>

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) Basilicata	(18) Abruzzo, 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) Sicilia	(1) Basilicata	(17) Abruzzo*, 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
c) Semplificazione e omogeneizzazione delle modalità di erogazione dei trattamenti farmacologici per le persone con MR		(1) Sicilia	(1) Basilicata	(17) Abruzzo*, 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) Sicilia	(1) Basilicata	(17) Abruzzo*, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Puglia, Piemonte, Sardegna, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto

<sup>15</sup> Con la DGR 1371/2018 è stato definito un nuovo protocollo gravidanza secondo il DPCM 12.01.2017: introduzione 2 test screening prenatale (test combinato e NIPT/DNA fetale) per accesso alla diagnosi prenatale secondo categorie di rischio specifico.

<sup>16</sup> Non sono disponibili informazioni per la Regione Umbria su questo punto.

### 3.1 I 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	(8) Abruzzo, Emilia Romagna, Molise, P.A. Bolzano, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria	(7) Basilicata, Campania, Lombardia, Liguria, Piemonte, Marche, Valle d'Aosta		(5) Friuli V.G., Lazio, P.A. Trento, Puglia, Veneto
b) Sperimentazioni gestionali ed amministrative tendenti a valutare la fattibilità di tariffe riguardanti prestazioni specifiche di telemedicina e teleconsulto	(7) Abruzzo, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Sardegna, Sicilia, Toscana	(11) Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Piemonte, Umbria, Valle d'Aosta		(2) Puglia*, Veneto





Conclusioni

# e. Conclusioni

**Annalisa Scopinaro**  
presidente UNIAMO F.I.M.R. APS

Anche l'edizione 2019 di 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 evidenzia, infatti, il consolidamento di alcuni "punti di forza" del nostro sistema di servizi per le malattie rare ma anche il persistere di alcuni "elementi di criticità". Se da un lato vanno positivamente registrati alcuni risultati raggiunti, per i quali UNIAMO F.I.M.R. APS e le associazioni affiliate si sono da sempre spese (come nel caso nei nuovi LEA, dello screening neo-natale delle malattie metaboliche ereditarie e di alcune immunodeficienze primitive, dell'accessibilità del farmaco, ...), dall'altro lato sono altrettanto evidenti le lacune a cominciare da un serio processo di valutazione del PNMR 2013-2016 che possa fungere da base per la **nuova stagione di programmazione di settore** che, fra le altre cose, dovrà finalmente portare anche alla costituzione del Comitato Nazionale già previsto dal PNMR 2013-2016.

Come già per le precedenti edizioni, è sicuramente difficile fare sintesi di un quadro così ampio e ricco di interessanti dettagli come quello evidenziato attraverso il rapporto MonitoRare ma lo sforzo di sintesi è necessario per 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 linea con i contenuti del recente documento pro-

grammatico elaborato a cura di EURORDIS e dei suoi membri "Accesso all'assistenza centrata sulla globalità della persona per non lasciare indietro nessuno - Un contributo per migliorare la vita delle persone con malattia rara e delle loro famiglie", UNIAMO e i suoi membri chiedono allo Stato e alle Regioni di garantire che le persone con malattia rara e i loro familiari non siano lasciati indietro, coerentemente con le disposizioni stabilite nei quadri normativi di riferimento a livello internazionale, europeo e nazionale.

*"La nostra ambizione è vedere le persone con una malattia rara e le loro famiglie integrate in una società che sia consapevole dei loro bisogni, che fornisca cure efficaci e tempestive, di alta qualità, centrate sulla persona e che riduca le difficoltà di accesso a tutti gli aspetti dell'integrazione sociale.*

*La nostra ambizione è vedere le persone con una malattia rara e le loro famiglie integrate in una società che non lasci indietro nessuno e che permetta loro di abbracciare pienamente i propri diritti umani fondamentali, su un piano di parità con gli altri cittadini."*<sup>1</sup>

In particolare, riteniamo che possano essere raggiunti miglioramenti importanti se:

- *l'assistenza e il sostegno sono organizzati secondo un approccio olistico, centrato sulla persona, multidisciplinare, continuo e partecipativo, considerando sia la persona che vive con una malattia rara sia i familiari che se ne prendono cura;*
- *i prestatori di servizi di assistenza in tutti i settori sono dotati di conoscenze, buone pratiche e strategie di co-*

