



MonitoRare

VI Rapporto sulla condizione delle persone con Malattia Rara in Italia

Con il patrocinio di

Ministero della Salute



Sommario

Prefazione	p. 5	
Introduzione	p. 8	
Executive summary	p.10	
A. Le malattie rare: una sfida di sistema	p. 16	
1. Il nodo delle risorse a sostegno delle persone con malattia rara: dal finanziamento del sistema sanitario nazionale ai fondi sociali e socio-sanitari		
2. Il quadro normativo italiano nel contesto europeo		
2.1 Il quadro normativo europeo		
2.1.1 L'attività di EURORDIS nel 2019		
2.2 La rete nazionale italiana per le malattie rare		
2.2.1 L'attività di UNIAMO nel 2019		
3. Le persone con malattia rara in Italia		
3.1 Il Registro Nazionale e i Registri Regionali delle Malattie Rare		
3.2 Le persone con malattia rara in Italia: un tentativo di stima		
3.2.1 La composizione per età		
3.2.2 L'incidenza: una prima approssimazione		
3.2.3 La composizione per gruppi di patologie		
4. La metodologia di lavoro del sesto rapporto		
B. La situazione italiana nel contesto europeo	p. 60	
C. Il panorama italiano	p. 75	
1. Responsabilità Sociale		
1.1 Associazioni		
1.2 Informazione		
1.3 Formazione		
2. Ricerca		
2.1 Ricerca e sperimentazioni cliniche		
2.2 Registri di ricerca, registri di pazienti		
2.3 Bio-banche di ricerca		
3. Assistenza		
3.1 Rete per le malattie rare e centri di competenza		
3.2 Prevenzione: screening e laboratori di genetica		
3.3 Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale		
3.4 Farmaci		
3.5 Servizi socio-sanitari, sociali, scolastici e del lavoro		
D. Lo stato di implementazione delle azioni previste dal Piano Nazionale 2013-2016	p. 180	
1. Il livello nazionale		
2. Il livello regionale		
E. L'impatto del COVID-19 sulle persone con malattia rara	p. 200	
F. Conclusioni	p. 209	
Bibliografia	p. 215	
Elenco degli acronimi e delle sigle utilizzati	p. 220	
Ringraziamenti	p. 223	
Associazioni affiliate ad UNIAMO	p. 225	

Prefazione

Terkel Andersen di Eurordis

A tutti noi piace avere il controllo. Sia come individui che come aziende, organizzazioni e società. Preferiamo vedere gli sviluppi futuri lineari o se non è possibile, almeno ciclici con un alto grado di prevedibilità. Il Covid 19 è stato un campanello d'allarme per tutti noi che ci ricorda la breve memoria dell'uomo, la nostra vulnerabilità e i nostri punti ciechi. Mentre l'epidemia si diffonde in tutto il mondo e nei paesi con sistemi sanitari poveri o quasi inesistenti, vediamo le conseguenze di crescenti disuguaglianze, crescenti squilibri, profonde divisioni sociali e cattiva governance.

L'epidemia ha portato ansia e distanziamento sociale nella vita di ogni individuo su questo pianeta. Ma allo stesso tempo crea la necessità di riunirci per mobilitare le nostre capacità e sforzi per frenare e ridurre l'impatto di questo flagello.

La comunità delle malattie rare subisce le conseguenze dell'epidemia tanto quanto qualsiasi altro gruppo vulnerabile.

Un sondaggio del RareBarometer di Eurordis tra i pazienti con malattie rare ha mostrato che 9 su 10 persone con malattia rara in Europa hanno avuto un'interruzione delle loro cure a causa dell'impatto del COVID-19; 6 su 10 hanno percepito tali interruzioni come potenzialmente dannose per la loro salute.

Le persone con malattie polmonari, malattie neuromuscolari o immunodeficienze, solo per citarne alcuni, hanno tutti i motivi per sentirsi personalmente a rischio.

È stata espressa preoccupazione per il fatto che i complessi requisiti dell'assistenza di molte persone con malattie rare non potevano essere soddisfatti in uno scenario di pericolosa sospensione dei sistemi di assistenza sanitaria e sociale.

Siamo tutti consapevoli degli episodi di diffusione di infezioni che si verificano in alcuni istituti per persone con disabilità.

Stiamo iniziando a capire l'impatto psicologico delle misure di confinamento sulle persone che dipendono più di chiunque altro dai contatti sociali per la loro qualità di vita.

Molte persone affette da malattia rara hanno dovuto affrontare lunghe pause nella riabilitazione e ritardi nella diagnostica e negli interventi necessari.

Non ultimo molte sperimentazioni cliniche su nuove terapie promettenti sono state rallentate o sospese, il che inevitabilmente porterà a posticipare la loro disponibilità ai pazienti.

E, naturalmente, siamo tutti preoccupati che il costo economico di COVID-19 potrebbe essere così significativo che i sistemi sanitari già in difficoltà saranno

ulteriormente messi a dura prova in futuro.

Tuttavia, da questa epidemia si possono trarre insegnamenti che stimoleranno sviluppi positivi: la maggior parte di noi concorda sul fatto che l'epidemia ha mostrato la necessità di una maggiore cooperazione europea e internazionale sulle minacce sanitarie, non di una minore. Se non ci prepariamo, ci prepariamo al fallimento e dobbiamo prepararci insieme oltre qualsiasi confine.

Probabilmente si è capito che i nostri sistemi sanitari devono essere più solidi e resilienti. Dobbiamo disporre di migliori sistemi di sorveglianza e monitoraggio con un flusso continuo e fluido di informazioni e dati standardizzati e dobbiamo creare meccanismi per un coordinamento senza soluzione di continuità, azioni transnazionali e condivisione delle risorse. Stiamo già assistendo ad un risveglio dell'interesse per la scienza e al riconoscimento dell'importanza della tecnologia genetica e dell'innovazione come condizione preliminare per uno sviluppo più rapido degli strumenti diagnostici e di cura. Anche la società pubblica inizia a comprendere alcuni degli elementi dello sviluppo di medicinali, degli affari regolatori e delle sperimentazioni cliniche che necessitano di modalità per facilitare e accelerare il loro sviluppo tanto quanto accelerare l'accesso a tali nuove terapie.

Assistiamo a numerose manifestazioni di maggiore e meritato rispetto per gli scienziati, gli operatori sanitari e le persone in prima linea nelle funzioni di assistenza sociale.

A livello politico sta diventando ancora più chiaro che società sane ed economie sane dipendono da cittadini sani e che si tratta di una questione di valore aggiunto per la comunità. In sostanza si tratta di passare da un approccio che consiste solo nel rispondere a nuove sfide a quello di essere preparati per ciò che il futuro porterà o potrebbe portare, dalla malattia come un costo, alla salute come investimento.

Da una progettazione accidentale alla progettazione per il successo.

Le nostre azioni per gestire le esigenze insoddisfatte della comunità delle malattie rare possono rivelarsi sia un test che un modello per una più ampia reattività sociale dei nostri sistemi di assistenza sanitaria. Dobbiamo esplorare come possiamo superare una serie di problemi come le modalità per accelerare e migliorare la diagnosi, ad esempio attraverso programmi di screening neonatale, ma anche per collegare le nostre sfide con le opportunità create dall'informatica e dall'intelligenza artificiale, per prepararsi a terapie disponibili, accessibili e alla portata di tutti e per spostarci verso vite più lunghe e più salutari per tutte le persone affette da malattia rara qualunque sia la loro condizione e ovunque vivano.

La politica europea in materia di Malattie Rare dimostra chiaramente il vantaggio della cooperazione strutturata che continua a produrre promesse e risultati.

L'anno scorso l'abbiamo visto lanciare il Programma comune di ricerca - JRP sulle malattie rare che riunisce 130 istituti di ricerca di tutta l'UE e non solo. Lo vediamo nella diffusione e nel consolidamento in corso delle reti di riferimento europee per le malattie rare che comunque necessitano ancora di un migliore inserimento nei sistemi sanitari nazionali.

Lo vediamo nel quadro normativo farmaceutico europeo e nell'Agenzia europea per i medicinali e speriamo di vederlo nel progetto di collaborazione europea sul HTA sulle malattie rare. Speriamo di vedere un nuovo quadro normativo dell'Unione Europea per le malattie rare entro i prossimi due anni.

L'era post Corona virus in Europa dovrebbe essere quella di una maggiore collaborazione. Le migliaia di operatori sanitari, medici e scienziati, nonché i rappresentanti dei pazienti coinvolti, già coinvolti in iniziative transfrontaliere, dimostrano quotidianamente quanto si può ottenere. La collaborazione crea fiducia nel fatto che insieme possiamo sviluppare soluzioni intelligenti e compassionevoli per le sfide presenti e future.

I miei complimenti, come ogni anno, a UNIAMO F.I.M.R. e a tutti coloro che hanno contribuito alla realizzazione di questo Rapporto che viene letto con attenzione anche in Europa, ma anche a quanto UNIAMO ha fatto durante questo periodo di diffusione della pandemia per far emergere le criticità delle persone con malattia rara e delle loro famiglie, dare loro delle risposte, e far arrivare la loro voce ai decisori politici.

Introduzione

Annalisa Scopinaro
Presidente UNIAMO F.I.M.R.

La sesta edizione di Monitorare arriva in un momento di pausa di una pandemia che ha stravolto le abitudini e le modalità di vita di quasi tutta la popolazione mondiale.

L'inizio in sordina per esplodere in maniera drammatica proprio durante le celebrazioni della Giornata delle malattie rare hanno segnato un prima e un dopo. Isolamento, senso di abbandono, paura dell'ignoto, nessuna speranza di cura, vaccino, terapia: le sensazioni che molti di noi hanno provato in quelle prime settimane sono le stesse che tutti i malati rari subiscono sia durante la faticosa ricerca di una diagnosi che dopo che questa è arrivata.