<sup>1</sup> EURORDIS (a cura di) Documento programmatico "Accesso all'assistenza centrata sulla globalità della persona per non lasciare indietro nessuno", Maggio 2019.



ordinamento, che consentano loro di tenere conto delle specificità delle malattie rare;

- l'assistenza integrata a lungo termine è erogata in modo efficace e tempestivo, in coordinamento interno e tra i servizi sanitari, sociali e comunitari e le associazioni dei pazienti;
- vengono stabiliti meccanismi per coinvolgere in modo significativo le persone che vivono con una malattia rara e le associazioni che le rappresentano nella progettazione, attuazione e monitoraggio di politiche e servizi;
- le politiche sociali e per le disabilità tengono conto delle specificità delle patologie complesse e delle disabilità, come le malattie rare;
- le persone che vivono con una malattia rara e le loro famiglie sono informate e legittimate a conoscere e gestire la propria condizione<sup>2</sup>.

Per garantire che questi miglioramenti siano effettivamente raggiunti, è necessario implementare questo "decalogo" di raccomandazioni, per ciascuna delle quali abbiamo cercato di evidenziare la priorità a livello del nostro Paese:

1. Fare pieno uso degli strumenti dell'UE e delle Reti europee per attuare l'assistenza integrata e centrata sulla globalità della persona per le malattie rare.
  - a. armonizzare e valorizzare il ruolo dei Centri di riferimento/presidi italiani facenti parte delle ERNs con il lavoro realizzato a livello delle reti di assistenza nazionale e regionali, sia dedicate alle malattie rare che ai problemi socio-assistenziali di interesse generale. È necessario creare un sistema di *governance* regionale/nazionale delle filiere dei Centri di riferimento/presidi facenti parte delle ERNs per favorire le azioni e gli strumenti di interazione e integrazione, garantendo la piena operatività dell'Organismo di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo delle ERNs;
2. Creare a livello nazionale un contesto politico favorevole all'assistenza globale per le malattie rare
  - a. predisporre l'aggiornamento del Piano Nazionale Malattie Rare al cui interno collocare le varie linee di azione qui esplicitate;
3. Raccogliere e diffondere conoscenze e buone pratiche per garantire che i bisogni delle persone con malattia rara e dei loro carers siano adeguatamente affrontati dai servizi specializzati e convenzionali.
  - a. incentivare e innovare la formazione degli operatori sanitari sulle malattie rare e sulla complessità dell'assistenza;
  - b. promuovere nuove misure e modalità di finanziamento per la ricerca, anche in ambito sociale;
  - c. valorizzare le esperienze di presa in carico assistenziale interdisciplinare e coordinata esistenti;
4. Attuare meccanismi specifici che garantiscono la prestazione di assistenza integrata per le malattie rare.
  - a. promuovere lo sviluppo dei Percorsi Diagnostici Terapeutico Assistenziali e l'implementazione dei correlati PAI per garantire a tutte le persone che vivono con una malattia rara il diritto ad un'assistenza individuale centrata sulla persona, da ricevere all'interno di un approccio olistico multidisciplinare, coordinato tra tutti i prestatori di assistenza;
  - b. promuovere una maggiore collaborazione tra servizi sanitari, socio-sanitari e sociali che devono trovare nell'Unità Valutativa Multi-Dimensionale il luogo deputato a realizzare l'integrazione socio-sanitaria e la presa in carico integrata della PcMR, valorizzando l'apporto del Centro di riferimento per le malattie rare nella valutazione funzionale della persona;
5. Garantire un coinvolgimento significativo delle associazioni e dei rappresentanti delle persone con malattia rara nella progettazione e nell'attuazione di politiche e servizi.
  - a. favorire e regolare l'istituzionalizzazione della partecipazione del paziente, in termini di inclusione nei gruppi *governance*, monitoraggio e valutazione ai vari livelli di governo;
6. Attuare misure specifiche che garantiscano l'accesso delle persone con malattia rara e dei carers a servizi sociali adeguati e alla protezione sociale.
  - a. promuovere l'aggiornamento del personale sanitario e sociale rispetto alle tutele sociali per le PcMR, prevedendo specifici percorsi formativi. Analoga

<sup>2</sup> Ibidem

formazione dovrebbe essere rivolta anche alle PcMR e ai loro familiari al fine di rendere sempre più diffuse le conoscenze sui diritti esigibili.

**7. Garantire il riconoscimento e una adeguata tutela alle persone affette da una malattia rara.**

- a. promuovere l'autonomia e la vita indipendente delle persone con malattia rara attraverso lo sviluppo e il finanziamento di percorsi/progetti ad hoc;
- b. promuovere una maggiore omogeneità di valutazione delle malattie rare su tutto il territorio nazionale per evitare trattamenti differenziati su base locale;"

**8. Creare le condizioni necessarie affinché le persone con malattia rara e i loro carers abbiano accesso a un'occupazione adeguata e sostenibile.**

- a. promuovere l'inserimento lavorativo delle persone con malattia rara tenendo conto delle loro specificità e con particolare riguardo alle persone con disabilità intellettiva;

**9. Sviluppare meccanismi specifici che potenzino ruolo e capacità delle persone con malattia rara e dei carers, in collaborazione con le associazioni dei pazienti, sia nella fase progettuale che in quella di attuazione**

- a. promuovere e sviluppare processi di engagement ed empowerment della persona con malattia rara e dei carers, affinché diventino sempre più consapevoli dei percorsi di assistenza e cura, nonché dei principi e dei diritti esigibili che caratterizzano il SSN;
- b. redistribuire interventi di supporto psicologico e di 'sollievo' a favore delle persone con malattia rara e dei loro carers;

**10. Eliminare ogni tipo di discriminazione per garantire alle persone con malattia rara l'accesso a opportunità sociali, lavorative, formative e di svago su un piano di parità con gli altri cittadini.**

Questa tematica è omnicomprensiva di tutti gli interventi possibili a favore delle persone che vivono in questa realtà. Segnaliamo solo alcune delle urgenze:

- a. rendere pienamente effettivo il nuovo Nomenclatore Tariffario delle protesi e degli ausili, ap-

provato con il DPCM 12 gennaio 2017 sui nuovi LEA, che ha sostituito quello stabilito dal D.M. 332 del 27/8/1999, e garantirne il periodico aggiornamento per recepire tempestivamente l'evoluzione tecnologica, in grado a volte di essere anche meno costosa delle soluzioni precedenti;

- b. eliminare, fin dalla progettazione, le barriere alla piena accessibilità, dando seguito alla figura del Disability Manager come previsto fin dal primo Programma di azione biennale per la promozione dei diritti e l'integrazione delle persone con disabilità (approvato nel 2013<sup>3</sup>);

- c. garantire alle persone con disabilità mentale l'adeguato supporto scolastico e il tutoraggio lavorativo e per il durante e dopo di noi.

Per raggiungere tali obiettivi è necessario che il nuovo PNMR sia adeguatamente dotato di **finanziamenti dedicati**, con particolare attenzione allo **sviluppo delle figure professionali** e delle **competenze sulle nuove tecnologie e sulle infrastrutture** necessarie a realizzare una sanità pubblica al passo con i tempi.

Allo stesso tempo è inderogabile portare l'azione di governo a coordinare e integrare le diverse funzioni amministrative che sono chiamate a rispondere ai bisogni complessivi della PcMR superando l'attuale separazione tra azioni sanitarie, sociali, lavorative, previdenziali, eccetera. Di qui l'assoluta necessità di **includere nella programmazione anche gli aspetti di natura sociale e socio-sanitaria per favorire una presa in carico a 360° della PcMR e garantirne l'effettiva inclusione sociale.**

UNIAMO F.I.M.R. APS intende 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 anche questa edizione di MonitoRare possa aiutare a proseguire 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 soggetti che a vario titolo si impegnano per favorire una diagnosi tempestiva e una migliore qualità di vita delle PcMR e dei loro familiari.

<sup>3</sup> Della figura del disability manager si era parlato per la prima volta in un documento ufficiale nel 2009 nel "Libro bianco su accessibilità e mobilità urbana - Linee guida per gli enti locali" a cura del tavolo tecnico istituito tra Comune di Parma e Ministero del Lavoro, della salute e delle Politiche Sociali.