I mesi CoViD-19 hanno accelerato molti dei processi che tutta la comunità dei rari si auspicava da sempre: terapie domiciliari, teleassistenza e telemedicina, dematerializzazione delle ricette, consegna dei farmaci a casa, percorsi definiti e separati per le cure ospedaliere in sicurezza. Ma hanno anche messo in luce le tremende carenze che andiamo denunciando da tempo: la mancanza di collegamento fra medicina territoriale e centri di riferimento, le profonde differenze regionali, l'inadeguatezza dei supporti domiciliari e sociali, l'abbandono quasi completo delle categorie più fragili da parte della scuola, del sistema sociale, le "dimenticanze" nella distribuzione dei supporti economici, la mancanza, ancora una volta, di una vera rete di supporto che vada al di là della buona volontà di alcuni medici, specialisti, operatori sanitari per diventare parte integrante delle procedure di ciascuna istituzione.

In tutti gli incontri, forzatamente virtuali, di questi mesi della seconda fase, le voci si levano pressoché unanimi: serve una cabina di regia nazionale; occorre potenziare telemedicina e teleassistenza; le cure, per quanto possibile, devono essere domiciliari in modo da alleggerire gli ospedali; si deve tornare ad un maggior coordinamento con la medicina territoriale, potenziandola e dando un ruolo anche alla figura degli infermieri (che si chiamino di comunità o altro).

Sulla razionalizzazione e potenziamento dei supporti sociali purtroppo non riscontriamo la stessa compattezza e soprattutto non vediamo molti scudi levati, se non quelli delle Associazioni storiche che difendono i diritti delle persone con disabilità, audite ma non realmente ascoltate.

Che senso ha, di fronte a questo, rifare il punto sullo stato di attuazione delle politiche sulla condizione di vita delle persone con malattia rara?

Un senso ancora più profondo. Le malattie rare sono sempre state un ambito pionieristico per la sanità. Proprio per le loro peculiarità e necessità, tanto ampie da coprire tutti i bisogni assistenziali, sono il banco di prova per sperimentare assistenza a tutti i cittadini con le caratteristiche di reale funzionalità.

Se la rete per le rare fosse stata, come doveroso e dovuto, sviluppata e potenziata in maniera tale da garantire un'effettiva presa in carico delle persone, il CoViD-19 non ci avrebbe trovati impreparati: avremmo avuto dei modelli a cui attingere, sistemi funzionanti che sarebbero stati di aiuto non solo alle persone con malattia rara ma a tutta la cittadinanza. In alcuni casi abbiamo visto come alcune buone prassi, seppure ancora parziali, esistano: sono applicate nelle zone dove anche la pandemia ha avuto meno impatto.

Ci auguriamo che questa pandemia possa lasciare, oltre alle lacrime per i tanti morti, una volontà politica, istituzionale e amministrativa che consenta l'accelerazione di quello che chiediamo da ormai troppi anni. Occorre trovare, nei fondi di cui si sta già parlando, lo spazio per la riorganizzazione assolutamente necessaria per riportare il nostro Servizio Sanitario Nazionale ai livelli di eccellenza che aveva (e che per molti tratti ancora ha). Con un occhio di riguardo per le malattie rare, palestra e laboratorio di sperimentazione eccellenti per testare la validità dei percorsi.

Noi, come sempre, siamo pronti a fare la nostra parte, con ancora più determinazione di sempre.

Executive Summary

Il 2019 si è aperto positivamente per la comunità delle persone con malattia rara con l'annuncio, nella seconda metà del mese di febbraio, da parte dell'allora Ministro della Salute Giulia Grillo della costituzione di un **gruppo di lavoro, nel quale era prevista anche la rappresentanza della comunità delle persone con malattia rara riconoscendo ad UNIAMO** questo fondamentale ruolo di advocacy, per l'elaborazione del secondo Piano Nazionale delle Malattie Rare.

Il Decreto del Direttore Generale della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute del 20.6.2019 ha successivamente istituito presso il Ministero della Salute il Gruppo di lavoro per l'aggiornamento del PNMR 2013-2106 formato da Ministero della Salute, Regioni, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas), Istituto Superiore di Sanità (ISS), AIFA, UNIAMO F.I.M.R., Fondazione Telethon, Comitato European Medicines Agency (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. **Al gruppo di lavoro è stata 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 a quel momento, i rappresentanti associativi delle persone con malattia rara non erano stati coinvolti.

A più di un anno di distanza, però, non si riscontrano ancora evidenze tangibili degli esiti di questo lavoro: a tutt'oggi, infatti, **manca ancora una valutazione del PNMR 2013-2016, prescindendo da quanto UNIAMO ha fatto in questi anni attraverso il rapporto Monitorare e non vi è ancora traccia della nuova programmazione nazionale di settore**, ancorché vada tenuto conto del fatto che l'emergenza epidemiologica da COVID-19 ha comportato l'interruzione anche delle attività del gruppo di lavoro.

Non tutto è rimasto fermo comunque: sul versante legislativo, infatti, sta proseguendo, su un testo ora unificato delle diverse proposte precedentemente avanzate, la discussione del disegno di legge sulle malattie rare dal titolo *"Norme per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani e della cura delle malattie rare. C. 164 Paolo Russo, C. 1317 Bologna, C. 1666 De Filippo, C. 1907 Bellucci e C. 2272 Panizzut."*. In tema di screening neonatale va positivamente ricordato 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. Inoltre a febbraio 2020, è intervenuto il cosiddetto emendamento Noja, in sede di conversione del Decreto Legge Milleproroghe del 30 dicembre 2019 che, modificando la Legge n. 167/2016 ha stabilito un termine preciso (fine giugno 2020) entro cui il Ministero della Salute avrebbe dovuto completare il processo di revisione e ampliamento del panel di malattie diagnosticabili tramite screening e prevede un aumento di fondi pari a 2 milioni di euro in più per l'anno 2020 e ulteriori 2 milioni per il 2021 per la diagnosi precoce tramite screening.

La **progressiva implementazione dei sistemi regionali di screening neonatale esteso (SNE)** delle malattie metaboliche ereditarie come disciplinato dalla Legge n. 167/2016 e ss.mm.ii. 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" è stato uno dei fronti di principale impegno delle Regioni/PPAA che ha trovato nel Centro di coordinamento sugli screening neonatali un efficace luogo e strumento di crescita del sistema che ha reso possibile il fatto che a fine 2019 il programma SNE regionale sia in via di finalizzazione anche nelle ultime 3 Regioni che non lo avevano ancora attivato. La convenzione fra Calabria e Campania è datata dicembre 2019. In Lazio e Toscana, in particolare, è partita una sperimentazione per l'allargamento dello SNE alla SMA (Atrofia muscolare spinale) fin dalla seconda metà del 2019.

Il programma nazionale di SNE rappresenta un fiore all'occhiello della rete italiana malattie rare come i dati aggiornati sul confronto con gli altri Stati Membri dell'Unione Europea confermano. Altri punti di forza della rete nazionale malattie rare sono rappresentati dal 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*; dall'accessibilità del farmaco anche attraverso i diversi percorsi definiti nel tempo; dal sistema di sorveglianza e monitoraggio implementato su base regionale/interregionale e nazionale e dall'esistenza di più help-line istituzionali di riferimento per le malattie rare.

Per gli aspetti più puntuali sono anche quest'anno numerosi gli spunti di riflessione che emergono dalla lettura del rapporto "MonitoRare" e che ben si prestano a successivi approfondimenti. In queste prime pagine ci cimentiamo con l'arduo compito di provare a fare efficacemente sintesi della fotografia di questa sesta edizione del rapporto: ci proviamo con l'unico intento di offrire alla riflessione alcuni elementi che, più di altri, assumono un ruolo strategico per il futuro dell'assistenza alle persone con malattia rara (PcMR) e alle loro famiglie a livello interregionale, nazionale e locale. Alcuni esempi dei punti di forza del sistema delle malattie rare in Italia che la sesta edizione di MonitoRare conferma sono:

accessibilità al farmaco

- il numero di farmaci orfani complessivamente disponibili in Italia a fine 2018 è pari a 109¹ (su 135 autorizzati dall'EMA). Le nuove autorizzazioni da parte di AIFA nel corso del 2018 sono state 17, in leggera crescita rispetto al dato medio del triennio 2015-2017 (pari a 15);
- i consumi di farmaci orfani, dal 2014 al 2018, sono aumentati del 43,5% 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 1.060 milioni di € del 2014 ai 1.781 milioni di € del 2018 (+68,0%): nello stesso periodo di tempo l'incidenza della spesa per i farmaci orfani sul totale della spesa farmaceutica è salita dal 5,3% al 8,1% (+52,5%);
- il numero di farmaci per le malattie rare compresi nell'elenco della Legge n. 648/1996 è cresciuto dai 13 del 2012 ai 29 del 2019;
- le richieste di accesso al fondo AIFA (di cui alla Legge 326/2003, Art. 48) aumentano in maniera esponenziale passando dalle 82 del 2017 alle 991 del 2019 (erano appena 20 nel 2016), con un tasso di approvazione delle richieste che sale dal 65,1% del 2017 al 79,4% del 2019 (il numero di beneficiari sale a 1.751 includendo anche i tumori rari).

l'accesso alle informazioni

- 18 Regioni/PPAA hanno un sistema istituzionale di informazione dedicato alle malattie rare, 16 delle quali sotto forma di help-line telefonica strutturata (oltre 11.000 le PcMR con le quali sono entrate in contatto nel 2019). Recentemente anche il Servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento sulle malattie rare di UNIAMO è entrato nell'European Network of Rare Diseases Help-lines di cui fanno parte a livello europeo 25 servizi di help-line, andandosi ad aggiungere al Telefono Verde Malattie Rare del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (CNMR-ISS), al Coordinamento delle malattie rare della Regione Veneto e alle altre due help line entrate nel network nel 2018 ovvero il Forum Associazioni di Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta e, dal 2020, anche il Servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento di Uniamo (SAIO);
- Ad inizio 2020 è stato lanciato il nuovo portale inter-istituzionale - www.malattierare.gov.it - frutto di un grande lavoro di collaborazione tra Ministero della Salute e Istituto Superiore di sanità e realizzato col sostegno economico del Ministero dell'Economia e delle Finanze e il supporto tecnico dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato che nella recente emergenza da COVID-19 è già risultato essere uno dei siti più utilizzati per la ricerca delle informazioni dalle persone con malattia rara.