## bibliografia

- AIFA** - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, "L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2017" Roma, 2018
- AIFA** - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, "L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2016" Roma, 2017
- 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**, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 17° Rapporto Nazionale - 2018"
- AIFA**, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 16° Rapporto Nazionale - 2017"
- AIFA**, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 15° 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"
- 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
- 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.
- 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
- 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
- Corte dei Conti Europea**, Relazione speciale n.7, "Le azioni intraprese dall'UE in materia di assistenza sanitaria transfrontaliera sono molto ambiziose, ma devono essere gestite meglio", 2019
- CREA Sanità**, "Laboratorio Malattie Rare: epidemiologia e utilizzazione dei servizi sanitari nel contesto delle malattie rare", 2015
- 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
- EURORDIS**, "European Network of Rare Diseases Help Lines -Caller Profile Analysis 2011"
- EURORDIS**, "European Network of Rare Diseases Help Lines -Caller Profile Analysis 2012"
- EURORDIS** (a cura di) Documento programmatico "Accesso all'assistenza centrata sulla globalità della persona per non lasciare indietro nessuno", Maggio 2019
- 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
- Hedley, V. et. al** '2018 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe' July 2018
- 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**, *Prima relazione sullo stato di attuazione della legge 22 giugno 2016, n. 112 "Disposizioni in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare."* Anno 2016- 2017
- 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
- Osservatorio Farmaci Orfani**, "I Rapporto Annuale OS-SFOR – Impatto e Governance delle malattie rare e dei farmaci orfani", Novembre 2017
- Osservatorio Farmaci Orfani**, "I Rapporto Annuale OS-SFOR – Valutazione e accesso al mercato: l'evoluzione nel campo delle malattie rare", Novembre 2018
- Osservatorio Malattie Rare**, *Malattie rare. Guida alle nuove esenzioni. L'aggiornamento dei LEA e l'entrata in vigore del DPCM 12 gennaio 2017, 2017*
- Programmazione triennale degli IRCCS 2014-2016** – Linee di ricerca
- 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, 2018
- SIMMESN**, Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia, 2017
- 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
- Taruscio D., Kodra Y., Amicosante A.M.V., Bacco G., Battilomo S., Burlina A., Conti S., La Marca G., Minelli G., Leonardi A., Salvatore F., Segato A., Vaccarotto M., Del Favero A.** "Screening neonatale esteso nelle Regioni: monitoraggio dell'attuazione del DM 13 ottobre 2016. Stato dell'arte al 30 giugno 2017" 2018, (Rapporti ISTISAN 18/811)
- 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**, "Guida al supporto psicologico e informativo per l'orientamento nella rete delle malattie rare", 2017
- 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
- UNIAMO F.I.M.R. onlus**, "MonitoRare. Terzo rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia", 2017
- UNIAMO F.I.M.R. onlus**, "MonitoRare. Quarto rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia", 2018
- UNIAMO F.I.M.R. onlus**, "Guida al supporto psicologico e informativo per l'orientamento nella rete delle malattie rare", 2017





## elenco degli acronimi e delle sigle utilizzati

<b>Agenas</b>	Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali	<b>IC</b>	Ipotiroidismo congenito
<b>AIC</b>	Autorizzazione all'immissione in commercio	<b>JA</b>	Joint Action
<b>AIFA</b>	Agenzia Italiana del Farmaco	<b>IMI</b>	Innovative Medicines Initiative
<b>AO</b>	Azienda Ospedaliera	<b>INPS</b>	Istituto Nazionale Previdenza Sociale
<b>ASL</b>	Azienda Sanitaria Locale	<b>ISS</b>	Istituto Superiore di Sanità
<b>BBMRI</b>	Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure	<b>IRCCS</b>	Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
<b>CARD</b>	Confederazione Associazioni Regionali di Distretto	<b>LEA</b>	Livelli Essenziali di Assistenza
<b>CCM</b>	Centro nazionale per il Controllo delle Malattie	<b>MEF</b>	Ministero dell'Economia e delle Finanze
<b>CdC</b>	Centro di competenza	<b>MMG</b>	Medico di Medicina Generale
<b>CEQ</b>	Controllo Esterno di Qualità	<b>MOCA</b>	Mechanism of Coordinated Access to Orphan Drugs
<b>CEGRD</b>	Commission Expert Group on Rare Diseases	<b>MR</b>	Malattie Rare
<b>CHMP</b>	Committee for Medicinal Products for Human use	<b>MRND</b>	Malattie rare non diagnosticate
<b>CIPE</b>	Comitato interministeriale per la programmazione economica	<b>NGS</b>	Next Generation Sequencing
<b>CoE</b>	Center of expertise	<b>NIH</b>	National Institutes of Health
<b>COMP</b>	Committee for Orphan Medicinal Products	<b>NORD</b>	National Organization for Rare Disorders
<b>CRISP</b>	Centro di Ricerca Interuniversitario per i Servizi di Pubblica Utilità	<b>OMAR</b>	Osservatorio Malattie Rare
<b>CSR</b>	Conferenza Stato - Regioni e Province Autonome	<b>OMP</b>	Orphan Medicinal Product
<b>CSS</b>	Consiglio Superiore di Sanità	<b>OMS</b>	Organizzazione Mondiale della Sanità
<b>CU</b>	Conferenza Unificata Stato - Regioni e Province Autonome, Enti Locali	<b>OSSFOR</b>	Osservatorio Farmaci Orfani
<b>DDD</b>	Defined Daily Dose	<b>PBL</b>	Problem Based Learning
<b>DM</b>	Decreto Ministeriale	<b>PcD</b>	Persone con Disabilità
<b>DPCM</b>	Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri	<b>PcMR</b>	Persona con Malattia Rara
<b>EBB</b>	EuroBioBank Network	<b>PDTA</b>	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
<b>ECM</b>	Educazione Continua in Medicina	<b>PIN</b>	Personal Identification Number
<b>EJP</b>	European Joint Programme	<b>PLS</b>	Pediatra di Libera Scelta
<b>ELSI</b>	Ethical Legal Societal Issues	<b>PNMR</b>	Piano Nazionale Malattie Rare
<b>EMA</b>	European Medicines Agency	<b>PSN</b>	Piano Sanitario Nazionale
<b>ERN</b>	European Reference Network	<b>ReLMaR</b>	Registro Lombardo Malattie Rare
<b>ePAG</b>	European Patient Advocacy Group	<b>RGS</b>	Ragioneria Generale dello Stato
<b>EUCERD</b>	European Union Committee of Experts on Rare Diseases	<b>RNMR</b>	Registro Nazionale Malattie Rare
<b>EUROPLAN</b>	European Project for Rare Disease Plans Development	<b>RRMR</b>	Registro Regionale Malattie Rare
<b>EURORDIS</b>	European Rare Diseases Organisation	<b>RNTR</b>	Rete Nazionale Tumori Rari
<b>EXP</b>	Screening esteso alle malattie metaboliche ereditaria	<b>SDO</b>	Schede di Dimissione Ospedaliera
<b>FAD</b>	Formazione a distanza	<b>SIGU</b>	Società Italiana di Genetica Umana
<b>FAVO</b>	Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia	<b>SIMG</b>	Società Italiana di Medicina Generale
<b>FC</b>	Fibrosi Cistica	<b>SIMGePeD</b>	Società Italiana Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità
<b>FIMMG</b>	Federazione Italiana Medici di Medicina Generale	<b>SIMMESN</b>	Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale
<b>FIMP</b>	Federazione Italiana Medici di Medicina Pediatri	<b>SIP</b>	Società Italiana di Pediatria
<b>FIMR</b>	Federazione Italiana Malattie Rare	<b>SIRP</b>	Società Italiana di Ricerca Pediatrica
<b>HCP</b>	Health Care Provider	<b>SNE</b>	Screening Neonatale Esteso
<b>HPA</b>	Iperfenilalaninemia	<b>SSN</b>	Servizio Sanitario Nazionale
		<b>SSR</b>	Servizio Sanitario Regionale
		<b>SSRD</b>	Season School Rare Disease
		<b>TNGB</b>	Telethon Network of Genetic Biobanks
		<b>TVMR</b>	Telefono Verde Malattie Rare
		<b>UDNI</b>	Undiagnosed Diseases Network International
		<b>UE</b>	Unione Europea
		<b>UO</b>	Unità operative
		<b>WES</b>	Whole Exome Sequencing
		<b>WMA</b>	World Medical Association
		<b>VHP</b>	Voluntary Harmonization Procedure