la formazione

- 17 Regioni/PPAA hanno inserito il tema delle malattie rare nei contenuti della formazione ECM regionale/provinciale;
- 17 Regioni PPAA hanno inserito il tema delle malattie rare nei piani formativi delle Aziende sanitarie della regione/PA;
- cresce il numero di eventi formativi dedicati alle malattie rare. Il numero di corsi ECM dedicati alle malattie rare arriva a 73 nel 2019 dai 67 del 2018 (erano mediamente una quarantina nei 3 anni precedenti) di cui ben 6 in modalità FAD (formazione a distanza, parole chiave: malattia/e rara/e); 17 Regioni/PPAA hanno inserito il tema delle malattie rare nei contenuti della formazione ECM regionale/provinciale;

screening neonatale e laboratori clinici

- nel quinquennio 2014-2018 si osserva una crescita decisa della copertura dello screening neo-natale esteso per le malattie metaboliche ereditarie, aumentato di oltre 50 punti percentuali (dal 43,1% del 2014 al 98,3% del 2018), 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 italiani considerati nel database di Orphanet che, a fronte della sostanziale stabilità del numero di laboratori, praticamente quasi raddoppiano: da 1.165 nel 2014 a 2.282 nel 2019 (+95,9%);

la qualità e la copertura dei sistemi di sorveglianza

- aumenta la copertura dei registri regionali delle malattie rare: la prevalenza stimata sulla popolazione delle persone inserite nei RRMR al 31.12.2019 sale a 0,61% (0,72% 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 all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017: sulla base delle oltre 345.000 PcMR registrate nei RRMR a fine 2019 (+ 35.000 unità rispetto all'anno precedente) il gruppo più presente è quello delle malattie del sistema nervoso centrale e periferico (16%), a seguire il gruppo delle malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi generiche (14%), quindi le malattie del sangue e degli organi ematopoietici (13%); poi le malattie dell'apparato visivo (10%), del metabolismo (8%), del sistema osteo-muscolare e del tessuto connettivo (7%) e del sistema circolatorio (6%). Gli altri gruppi di patologie non superano la soglia del 5%;
- sulla base dei dati dei RRMR il numero di persone con malattia rara esenti nel nostro Paese potrebbe arrivare a superare le 600.000 unità con una prevalenza stimata dell'1,0% sulla popolazione;
- 1 persona con malattia su 5 ha meno di 18 anni;
- molto significative le differenze per età: nei bambini/ragazzi quasi il 40% delle malattie rare sono ascrivibili al gruppo delle "Malformazioni congenite, cromosomopatie esindromi genetiche", 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"

la ricerca

aumenta ancora il peso degli studi clinici autorizzati sulle malattie rare sul totale delle sperimentazioni cliniche: dal 20,0% del 2013 al 32,1% del 2019 (+2% sul 2018), dato reso ancora più significativo dal fatto che nell'ultimo anno si è osservato un ulteriore incremento del numero assoluto degli studi (216 nel 2019 a fronte dei 117 del 2013);

praticamente 6 sperimentazioni cliniche relative alle malattie rare su 10 (58,3%) nel 2019 sono relative a studi di Fase I o II (48,9% nel 2018);

cresce leggermente il peso dei principi attivi di natura biologica/bio-tecnologica che rappresentano il 31,5% del totale delle sperimentazioni cliniche sulle malattie rare nel 2019 (rispetto al 29,4% del 2018), mentre i principi attivi di natura chimica si assestano al 59,2% (rispetto al 58,5% del 2018);

prosegue il trend di riduzione della presenza dei gruppi di ricerca italiani nei progetti relativi alle malattie rare inseriti nella piattaforma Orphanet: 13,6% nel 2019 (a fronte del 15,8% del 2018);

380 i progetti di ricerca corrente sulle malattie rare condotti dagli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) nel 2019 (12,6% del totale, in crescita rispetto all'anno precedente) per un valore di oltre 15 milioni di euro (13,5% del totale, in crescita rispetto all'anno precedente);

7,7 milioni di euro (16,3% del totale) le risorse della ricerca sanitaria finalizzata investite su progetti per le malattie rare (in aumento rispetto all'anno precedente);

aumentano il numero di centri partecipanti, il numero di persone coinvolte e il numero di diagnosi perfezionate dai vari programmi implementati per le malattie senza diagnosi;

7 dei 12 progetti finanziati dal Bando AIFA 2017 per la ricerca indipendente sono relativi alle malattie rare (58,3%). Per il bando 2018 sono stati presentati 105 progetti di cui 74 sulle malattie rare (70,5%) 53 dei quali sono stati ammessi alla fase di valutazione da parte dei revisori internazionali (su 68; 77,9%);

la qualità dei centri di competenza

- sono 221 i centri di riferimento per le malattie rare identificati da Regioni/PPAA (3,7 per 1 milione di abitanti);
- l'Italia è al primo posto per numero di *health care providers* (HCPs) membri delle ERNs: 189 sui 953 totali (19,8%) 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;
- oltre 240 i Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali definiti a fine 2019.

l'attiva partecipazione delle persone con malattie rare e dei loro rappresentanti

- sale a 615 il numero di associazioni italiane di persone con malattia rara (1 ogni 100.000 abitanti). Il lavoro congiunto promosso da UNIAMO con le associazioni e le istituzioni di settore ha portato nel corso del 2019 all'elaborazione di due importanti documenti di riferimento per le PcMR:
 - un position paper sullo screening neonatale esteso;
 - un position paper sulle help line istituzionali per le malattie rare.
- 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 PNMR 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;
- cresce il numero di persone coinvolte nei 24 *european patient advocacy groups* (ePAGs) e aumenta la partecipazione dei rappresentanti delle PcMR italiane: nel 2019 sono 50 sui 306 complessivi (16,3%) rispetto ai 36 su 263 (13,7%) dell'anno precedente; aumenta anche il numero di ePAGs in cui è presente almeno un rappresentante italiano (20 su 24, 83,3% vs. 66,7% dell'anno precedente);
- è stato creato, con il supporto della Federazione UNIAMO, il gruppo di coordinamento "ePAG Italia" che raggruppa 46 rappresentanti delle PcMR italiane negli ePAGs;
- 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 2019, sono **16 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 2019) o che hanno definito un Piano Regionale Malattie Rare.

Una citazione a sé merita anche lo sforzo che l'Istituto Nazionale Previdenza Sociale (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 negli ultimi anni - sono evidenti dai dati relativi al **riconoscimento dell'invalidità civile per le malattie rare nel periodo 2015-2019**. Sono oltre 15.000 i riconoscimenti di invalidità civile (indennità di frequenza, assegno di invalidità, pensione di invalidità, indennità di accompagnamento) avvenuti nel quinquennio per le 16 malattie rare considerate con una **media di poco inferiore ai 3.050 casi annui**. I riconoscimenti sanitari per malattia rara nel periodo 2014-2018 hanno rappresentato mediamente lo 0,40% del totale.

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 diseguità nella distribuzione geografica degli ospedali italiani che partecipano alle ERNs: 8 Regioni/PPAA non hanno alcuna centro partecipante alle ERN e 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;
- l'ancora incompleta 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 10 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 11 Regioni/PPAA;
- la mancata definizione dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali delle persone con malattia rara in alcuni territori e la diversità dei modelli adottati per la definizione;

la mancata adozione di soluzioni gestionali ed amministrative tendenti a valutare la fattibilità di modalità di remunerazione che considerino la complessità della gestione assistenziale della persona con malattia rara nel setting ospedaliero e territoriale;

la mancata adozione dei necessari strumenti amministrativi per valutare l'efficacia, riconoscere e garantire l'adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza da parte dei presidi/centri di competenza.

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
2. Il quadro normativo italiano nel contesto europeo
 - 2.1 Il quadro europeo
 - 2.1.1 L'attività di EURORDIS nel 2019
 - 2.2 La rete nazionale italiana per le malattie rare
 - 2.2.1 L'attività di UNIAMO nel 2019
3. Le persone con malattia rara in Italia
 - 3.1 Il Registro Nazionale e i Registri Regionali delle Malattie Rare
 - 3.2 Le persone con malattia rara in Italia: un tentativo di stima
 - 3.2.1 La composizione per età
 - 3.2.2 L'incidenza: una prima approssimazione
 - 3.2.3 La composizione per gruppi di patologie
4. La metodologia di lavoro del sesto rapporto

Romano Astolfo

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

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);
- **fiscalità 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 compartecipano al finanziamento sanitario fino a concorrenza del fabbisogno non soddisfatto dalle fonti descritte nei punti precedenti, 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 finan-

ziamento 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 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.

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 ridefinire 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 maggior parte di queste risorse, ovvero 109,9 miliardi di euro, sono destinate al finanziamento indistinto dei LEA inclusa la quota destinata alla cura e alla prevenzione della fibrosi cistica. Il 2019 è stato un anno più positivo in quanto la Delibera 20 dicembre 2019 n. 82 del CIPE "Fondo sanitario nazionale 2019 - Riparto delle disponibilità finanziarie per il Servizio sanitario nazionale" ha determinato in complessivi 113,8 miliardi di euro le risorse assegnate al SSN, pur anche se in questo caso il valore finale è inferiore ai 115 miliardi dapprima previsti dalla Legge di Bilancio 2017 (Legge n. 232/2016) e ai 114,4 successivamente previsti dalla Legge di Bilancio 2019 (Legge n. 145/2018)¹; sale a oltre 111 miliardi di euro la quota parte di risorse destinate al finanziamento indistinto dei LEA (che include anche le risorse per lo SNE).

Da segnalare positivamente come solo pochi giorni prima del riparto delle risorse del FSN 2019 sia intervenuta la firma del nuovo Patto per la Salute 2019-2021 che ha sancito un notevole incremento delle risorse destinate alla sanità: appunto 114,4 milioni di euro per l'anno 2019 (poi ridotti a 113,8), 116,4 per l'anno 2020 e 117,9 per l'anno 2021. Tale previsioni sono state ulteriormente riviste al rialzo con l'accordo già raggiunto in sede di Conferenza Stato-Regioni sul finanziamento del SSN per l'anno 2020 per una cifra di complessivi 117,4 miliardi di euro (Intesa, ai sensi dell'art.115, comma 1, lettera a) del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112, sulla proposta del Ministro della salute di deliberazione del CIPE concernente il riparto tra le Regioni delle disponibilità finanziarie per il Servizio Sanitario Nazionale per l'anno 2020 - Rep. Atti n. 55/CSR del 31.3.2020).