## ringraziamenti

*Documento elaborato da Sinodè per UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare APS*

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
- BBMRI - Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure
- Centro Nazionale Malattie Rare – Istituto Superiore di Sanità
- Centri di Coordinamento Regionale/Interregionali Malattie Rare
- EURORDIS
- Fondazione Telethon
- Istituto Nazionale Previdenza Sociale – INPS
- Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca
- Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità
- Orphanet Italia
- Presidenza del Consiglio dei Ministri
- Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale
- Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare
- Telethon Network of Genetic Biobanks



## associazioni affiliate ad Uniamo

■ ABC - ASS. Bambini Cri Du Chat ■ ACAR - Ass. Conto alla Rovescia ■ ACMRC - Ass. Cardiomiopatie e Malattie Rare Connesse  
 ■ ACMT - Ass. Naz. per la Neuropatia di Charcot Marie Tooth ■ ACONDROPLASIA INSIEME - Acondroplasia Insieme per Crescere Onlus  
 ■ AEL - Ass. Emofili del Lazio ■ AFADOC - Ass. Famiglie di Soggetti don Deficit dell'Ormone della Crescita ed Altre Patologie  
 ■ AFSW - Ass. Famiglie Sindrome di Williams Onlus ■ AICI - Ass. It. Cistite Interstiziale ■ AIDEL 22 - Ass. It. Delezione del Cromosoma 22  
 ■ AIF - Ass. It. Favismo - Deficit G6PD ■ AIFP - Ass. It. Febbri Periodiche ■ AILE - Ass. It. Linfoistiocitosi Emofagocitica Mario Ricciardi's Brothers Progetto Hih  
 ■ ALLIP - Ass. It. Lipodistrofie ■ AILU - Ass. It. Leucodistrofie Unite e Malattie Rare ■ AL-MAKU - Ass. It. Malati di Alcaptonuria ■ AIMAR - Ass. It. per le Malformazioni Anorettali ■ AIMEN I E 2 - Ass. It. per gli Studi e le Ricerche sulle Neoplasie Endocrine Multiple di Ntipo I E 2 ■ AIMNR - PUGLIA - Ass. It. Malattie Neurologiche Rare-Puglia ■ AIMW - Ass. It. Mowat Wilson Onlus ■ AINP - Ass. It. Niemann Pick ■ AINPU - Ass. It. Neuropatia del Pudendo ■ AIP - Ass. Immunodeficienze Primitive Onlus ■ AIPI - Ass. Ipertensione Polmonare Italiana Onlus ■ AIPIT - Ass. It. Porpora Immune Trombocitopenica Onlus ■ AISAC - Ass. per l'informazione e lo studio dell'Acondroplasia ■ AISED - Ass. It. Sindrome di Ehlers-Danlos Onlus ■ AISMAC - Ass. Ita. Siringomielia e Arnold Chiari ■ AISME - Ass. It. Studio Malformazioni ed Epilessia - Onlus ■ AISMME - Ass. It. Studio Malattie Metaboliche Ereditarie Onlus ■ AISNAF - Ass. It. Sindromi Neurodegenerative da Accumulo di Ferro ■ AISP - Ass. It. Sindrome di Poland ■ AISPH - Ass. It. Sindrome di Pitt-Hopkins - Insieme Di Più ■ AISPHEM - Ass. It. Sindrome di Phelan - Mcdermid ■ AISS - Ass. It. Sindrome di Shwachman ■ AIVIPS - Ass. It. Vivere la Paraparesi Spastica Onlus ■ ALFA I AT - Ass. Nazionale Alfa I-At Onlus ■ AMA FUORI DAL BUIO - Ama Fuori dal Buio Ass. Malati Autoimmuni ■ AMAF - Ass. Malattie Autoimmuni del Fegato Monza Onlus ■ AMAHHD - Ass. Maladi di Hailey Hailey Disease ■ AMEI - Ass. per le Malattie Epatiche Infantili ■ AMICI DELLA PORFIRIA - Ass. Amici della Porfiria "San Pio Da Pietralcina" Onlus ■ AMMEC - Ass. Malattie Metaboliche Congenite Onlus ■ AMORHI - Ass. It. Morbo di Hirschsprung ■ AMOUR - Ass. Malati Orfani Uniti nel Rispetto Onlus ■ AMRI - Ass. per le Mal. Reum. Infantili ■ ANAT - Ass. Nazionale Atassia Telangectasia "Davide De Marini" Onlus ■ ANDP - Un Filo Per La Vita - Ass. Nutrizione Artificiale Domiciliare - Insufficienza Intestinale Cronica Benigna ■ ANF - Ass. Neuro Fibromatosi Onlus ■ ANGELI NOONAN - Ass. It. Sindrome di Noonan Onlus ■ APMMC - Ass. Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite ■ APW ITALIA - Associazione Persone Williams ITALIA Onlus ■ ARCOIRIS - Ass. Arcoiris Onlus - Diamo Colore alla Speranza ■ ARIS - Ass. Retinopatici ed Ipovedenti Siciliani ■ ASAMSI - Ass. per lo Studio delle Atrofie Muscolari Spinali Infantili ■ ASM 17 ITALIA - Ass. Smith Magenis Italia Onlus ■ ASMARA - Ass. Malattia Rara Sclerodermia e altre Malattie Rare "Elisabetta Giuffre" ■ ASROO - Ass. Scientifica Retinoblastoma ed Oncologia Oculare ■ ASSI GULLIVER ■ ASSIEME - Ass. per il Sostegno e l'Integrazione degli Emofili in Età Evolutiva ed Adulta ■ AST - Ass. Sclerosi Tuberosa ATDL - Ass. Talassemici Drepamocitici Lombardi ■ ATISB - Ass. Toscana Idrocefalo e Spina Bifida ■ CBLC - Ass. It. Acidemia Metilmalonica con Omocistinuria ■ CDLS - Ass. Naz. di Volontariato Cornelia De Lange ■ CIDP ITALIA - Ass. It. dei Pazienti di Polineuropatia Cronica Infiammatoria Demyelinizzante ■ COL6 - Ass. Collagene VI Italia Onlus ■ COSTELLO.CFC - Ass. It. Sindrome di Costello e Cardiofaciocardia Onlus ■ DBA ITALIA - Gruppo di Sostegno Dba Italia Onlus ■ DEBRA - Debra Italia Onlus ■ DORITA - Ass. Donare Ricevere Tanto ■ ESEO ITALIA - Ass. It. Famiglie Contro L'esofagite Eosinofila ■ FED. PWS - Fed. It. fra le Associazioni per l'aiuto ai Soggetti con Sindrome di Prader Willi ed alle loro Famiglie Onlus ■ FEDEMO - Fed. delle Associazioni Emofili Onlus ■ FIORI DI VERNAL ONLUS ■ FIRI - Fed. It. Retina e Ipovisione Onlus ■ FOND. LEONARDO GIAMBRONE - Fondazione It. "Leonardo Giambrone" per la Guarigione dalla Talassemia ■ FOP ITALIA - Ass. Italia Fibrodisplasia Ossificante Progressiva ■ GOCCE DI VITA - Ass. Gocce di Vita per la Talassemia Onlus ■ HHT - Ass. Fondazione It. HHT Onilde Carini ■ HHT - Ass. It. Teleangectasia Emorragica Ereditaria ■ I COLORI DEL VENTO - Ass. i Colori del Vento Onlus ■ IAGSA - International Aicardi Goutières Syndrome Association Onlus ■ IL VIAGGIO DI CARMINE - Ass. Il Viaggio di Carmine ■ ILA - Ass. It. Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili Onlus ■ IPASSI - Incontinentia Pigmenti Associazione Italiana Onlus ■ IRIS - Ass. Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche ■ KOOL KIDS ITALIA - Kool Kids Kansl I Italia Onlus ■ LIRH - Fond. Lega Italiana Ricerca Huntington e Malattie Correlate Onlus ■ LIRH TOSCANA - Lega Italiana Ricerca Huntington e Malattie Correlate Toscana ■ LNF2 - Lega Per La Neurofibromatosi 2 Onlus ■ LYME ITALIA - Ass. Lyme Italia e Coinfezioni ■ MIA - Miotonici in Associazione Onlus ■ MITOCON - Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali ■ NAEVUS ITALIA ■ NON SOLO 15 - Non Solo 15 Onlus ■ P63EEC - Ass. P63EEC ■ PANDAS ITALIANA - Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder ■ PIU UNICI CHE RARI - Ass. It. Sindrome di Alexander Più Unici Che Rari Onlus ■ PKS KIDS ITALIA - Ass. It. Sindrome di Pallister Killian Onlus ■ PRADER WILLI PUGLIA - Ass. "Francesco Pio" per l'aiuto ai Soggetti con Sindrome di Prader Willi ed alle loro Famiglie - Sezione Puglia ■ PROGETTO GRAZIA - Progetto Grazia - Ass. It. Onlus per la Ricerca sulla Leucodistrofia di Krabbe ■ PTEN - Ass. It. per la Lotta alle PHTS ■ PWS - Ass. per l'aiuto a Persone con Sindrome di Prader Willi e Famiglie Emilia Romagna Onlus ■ RARI MA SPECIALI - Rari Ma Speciali Onlus ■ RESPIRANDO - Ass. Respirando ■ RMR - Ass. Rete Malattie Rare Onlus ■ SINDROME DI NOONAN - Ass. Naz. Sindrome di Noonan e Rasopatie Onlus ■ THE COSMIC TREE - Ass. The Cosmic Tree ■ UNIPHILAN - Uniphelan Onlus - L'abbraccio di Uma ■ UNITI - Unione It. Ittiosi ■ VITE DA COLORARE - Vite da Colorare - Ass. Jonica Malattie Rare e Neurologiche Gravi - A.P.S. - Onlus ■ VIVA ALE - Fondazione Alessandra Bisceglia W Ale Onlus ■ VOA VOA - Voa Voa! Onlus - Amici di Sofia ■ X FRAGILE - Ass. It. Sindrome X Fragile Onlus ■ XLPDR - XLPDR International Association Onlus