Non si può quindi non evidenziare come in questo frequente sfiorare al ribasso le cifre, uno dei pochi segnali in senso opposto sia venuto proprio dal mondo delle malattie rare con l'introduzione negli anni più recenti dello screening neonatale per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie (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") per la cui terapia, farmacologica o dietetica, esistono 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 il provvedimento di revisione dei LEA e il conseguente allargamento dell'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". 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). In tema di screening neonatale va positivamente rilevato anche il successivo 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 e grazie al cosiddetto emendamento Noja al Decreto Legge Milleproroghe che, modificando la Legge n. 167/2016 ha stabilito un termine preciso (fine giugno 2020) entro cui il Ministero della Salute dovrà completare il processo di revisione e ampliamento del panel di malattie diagnosticabili tramite screening e prevede un aumento di fondi pari a 2 milioni di euro in più per l'anno 2020 e ulteriori 2 milioni per il 2021 per la diagnosi precoce tramite screening. Per una trattazione più ampia di questo punto si rimanda alla consultazione della Sezione C) paragrafo 3.2 "Prevenzione: screening e laboratori di genetica".

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. 328/2000². 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,

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
Delibera Comitato interministeriale per la programmazione economica del 20 dicembre 2019 n. 82	2019	113,8

Figura 1. Il finanziamento del Servizio Sanitario Nazionale, Anni 2014-2019 (dati in miliardi di euro)

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. Ques-

to 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 euro³ di cui 9,2 trattenuti a livello centrale) è avvenuto solo con il Decreto Ministeriale - Ministero 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 poi ridotti a 394 milioni di euro⁴ (di cui 2,2 trattenuti a livello centrale per gli interventi a carico del Ministero e la copertura degli oneri di funzionamento finalizzati al raggiungimento degli obiettivi istituzionali) con il Decreto 30 dicembre 2019 *"Ripartizione in capitoli delle Unità di voto parlamentare relative al bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2020 e per il triennio 2020-2022"*.

Per quanto riguarda la formazione, la Open Academy di EURORDIS, che consolida tutte le attività di formazione di EURORDIS, è decollata notevolmente nel 2019 offrendo ai rappresentanti delle PcMR la sicurezza e le conoscenze necessarie per portare la loro esperienza nelle discussioni sull'assistenza sanitaria, ricerca e sviluppo dei medicinali. Nel 2019, l'Open Academy ha svolto quattro programmi di formazione, in un formato misto, con corsi online e sessioni di formazione in presenza:

- La formazione faccia a faccia della EURORDIS Summer School 2019 si è svolta dal 10 al 14 giugno 2019 a Barcellona con la partecipazione di 27 rappresentanti delle PcMR e 7 ricercatori, in rappresentanza di 15 paesi e 25 malattie rare.
- La scuola invernale EURORDIS si è svolta l'11-15 marzo 2019 presso l'Istituto Imagine di Parigi e ha riunito 30rappresentanti delle PcMR provenienti da 18 paesi, per trattare argomenti importanti a supporto dell'impegno dei pazienti nella ricerca.
- La prima edizione della scuola digitale EURORDIS si è svolta l'8-9 ottobre presso il Centro risorse Ågrenska per le malattie rare, a Göteborg. 20 rappresentanti delle PcMR, da 14 paesi, hanno partecipato a questo innovativo corso di formazione per supportare le organizzazioni di pazienti nell'uso degli strumenti di comunicazione digitale.
- 56 rappresentanti ePAG, in rappresentanza di 17 paesi, 21 reti di riferimento europee e oltre 45 malattie rare hanno preso parte alla prima scuola di leadership EURORDIS lanciata come programma di formazione completo per i rappresentanti ePAG in materia di leadership, gestione della rete, assistenza sanitaria e ricerca.

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"*.

Provvedimento	Anno	Dotazione ⁸
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
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 4 settembre 2019	2019	393,9

Figura 2. La dotazione del FNPS, Anni 2014-2019
(dati in milioni di euro)

Il Fondo Nazionale per le Non Autosufficienze è stato istituito nel 2006 con Legge n. 296 del 27 dicembre 2006 (art. 1, co. 1264), con l'intento di fornire sostegno a persone con gravissima disabilità e ad anziani non autosufficienti al fine di favorirne una dignitosa permanenza presso il proprio domicilio evitando il rischio di istituzionalizzazione, nonché per garantire, su tutto il territorio nazionale, l'attuazione dei livelli essenziali delle prestazioni assistenziali. Tali risorse sono aggiuntive rispetto alle risorse già destinate alle prestazioni e ai servizi a favore delle persone non 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 annui⁶ (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 pri-

oritario 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 azione biennale per la promozione dei diritti e l'integrazione delle persone con disabilità. Nel 2019 il provvedimento di riparto del FNNA ha adottato il Piano nazionale per la non autosufficienza, relativo al triennio 2019-2021, e confermato le previsioni economiche in quanto la dotazione complessiva del fondo ha raggiunto i 573,2 milioni di euro (di cui 23,2 milioni stimati 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), integralmente ripartiti fra le Regioni. Ulteriormente ribadito l'investimento prioritario a favore delle persone in condizione di disabilità gravissima a cui è vincolato in maniera esclusiva una quota non inferiore al 50% delle risorse complessivamente assegnate a ciascuna Regione e il vincolo sull'utilizzo di 15 milioni di euro per sostenere progetti di vita indipendente in attuazione del Secondo Programma di azione biennale per la promozione dei diritti e l'integrazione delle persone con disabilità.

Con l'approvazione del bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2020 e bilancio pluriennale per il triennio 2020-2022, il FNNA è stato elevato a 621 milioni di euro per il 2020, che scendono a 568,9 milioni per il 2021 e a 567 milioni per il 2022 (Decreto 30 dicembre 2019 "Ripartizione in capitoli delle Unità di voto parlamentare relative al bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2020 e per il triennio 2020-2022").

Provvedimento	Anno	Dotazione ⁹
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
Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del 21 novembre 2019	2019	56,1

Figura 4. La dotazione del Fondo per l'assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare (Legge n. 112/2016), Anni 2016-2019 (dati in milioni di euro)

Provvedimento	Anno	Dotazione
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	2015	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
Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 21 novembre 2019	2019	573,2

Figura 3. La dotazione del FNNA, Anni 2014 - 2019 (dati in milioni di euro)

Il triennio 2017-2019 è stato inoltre caratterizzato 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"⁸. 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) e dei 56 milioni di euro per l'anno 2019 (Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del 21 novembre 2019).

Note

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

1. In ragione delle riduzioni operate a) per euro 164 milioni, per il finanziamento del Fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali innovativi ai sensi dell'art. 1, comma 400 della legge 11 dicembre 2016, n. 232; b) per euro 500 milioni per il finanziamento di un Fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali oncologici innovativi ai sensi del comma 401 del citato art. 1 della legge n. 232 del 2016.

2. Per una trattazione più estesa del Fondo Nazionale Politiche Sociali si rimanda alla consultazione del sito www.condicio.it che presenta un'interessante e approfondita disamina dell'oggetto.

3. 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. Tale "finalizzazione" è stata mantenuta anche nel decreto di riparto del FPNS del 2019.

4. La riduzione è legata alla Legge 17 dicembre 2018 n. 136, di conversione con modificazioni del decreto-legge 23 ottobre 2018 n. 119, che all'art. 25-quater, comma 6, stabilisce che a decorrere dall'anno 2019 gli oneri relativi agli interventi in materia di politiche migratorie di competenza del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, per l'ammontare di 7 milioni di euro, sono trasferiti, per le medesime finalità, dal Fondo nazionale per le politiche sociali ad appositi capitoli di spese obbligatorie.

8. 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).

9. Questa è stata la dotazione del fondo per l'anno 2015.

10. 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).

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

12. 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).

Romano Astolfo, Paola Bragagnolo

2. Il quadro normativo italiano nel contesto europeo

2.1.1 Il quadro europeo

Fin dal 1999 l'Unione Europea ha avviato una serie di misure per affrontare le malattie rare, indicando la "via europea" per le malattie rare. Non è irrilevante osservare come in Europa si cominci a parlare di malattie rare in contemporanea alla nascita di EURORDIS - European Organisation for Rare 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 - Rare Disease Day (RDD): 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 e nell'ultimo anno ha coinvolto oltre 100 Paesi di tutto il Mondo.

Dopo la prima RDD, 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 quindi 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:

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

Grazie alla sinergia "persone con malattie rare-istituzioni", ben evidente da questo breve excursus storico, gli anni dal 1999 ad oggi sono stati scanditi da fondamentali atti europei che hanno dato una precisa impronta alle politiche sanitarie per le malattie rare che sono evidenziati in figura: dal regolamento per i prodotti medicinali orfani del 1999 (che ha definito una patologia come rara se ha una prevalenza inferiore a 5 casi ogni 10.000 abitanti), alla già citata raccomandazione del Consiglio del 8 Giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare, 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'"European Union Committee of Experts on Rare Diseases (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, www.rd-action.eu).

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'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). 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 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 EUROPLAN¹, 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 originaria era 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 con un interessante confronto della evoluzione della situazione negli Stati Membri

dell'Unione Europea dal 2013 al 2019.

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 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 riflette 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 reti europee 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 telemedicina.



La Direttiva 2011/24/EU del Parlamento e del Consiglio Europeo del 9 marzo 2011 sui diritti dei cittadini per quanto riguarda l'assistenza sanitaria transfrontaliera afferma che le 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 le reti sono tenute 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 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. Il lancio ufficiale delle 24 Reti Europee di Riferimento è avvenuto a Vilnius il 1 marzo 2017 durante il semestre di presidenza lituana della Comunità Europea. Le 24 ERNs (vd. box di approfondimento) a fine 2019 coinvolgevano 953² HCP distribuiti in oltre 300 ospedali³ in 25 Stati Membri (più la Norvegia). Nessuna ERN contava più di 19 Stati membri partecipanti. Nel corso del 2019 è stato realizzato un secondo bando che si è chiuso a novembre per soste-

nerare lo sviluppo delle ERNs. Sono ben 841 i nuovi HCP di tutta Europa che hanno chiesto di diventare membri delle reti di riferimento europee. Oltre ai 953 membri le ERN hanno recentemente incluso 247 centri nazionali associati e 4 hub di coordinamento nazionali come partner affiliati. Il nuovo bando di adesione alle ERN ha offerto la possibilità agli HCP con competenze adeguate, di aderire alle reti attuali, specialmente nei paesi in cui le ERN non sono ancora rappresentate da membri a pieno titolo. Questo è principalmente il caso dell'Europa orientale e dei paesi più piccoli, dove la partecipazione è più limitata o in alcuni casi assente. Il programma di valutazione, istituito per selezionare i membri delle ERN, è stato sviluppato dalla Commissione europea in consultazione con gli Stati membri e le principali parti interessate e, dopo l'applicazione nel primo bando, è stato recentemente aggiornato tenendo conto di alcune modifiche contenute nella decisione di esecuzione (UE) 2019/1269 della Commissione, del 26 luglio 2019, che ha modificato la decisione di esecuzione 2014/287/UE. Il programma di valutazione delle candidature si basa su una combinazione di un modello peer review e uno indipendente da parte di soggetti terzi e fa riferimento alle migliori pratiche utilizzate da altri organismi di accreditamento, certificazione o valutazione riconosciuti nell'Unione europea (UE) e a livello globale. La valutazione della domanda prevede, infatti, diversi passaggi. In primo luogo, la Commissione europea effettua un controllo di ammissibilità di tutte le domande presentate, che richiede circa un mese e mezzo. Quindi, il consiglio di amministrazione delle ERN ha fino a tre mesi per valutare tutte le domande ammissibili per la propria rete. In caso di parere sfavorevole, il richiedente ha un mese per rispondere ai commenti. Il consiglio di amministrazione dell'ERN emetterà quindi il suo parere definitivo entro un mese. Successivamente, le domande con decisioni ERN favorevoli saranno presentate all'organismo di valutazione indipendente che avrà fino a sei mesi per condurre una valutazione indipendente. La fase finale è l'approvazione formale di ciascuna candidatura da parte del consiglio degli Stati membri per le ERN, che richiederà fino a due mesi. Va sottolineato che il numero finale di nuovi membri sarà noto solo alla fine dell'intero processo di valutazione, che dovrebbe essere alla fine del 2020.

Le persone con malattia rara sono rappresentate nel sistema di governance e di sviluppo delle ERNs 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 hanno un ruolo nei vari sotto comitati, anche trasversali, della rete di riferimento⁴. I rappresentanti ePAG sono affiancati dallo staff di EURORDIS per una costante azione di formazione e di supporto (vd. par. 2.1.1).

Romano Astolfo, Paola Bragagnolo

2.1 L'attività di EURORDIS nel 2019⁵

Alla fine del 2019, EURORDIS ha raggiunto il ragguardevole numero di 884 membri tra le associazioni delle persone con malattia rara dislocate in 70 diversi Paesi (erano 826 nel 2018), compresi tutti i 28 paesi dell'UE.

Il Consiglio delle Alleanze Nazionali (CNA) di EURORDIS conta 37 membri e i suoi 2 workshops annuali si sono svolti nel 2019 a Bucarest a maggio e a Bruxelles a novembre. Le principali attività del 2019 del CNA hanno riguardato la preparazione e il coordinamento della RDD 2019 e la revisione strategica della Giornata delle malattie rare. I gruppi di lavoro del CNA hanno affrontato i seguenti temi: la realtà dei piccoli paesi dell'UE e dei Balcani occidentali; l'integrazione delle Reti Europee di Riferimento nel sistema sanitario nazionale; il sostegno alla legislazione europea in materia di Health Technology Assessment (HTA); i nuovi problemi di accesso dei pazienti a medicinali potenzialmente curativi.

Come ogni anno, anche nel 2019 la Giornata delle malattie rare 2019 ha coinvolto oltre 100 Paesi partecipanti in tutto il mondo, tra cui tutti i 28 paesi dell'UE. EURORDIS ha aggiornato il video della campagna "Show Your Rare" per il 2019 oltre a produrre nuove testimonianze dei pazienti con 3 Federazioni nazionali partner. I video hanno avuto oltre 138.000 visualizzazioni sui social media e su YouTube e sono stati tradotti in 35 lingue. Una revisione strategica in preparazione del futuro della RDD è stata completata a marzo 2019 con raccomandazioni chiave sulle nuove strategie di pianificazione e realizzazione della campagna.

Nel 2019 è proseguita anche l'attività di sostegno ai 24 gruppi europei di rappresentanza dei pazienti (ePAG) creati coerentemente ai raggruppamenti di patologie delle ERN, coinvolgendo oltre 300 rappresentanti delle ERN, coinvolgendo oltre 300 rappresentanti delle PcMR comprese organizzazioni non membre di EURORDIS. Nel 2019 EURORDIS ha organizzato una riunione in presenza degli ePAG, una riunione in presenza del comitato direttivo ePAG e una sessione di formazione di due giorni sempre in presenza su leadership, gestione della rete, assistenza sanitaria e ricerca, all'interno dell'EURORDIS Open Academy. Inoltre, EURORDIS ha organizzato

più di 100 teleconferenze con i singoli gruppi di ePAG e ha sostenuto i rappresentanti ePAG che hanno partecipato a 15 riunioni delle ERN. EURORDIS ha anche sostenuto lo sviluppo del Patient Journey come strumento per raccogliere i bisogni e le aspettative della comunità delle PcMR riguardo alle loro cure. A livello nazionale EURORDIS ha organizzato seminari in 8 diversi paesi per aiutare a sensibilizzare e far conoscere le ERN e impegnarsi con le parti interessate nazionali (organizzazioni dei pazienti, medici e autorità sanitarie).

EURORDIS e le alleanze nazionali si sono preparate per l'elezione dei nuovi membri del Parlamento europeo all'inizio del 2019 e hanno invitato gli europarlamentari di nuova o seconda candidatura a impegnarsi per le malattie rare (#Pledge4RD). Grazie al coinvolgimento attivo delle alleanze nazionali, la campagna #pledge4RD si è conclusa con successo con oltre 60 deputati candidati che sostengono il Pledge4RD e alcuni di loro sono stati anche eletti. A seguito delle elezioni, EURORDIS si è impegnata a ricostruire le relazioni con gli eurodeputati impegnati nel precedente mandato e ha creato contatti con i nuovi deputati eletti, con l'obiettivo di preparare e lanciare la nuova rete europea di parlamentari a sostegno delle malattie rare, sia a livello europeo che nazionale.

Continua e costanza da parte di EURORDIS la promozione delle malattie rare come priorità internazionale per la salute pubblica nel 2019. Insieme al comitato delle Organizzazioni Non Governative (ONG) per le malattie rare, è stato organizzato un evento politico sulla Giornata delle malattie rare presso la sede delle Nazioni Unite a New York, che ha offerto l'opportunità di inserire le malattie rare all'interno dell'Agenda 2030 delle Nazioni Unite per lo sviluppo sostenibile. La maggior parte del lavoro con Rare Diseases International (RDI) ruota attorno alla Universal Health Coverage (UHC, ovvero la copertura sanitaria universale) con la pubblicazione di un position paper sulle malattie rare: "Per non lasciare indietro nessuno nella copertura sanitaria universale" e una campagna congiunta EURORDIS-RDI con 13 alleanze nazionali che hanno sostenuto l'inclusione delle malattie rare nel testo finale della Dichiarazione politica delle Nazioni Unite

Approfondimento

Elenco ERN, HCP in Europa e numero di paesi coperti

ID	Acronimo ERN	Descrizione ERN	N° HCP Totale 1	N° paesi coperti
1	ERN BOND	Rete di riferimento europea per le malattie ossee	38	10
2	ERN EURACAN	Rete di riferimento europea per i tumori degli adulti (tumori solidi)	66	17
3	ERN ReCONNET	Rete di riferimento europea per le malattie del tessuto connettivo e muscoloscheletriche	25	8
4	ERN CRANIO	Rete di riferimento europea per le anomalie cranio-facciali e le patologie otorinolaringoiatriche	29	11
5	Endo-ERN	Rete di riferimento europea per le malattie endocrine	70	19
6	ERN EYE	Rete di riferimento europea per le malattie oculari	29	13
7	ERNICA	Rete di riferimento europea per le anomalie ereditarie e congenite	20	11
8	ERN PaedCan	Rete di riferimento europea per i tumori pediatrici (emato-oncologia)	57	18
9	ERN Euro BloodNet	Rete di riferimento europea per le malattie ematologiche	66	15
10	ERN RARE-LIVER	Rete di riferimento europea per le malattie epatiche	28	11
11	MetabERN	Rete di riferimento europea per patologie metaboliche ereditarie	69	18
12	ERN RITA	Rete di riferimento europea per l'immunodeficienza, le malattie autoinfiammatorie e autoimmuni	25	10
13	ERN ITHACA	Rete di riferimento europea per le malformazioni congenite e le disabilità intellettive rare	37	13
14	VASCERN	Rete di riferimento europea per le malattie vascolari multisistemiche	31	11
15	ERN-RND	Rete di riferimento europea per le malattie neurologiche	31	13
16	ERN EURO-NMD	Rete di riferimento europea per le malattie neuromuscolari	61	14
17	ERKNet	Rete di riferimento europea per le malattie renali	38	12
18	ERN Skin	Rete di riferimento europea per le malattie cutanee	53	18
19	ERN eUROGEN	Rete di riferimento europea per le malattie e i disturbi urogenitali	29	11
20	ERN LUNG	Rete di riferimento europea per le malattie respiratorie	58	12
21	ERN GENTURIS	Rete di riferimento europea per le sindromi tumorali di predisposizione genetica	23	12
22	ERN EpiCARE	Rete di riferimento europea per l'epilessia	28	13
TOTALE			953	

Fonte: https://ec.europa.eu/health/ern_it (Dati scaricati al 22.6.2020).

sull'UHC. A settembre, la Dichiarazione politica delle Nazioni Unite sull'UHC è stata adottata da 193 Stati membri e approvata da tutti i Capi di Stato e comprende le malattie rare (articolo 34) e la cita come un'area che deve essere affrontata come parte dell'attuazione della copertura sanitaria universale nelle politiche nazionali. Nel dicembre 2019, RDI e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) hanno firmato un memorandum d'intesa.