## FEDERCHIMICA ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo  
delle biotecnologie

“A 36 anni dall’emanazione negli Stati Uniti dell’Orphan Drug Act, che ha in qualche modo dato il via alle prime ricerche industriali nel campo della ricerca di farmaci per il trattamento delle Malattie Rare, sono stati raggiunti straordinari risultati nello sviluppo e nella messa a disposizione di nuove terapie, ma anche di strumenti diagnostici e di sensibilizzazione.

L’industria biotecnologica è quotidianamente al fianco degli operatori sanitari e dei pazienti nella cura e nel trattamento delle Malattie Rare.

L’impegno dell’industria biotecnologica si focalizza principalmente in due ambiti: da una parte, la continua ricerca e sviluppo di nuove soluzioni terapeutiche per le tante patologie che rimangono ancora oggi senza un trattamento specifico ed efficace; dall’altra la diffusione delle conoscenze in un ambito estremamente eterogeneo, caratterizzato da piccoli numeri, da difficoltà nella diagnosi, da complessi percorsi di trattamento.

Si stima che le Malattie Rare siano circa 6.000 a fronte delle quali vi sono farmaci approvati per il trattamento farmacologico di circa 200 malattie rare. Quindi solo il 3% delle Malattie Rare ha ad oggi un trattamento specifico ed efficace. C’è ancora molto lavoro da fare.

Assobiotec, che rappresenta la maggior parte di imprese bio-farmaceutiche italiane e multinazionali attive in Italia nello studio e nella commercializzazione di circa il 50% dei farmaci orfani indicati per una condizione clinica rara, 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), ha voluto confermare, per il quinto anno, il proprio supporto a UNIAMO nel progetto MonitoRare, convinta che questo strumento possa rappresentare un importante punto di riferimento per tutti gli stakeholder del settore”.

**UNIAMO**

FEDERAZIONE ITALIANA  
MALATTIE RARE  
ONLUS  
Rare Diseases Italy

Via Nomentana, 133  
00161 Roma  
Tel. +39 06 4404773  
[www.uniamo.org](http://www.uniamo.org)  
[segreteria@uniamo.org](mailto:segreteria@uniamo.org)