Il 2019 sarà ricordato anche come l'anno in cui è stato lanciato ufficialmente il programma co-finanziato congiunto europeo per le malattie rare (EJP RD), precisamente nel gennaio 2019. L'EJP RD riunisce oltre 130 istituzioni di 35 paesi per creare un ecosistema globale e sostenibile che consenta un circolo virtuoso tra ricerca, assistenza e innovazione medica. EJP RD si concentra sulla massimizzazione del potenziale di strumenti e programmi già finanziati, supportandoli ulteriormente, ampliandoli, collegandoli e adattandoli alle esigenze degli utenti finali attraverso test di implementazione in contesti reali. EURORDIS è stato coinvolto nello sviluppo strategico della proposta e come tale è membro del gruppo operativo. Sempre a gennaio 2019 EURORDIS e sette partner del progetto hanno dato il via al progetto Rare2030 per lanciare uno studio di previsione partecipativa di due anni, in preparazione per i prossimi dieci anni di politica sulle malattie rare in Europa. Rare2030 guiderà una riflessione sulla politica delle malattie rare in Europa per i prossimi dieci anni e oltre. I partner del progetto hanno definito 4 diversi scenari intorno alla combinazione di tendenze future che sono state presentate all'ECRD 2020 previsto Stoccolma ma tenutosi a maggio online in ragione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19

Per quanto riguarda la formazione, la Open Academy di EURORDIS, che consolida tutte le attività di formazione di EURORDIS, è decollata notevolmente nel 2019 offrendo ai rappresentanti delle PcMR la sicurezza e le conoscenze necessarie per portare la loro esperienza nelle discussioni sull'assistenza sanitaria, ricerca e sviluppo dei medicinali. Nel 2019, l'Open Academy ha svolto quattro programmi di formazione, in un formato misto, con corsi online e sessioni di formazione in presenza:

- La formazione faccia a faccia della EURORDIS Summer School 2019 si è svolta dal 10 al 14 giugno 2019 a Barcellona con la partecipazione di 27 rappresentanti delle PcMR e 7 ricercatori, in rappresentanza di 15 paesi e 25 malattie rare.
- La scuola invernale EURORDIS si è svolta l'11-15 marzo 2019 presso l'Istituto Imagine di Parigi e ha riunito 30 rappresentanti delle PcMR provenienti da 18 paesi, per trattare argomenti importanti a supporto dell'impegno dei pazienti nella ricerca.
- La prima edizione della scuola digitale EURORDIS

si è svolta l'8-9 ottobre presso il Centro risorse Ågrenska per le malattie rare, a Göteborg. 20 rappresentanti delle PcMR, da 14 paesi, hanno partecipato a questo innovativo corso di formazione per supportare le organizzazioni di pazienti nell'uso degli strumenti di comunicazione digitale.

- 56 rappresentanti ePAG, in rappresentanza di 17 paesi, 21 reti di riferimento europee e oltre 45 malattie rare hanno preso parte alla prima scuola di leadership EURORDIS lanciata come programma di formazione completo per i rappresentanti ePAG in materia di leadership, gestione della rete, assistenza sanitaria e ricerca.

Alla fine del 2019, 59 corsi di e-learning erano disponibili sulla piattaforma online di EURORDIS Open Academy. La piattaforma ha raggiunto oltre 1100 utenti registrati, provenienti da oltre 100 Paesi.

L'attività di EURORDIS è proseguita anche nel processo di sviluppo dei farmaci orfani attraverso la partecipazione ai comitati scientifici dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA): il comitato per i medicinali orfani (COMP), il comitato pediatrico (PDCO), il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), il Comitato per le terapie avanzate (CAT) e il gruppo di lavoro dei pazienti e dei consumatori (PCWP). Un totale di 100 fascicoli EMA per le informazioni pubbliche è stato esaminato dai membri dello staff EURORDIS al fine di garantire la qualità delle informazioni diffuse dall'Agenzia al pubblico.

Nel maggio 2019, EURORDIS ha lanciato il position paper su "Raggiungere un'assistenza olistica centrata sulla persona per non lasciare indietro nessuno: un contributo per migliorare la vita quotidiana delle persone affette da una malattia rara e delle loro famiglie". Con questo documento, EURORDIS e i suoi membri hanno invitato l'UE, tutti i paesi europei e tutte le parti interessate nel settore sanitario e sociale ad agire sulla base di dieci raccomandazioni per garantire un'assistenza olistica per i 30 milioni di europei che vivono con una malattia rara e il loro famiglie entro il 2030. Lanciato durante il Meeting dei membri di EURORDIS, con sessioni plenarie dedicate e un seminario, il documento è stato anche ampiamente diffuso a tutte le parti interessate alle malattie rare e ai media.

Romano Astolfo, Paola Bragagnolo

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.

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 (RNMR) presso l'Istituto Superiore di Sanità, al quale i registri regionali/interregionali delle malattie rare (RRMR) 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/Province Autonome (PPAA) hanno convenuto sulla necessità di un'azione di coordina-

mento sovra-regionale nel settore delle malattie rare ed hanno siglato specifici accordi in sede di Conferenza Stato-Regioni/PPAA (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 delle persone 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.

In particolare, la seconda conferenza nazionale sulle malattie rare svoltasi dopo che nel frattempo era stata distribuita il 18 dicembre 2012 una prima bozza del Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR) 2013-2016 - elaborata da un ristretto gruppo di lavoro di nomina ministeriale, nel quale non erano stati coinvolti rappresentanti delle persone con malattia rara - 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 delle PcMR 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 di 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 decisivi 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. Ad inizio 2020, grazie al cosiddetto emendamento Noja al Decreto Legge Milleproroghe, modificando la Legge n. 167/2016 si è stabilito un termine preciso (fine giugno 2020) entro cui il Ministero della Salute dovrà completare il processo di revisione e ampliamento del panel di malattie diagnosticabili tramite screening e si è previsto un aumento di fondi pari a 2 milioni di euro in più per l'anno 2020 e ulteriori 2 milioni per il 2021 per la diagnosi precoce tramite screening. Il lavoro svolto dal Centro Nazionale Malattie Rare è stato 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 in questi anni 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 socio-sanitari 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 colloca-

zione 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. 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. Alcuni di questi elementi sono stati recentemente ripresi nella proposta di disegno di legge sulle malattie rare (che ha unificato diverse proposte precedentemente avanzate) attualmente in fase di discussione dal titolo "Norme per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani e della cura delle malattie rare. C. 164 Paolo Russo, C. 1317 Bologna, C. 1666 De Filippo, C. 1907 Bellucci e C. 2272 Panizzut".

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.

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)⁷ in quanto non ne rispettano i criteri di definizione, *in primis* quello epidemiologico della rarità⁸. 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 del 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 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 dispendiose 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 iperammonemie ereditarie; difetti congeniti del metabolismo e del trasporto dei carboidrati escluso diabete mellito, 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/anagrafi/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 appartenenza, 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 Lorenzin"). 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 sui 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 ERNs⁹ 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 il 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. Per prendere visione dello stato dell'arte della partecipazione degli HCP italiani alle ERNs⁴ si rimanda alla Sezione C) par. 3.1 "Rete per le malattie rare e centri di competenza"

Romano Astolfo, Paola Bragagnolo

2.2.1 L'attività di UNIAMO nel 2019¹⁰

A inizio del 2019, UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare Onlus contava circa 120 associazioni affiliate, con un incremento del 15% circa rispetto a due anni prima. Le due assemblee tenutesi nel corso dell'anno hanno visto la partecipazione di buona parte dei rappresentanti associativi, che hanno condiviso la politica della Federazione e lanciato spunti per nuove progettualità.

La prima assemblea del 2019, di carattere straordinario, ha modificato lo statuto secondo i dettami del Codice del Terzo Settore e rinnovato alcuni articoli, alla presenza di un notaio. La Federazione, infatti, avendo personalità giuridica, è costituita con atto pubblico. Uno dei cambiamenti più significativi è stato il ricongiungimento dell'anno fiscale di rendicontazione all'anno solare, con un passaggio di esercizio ridotto a sei mesi per la fine del 2019. Dal 1° gennaio 2020 UNIAMO inizia il primo esercizio fiscale con le nuove regole. La presenza massiccia delle associazioni, registrata in quell'occasione, ha permesso di poter condividere in maniera piena gli obiettivi per l'anno in corso e il successivo, poi confermati nell'assemblea ordinaria di ottobre.

Il 2019 ha visto un avvicendamento nella carica presidenziale, passata da Tommasina Iorno a Annalisa Scopinaro, che ricopriva il ruolo di Vice Presidente nella precedente compagine del Consiglio Direttivo. Anche fra i consiglieri, arrivati a scadenza di mandato, ci sono stati alcuni cambiamenti: Claudio Ales ha deciso di non rinnovare il suo impegno per potersi dedicare ad importanti progetti in corso per la sua Associazione (PTEN Italia). Sono così state elette Eva Pesaro, Associazione Italiana Sindrome di Poland, e Alessandra Ferrini, Associazione Alfa 1 AT.

Dopo l'intensa attività di coinvolgimento delle istituzioni nell'anno precedente, nel corso del 2019 la Federazione ha dedicato una serie di azioni per rafforzare la propria attività politica, già consolidata precedentemente.

Sono stati quindi intensificati i contatti con parlamentari che avevano dimostrato interesse per le tematiche afferenti alle malattie rare; sono stati presentati emendamenti al Patto della Salute, esplicitati durante la Maratona della Salute dalla consigliera Alessia Brunetti; emendamenti

accompagnati da un sostanzioso documento riepilogativo sul tema "Garantire alle persone affette da malattie rare il diritto alla migliore qualità di vita possibile" anticipato a voce della consigliera Margherita Gregori in audizione al Senato. La Federazione ha presentato parere in merito allo Schema di decreto legislativo recante modifiche al decreto legislativo 6 novembre 2007, n.200, di attuazione della direttiva 2005/28/CE, adottato in attuazione delle deleghe per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano durante l'audizione tenutasi in Commissione Igiene e Sanità del Senato in data 13 marzo. UNIAMO ha inoltre presentato emendamenti alle tre proposte di legge sulle Malattie Rare (Disposizioni in favore della ricerca sulle malattie rare e per la loro cura - Dep. Paolo Russo; Norme per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani e della cura delle malattie rare - Dep. Fabiola Bologna et al.; Norme per il sostegno della ricerca, della produzione di farmaci orfani nonché della cura delle malattie rare e in favore delle famiglie con bambini affetti da tali malattie - Dep. De Filippo et al.) durante le audizioni svoltesi in Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati in data 15 ottobre e 12 novembre 2019.

Inoltre, è stato condotto un processo partecipativo che ha coinvolto le associazioni per presentare ad AIFA un documento condiviso con le osservazioni sulla bozza di contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali, sulla quale è stata promossa una consultazione pubblica durante il mese di marzo.

È proseguita l'attività istituzionale di partecipazione ai Tavoli dove la Federazione era già presente e a cui si sono aggiunti l'auspicato Gruppo di lavoro per l'aggiornamento del Piano Nazionale Malattie Rare, costituito presso il Ministero della Salute e il Tavolo promosso dal Consiglio Superiore di Sanità, sulla facilitazione dell'introduzione delle Terapie Omiche nella pratica ospedaliera, ambedue con la presenza della Presidente Annalisa Scopinaro.

Sono continuati gli incontri del Centro di Coordinamento dei Comitati Etici costituito presso AIFA, al quale ha una delega Tommasina Iorno, e del Centro di coordinamento sugli screening neonatali presso l'Istituto Superiore di Sani-

tà, dove UNIAMO è rappresentata da Alessandro Segato.

Nella seconda metà dell'anno la Federazione ha organizzato di propria iniziativa ulteriori tavoli di dialogo: il Tavolo Gravi Disabilità, per la raccolta di istanze comuni da portare alle istituzioni, e il Tavolo Terapie Avanzate, sulla scorta del progetto "Rare Impact" sviluppato da EURORDIS, per l'elaborazione di un documento condiviso e trasversale tra stakeholder da presentare al Parlamento Europeo.

Ambedue le iniziative hanno avuto un grande riscontro da parte delle associazioni e delle istituzioni. In particolare, il Tavolo Terapie Avanzate ha visto la partecipazione di rappresentanti di AIFA, Ministero della Salute (DG Programmazione Sanitaria e DG Ricerca e Innovazione in Sanità), Assobiotec, Farindustria, EURORDIS, Fondazione Telethon (e alcune delle aziende direttamente coinvolte nello sviluppo di tali terapie).

Nel corso dell'anno 2019 sono state esplicitate e realizzate la maggior parte delle azioni previste dal 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-Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie Aps, e co-finanziato dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali (avviato a fine settembre 2018). Il progetto è nato 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 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 attraverso lo sviluppo di nuovi servizi in grado di rispondere ai bisogni di conoscenza, orientamento, supporto e accompagnamento, espressi dalle persone con malattia rara, dai loro familiari, caregiver e rappresentanti associativi.

Sono stati quindi realizzati tre incontri di formazione sulle help line associative per le malattie rare, culminati nella pubblicazione di una guida operativa alla istituzione di help line associative e tre incontri di formazione sulla legge del terzo settore, che si sono tenuti in diverse regioni d'Italia da nord a sud. Nel corso dei diversi incontri è stata rafforzata la rete territoriale a cui la Federazione tiene particolarmente, per l'opportunità di creazione di relazioni dirette tra associazioni e persone con malattia rara con le istituzioni cliniche e pubbliche locali: sono state messe in contatto le Associazioni con le sedi locali di INPS, attraverso la conoscenza dei referenti di competenza; grazie al supporto del Consiglio Nazionale del Notariato sono state poste le basi per una migliore conoscenza della Legge 116/2016 sul "Dopo di noi". Gli incontri hanno visto anche la partecipazione di esponenti dei Centri di coordinamento regionale per le malattie rare, di responsabili delle help line regionali e nazionale, assessori Regionali per l'integrazione socio-sanitaria. Inoltre, grazie alla collaborazione con il Forum del Terzo Settore sono

stati realizzati incontri con Cooperative Sociali che hanno realizzato progetti concreti per la vita indipendente, con speciale riguardo al settore agricolo. Infine, le sedi locali di ANFFAS sono state invitate a presentare le loro attività a favore delle persone con disabilità.

E' stata elaborata, attraverso vari incontri con le associazioni, una position paper sullo SNE, condivisa anche con il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, nella persona della Direttrice Domenica Taruscio, che l'ha presentata anche al Centro di Coordinamento Nazionale per lo SNE per una validazione formale dei contenuti. Analogamente, sempre con una logica partecipativa con le associazioni e di confronto con gli altri stakeholder di settore, si è proceduto all'elaborazione di un position paper sulle help line istituzionali per le persone con malattia rara, i loro familiari e caregiver.

Sono continuate anche le attività del progetto "SAIO in Rete", che ha permesso di puntualizzare meglio le attività dello Sportello di Ascolto, Orientamento e Informazione sulle malattie rare. Grazie ad un'azione mirata, sono state supportate 7 Associazioni nella raccolta della documentazione necessaria al sostegno delle loro istanze presso organi istituzionali. Quanto assemblato è stato quindi presentato al Ministero della Salute presso le Direzioni Generali competenti. Le richieste delle associazioni spaziavano dal riconoscimento della qualifica di malattia rara, al riconoscimento di singoli codici di esenzione ed altro ancora.

A metà anno è giunta l'approvazione del progetto "IntegRare", con la co-partecipazione di ben quattro partner tra le Associazioni federate, che ha l'obiettivo di promuovere interventi e servizi per l'inclusione delle persone con malattie rare, sulla scia della richiesta di integrazione socio-sanitaria affermata in occasione della Giornata mondiale delle malattie rare 2019. Il lavoro di strutturazione del progetto ha impegnato qualche mese, per poter condividere in maniera strutturata le attività di progetto in modo che fossero realmente trasversali e utili a tutta la comunità delle persone con malattia rara.

Nel corso del 2019 è giunto al termine il progetto "VocifeRare", cofinanziato dalla Fondazione con il Sud. Il progetto ha promosso interventi di sensibilizzazione, formazione, accompagnamento e supporto alla comunicazione, per favorire l'azione delle organizzazioni dei pazienti e migliorare la condizione delle persone con malattia rara nelle regioni del Sud attraverso un processo di empowerment individuale, organizzativo e di comunità. Il piano di intervento è stato duplice: aumentare la capacità di gestione, comunicazione, trasparenza e visibilità verso l'esterno delle singole associazioni attraverso l'integrazione di percorsi formativi (anche a distanza) e supporti consulenziali di accompagnamento; migliorare la capacità di lavoro di rete attraverso la presenza di facilitatori e strumenti che supportino il coordinamento su base territoriale delle associazioni in una logica di azione integrata con la dimensione nazionale. Il progetto, partito a giugno 2017, ha fatto tappa in Ba-

silicata, Calabria, Campania, Puglia, Sicilia e Sardegna, per un totale di 9 appuntamenti. Nel corso degli appuntamenti, come di consueto nelle attività federative, sono stati rafforzati i legami con le associazioni territoriali e i Coordinamenti regionali per le malattie rare.

Il portale live.malattirari.it, sviluppato durante il progetto "RINGS", è stato nel corso del 2019 sottoposto ad una revisione completa, con particolare riguardo alle nuove normative del GDPR (General Data Protection Regulation), in modo da ottemperare in maniera piena a quanto necessario per essere in regola e poterlo utilizzare come piattaforma per il video-consulso, una nuova modalità di accesso al servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento sulle malattie rare promosso dalla Federazione.

A maggio 2019, con la costituzione formale, a Bucarest, del gruppo ePag Italia, è giunto a completamento un percorso che ha visto impegnata la Federazione fin dalla fine del 2017. La necessità di un coordinamento e una maggior sinergia fra le persone italiane nominate come rappresentanti dei pazienti europei all'interno delle ERN si era fatta sentire fin dalla costituzione di queste ultime. Grazie ad una volontà condivisa, il gruppo si è dato regole interne, ha nominato un Comitato Esecutivo (nel quale siede di diritto un rappresentante di UNIAMO) e ha cominciato alcune attività a supporto sia dei propri membri che della comunità delle persone con malattia rara in generale. Il gruppo, il primo del suo genere costituito in Europa, ha presentato la propria esperienza come buona prassi in diversi consessi europei.

L'attività della Federazione nelle Regioni non si è fermata, sia dove c'è un riconoscimento formale di un delegato (Sicilia, Puglia, Abruzzo, Lombardia) sia dove è stato dato un supporto alle associazioni del territorio (Campania, Umbria, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Liguria, Lazio, Sardegna). In particolare in Campania, grazie alla disponibilità del Prof. Giuseppe Limongelli, la Federazione ha partecipato ai lavori del tavolo allargato a più realtà del territorio, portando la propria esperienza nazionale.

Nella seconda metà dell'anno si sono intensificate alcune attività di advocacy e di collaborazione con altre realtà. UNIAMO è entrata a far parte della rete di Pro Bono Italia, diramazione nazionale della rete globale di avvocati dediti ad attività di supporto gratuito a organizzazioni non-governative e senza scopo di lucro. Dell'Italian Pro Bono Roundtable, una rete informale di avvocati e associazioni senza scopo di lucro lanciata dal PILnet (Public Interest Law Network) nell'Aprile del 2014, fanno parte istituzioni di rilievo quali Arci, Comunità di Sant'Egidio, Croce Rossa Italiana, Cospe, Medici senza Frontiere, Save the Children Italia Onlus, molti altri ed ora, appunto, anche Uniamo.

Nel corso della convention di Fondazione Telethon sul Lago di Garda, a ottobre 2019, nella consueta riunione con le associazioni è stato dato formale riconoscimento all'azione di advocacy della Federazione, distinguendo fra il ruolo della Fondazione, che è da sempre votata alla

ricerca, e quello di supporto alla promozione e alla difesa dei diritti in sanità e nelle politiche sociali della comunità delle persone con malattia rara portata avanti da UNIAMO.

Sono proseguiti i rapporti con Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI), attraverso la partecipazione ai gruppi di lavoro Ethical Legal Societal Issues (ELSI) e Registri.

La collaborazione con ALTEMS (Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari dell'Università Cattolica) si è arricchita di una partecipazione della Federazione alla docenza al Master "Patient Advocacy Management", nel quale è stata prevista anche l'assegnazione ogni anno di una borsa di studio a favore di persone segnalate da UNIAMO.

Abbiamo dato il nostro contributo all'implementazione di alcune pagine del sito Doveecomemicro.it, il portale dedicato alla ricerca, analisi e valutazione dei servizi offerti da tutte le strutture sanitarie italiane, ora arricchito da una sezione dedicata alle malattie rare.

La partecipazione, quasi sempre nella giuria, a numerose iniziative a premio e manifestazioni ha composto il quadro delle attività di sensibilizzazione, in particolare: il concorso "Make to Care" promosso da Sanofi Italia, il "Rare Disease Hackaton" organizzato da Shire ora parte di Takeda, il Festival cinematografico "Uno Sguardo Raro", il Premio "A fianco del coraggio" promosso da Fondazione Roche, il concorso "Più Unici che rari - Storie dei ragazzi della 3° C" promosso da Sanofi Italia nelle scuole e presentato anche a Didacta Italia (fiere dedicate al mondo della scuola e promossa dal MIUR).

Da ultimo, abbiamo partecipato ai lavori di Crea Sanità per la stesura del Rapporto sulla misurazione della performance dei SSR (luglio 2019), di OSSFOR per la realizzazione del quaderno sui PDTA (novembre 2019), presentato la Federazione all'interno del convegno annuale della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici (SIFO) in una sessione dedicata, nonché ad interessanti incontri di confronto ad alto livello organizzati da ASPEN Institute Italia. Infine, si ritiene utile ricordare che il Rapporto MonitoRare è stato citato, insieme al Servizio SAIO e alla più generale attività della Federazione, nel Rapporto 2019 "Meridiano Sanità", a cura di The European House - Ambrosetti.

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

Anno	Italia	Europa	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)"	2017	Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" Decreto del Ministero della Salute del 7 settembre 2017 "Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" Accordo Conferenza Stato-Regioni del 21 settembre 2017 per la realizzazione della Rete Nazionale dei Tumori Rari	
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		2018	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" Legge 30 dicembre 2018, n. 145. "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021"	
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)	2019	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 Legge 28 febbraio 2020, n. 8 di conversione del Decreto Legge 30 dicembre 2019, n. 162 "Disposizioni urgenti in materia di proroga di termini legislativi, di organizzazione delle pubbliche amministrazioni, nonché di innovazione tecnologica"	Decisione di esecuzione 2019/1269 UE della Commissione del 26 luglio 2019 (modifica Decisione di esecuzione 2014/287/UE)
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 2014/2087/UE 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	Consiglio d'Europa - Consiglio dei Ministri: raccomandazione agli Stati Membri (2016)6 circa la ricerca su materiale biologico di origine umana			

Note

2. Il quadro normativo italiano nel contesto europeo

1. 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 2. Per una trattazione più estesa del Fondo Nazionale Politiche Sociali si rimanda alla consultazione del sito www.condicio.it che presenta un'interessante e approfondita disamina dell'oggetto.
2. 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.
3. Si tenga presente che un HCP può afferire a più ERNs.
4. Al riguardo si specifica che non tutti i rappresentanti delle persone con malattia rara coinvolti nei comitati della ERN fanno parte degli ePAGs.
5. 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 alla stesura di questo paragrafo.
6. Fonte: https://ec.europa.eu/health/ern_it (Dati scaricati al 22.6.2020).
7. 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.
8. 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.
9. La durata dell'Organismo è di 36 mesi dalla data di insediamento, salvo proroghe.
10. A cura di Annalisa Scopinaro.

Romano Astolfo, Stefania Porchia

3. Le persone con malattia rara in Italia

3.1 Il Registro Nazionale e i Registri Regionali delle Malattie Rare¹

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 informativi².

L'8 giugno 2009 il Consiglio dell'Unione Europea ha pubblicato nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea la *Raccomandazione su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02)*. In questo documento il Consiglio raccomanda agli Stati Membri sette azioni, la seconda delle quali è dedicata proprio alla definizione, codificazione e inventariazione adeguati delle malattie rare.

Estratto dalla Raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea 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) *mirare a garantire che le malattie rare siano adeguatamente codificate e rintracciabili in tutti i sistemi di informazione sanitaria, ...*

5) *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 Decreto Ministeriale (DM) n. 279/2001 l'Italia è stata uno dei primi Paesi a porre grande attenzione al tema dei registri dedicati alle malattie rare. 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 il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR di cui all'art. 3 del D.M. 279/2001) e i registri regionali e/o interregionali (RRMR, di cui all'art. 2 del DM 279/2001).

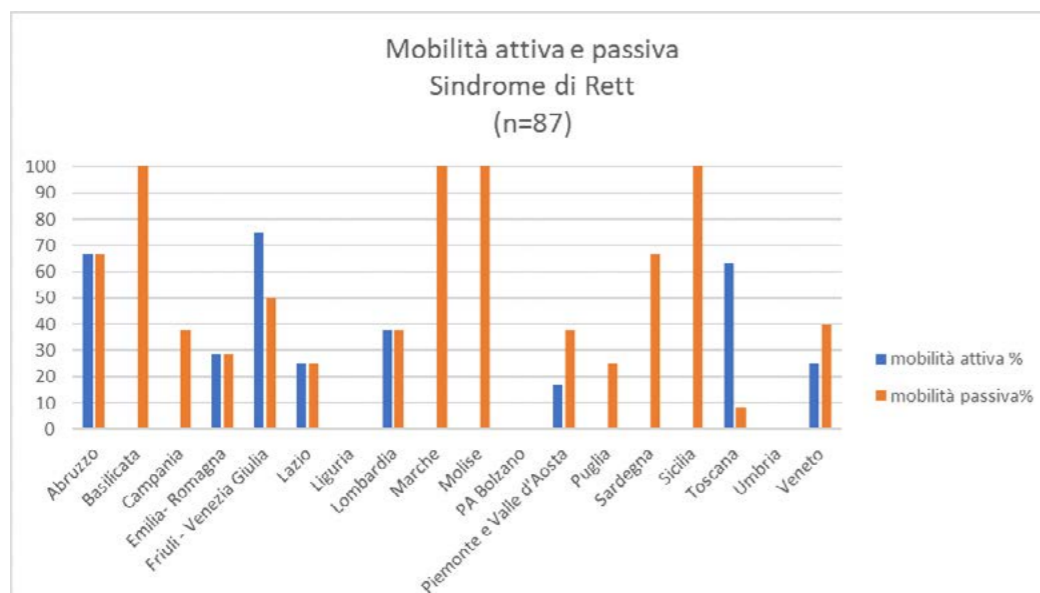
Mediante l'Accordo del 10 maggio 2007 tra lo Stato, le

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 e/o interregionali prima del loro invio al RNMR.

Pertanto, una parte dei dati raccolti mediante i Registri regionali/interregionali alimenta il RNMR al fine di ottenere la sorveglianza epidemiologica nazionale delle malattie rare, valutare il fenomeno nel suo complesso, effettuare stime di occorrenza di specifiche per le singole malattie rare e realizzare ulteriori specifici studi ed analisi. Per una più completa ed esaustiva disamina del RNMR si rimanda alle pubblicazioni sull'oggetto da parte del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità³. Il RNMR rappresenta quindi uno strumento scientifico ed istituzionale con importanti potenzialità, in grado di fornire informazioni sulla sorveglianza epidemiologica e dati utili per la programmazione sanitaria e per il miglioramento della *governance* della Rete Nazionale Malattie Rare.

La sorveglianza epidemiologica che il RNMR effettua è relativa alle malattie rare esentate e contenute nel DM 279/2001 (e nel successivo aggiornamento Allegato 7 - DPCM gennaio 2017). I dati raccolti a livello nazionale permettono diversi tipi di analisi dei dati, fra cui per esempio: analisi statistiche sulle certificazioni di malattie rare diagnosticate in un determinato periodo di riferimento; analisi della performance dei centri di expertise; analisi della migrazione sanitaria nazionale. Quest'ultimo fenomeno è di particolare rilievo per le malattie rare, in quanto caratteristico dei pazienti che si recano in una Regione/PA diversa dalla propria residenza per ricevere una certificazione di diagnosi e un piano terapeutico.

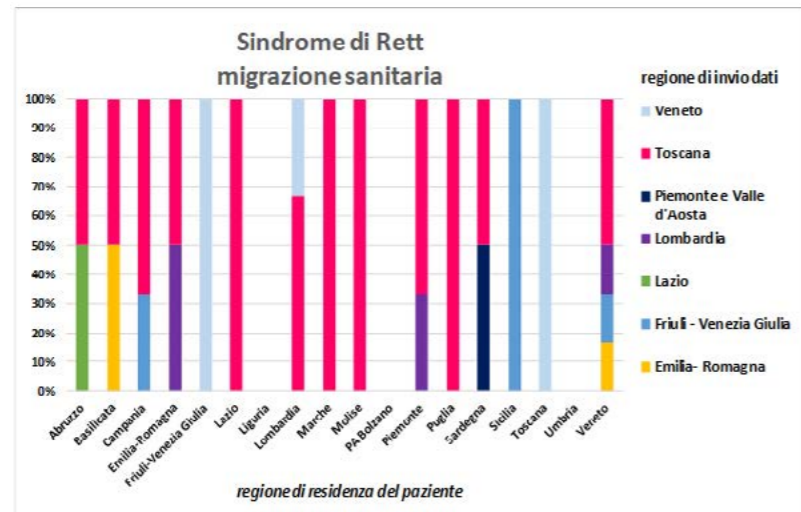
Relativamente alla migrazione sanitaria, si presenta l'esempio della sindrome di Rett, illustrando i dati relativi alle diagnosi raccolte dal RNMR nel biennio 2017/2018 gentilmente messi a disposizione dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS.



-mobilità attiva: certificazioni e prestazioni erogate da ciascuna regione a cittadini non residenti.

-mobilità passiva: certificazioni e prestazioni erogate ai cittadini al di fuori della regione di residenza.

Corre l'obbligo di evidenziare in premessa che si tratta solo di complessivi 87 casi a livello nazionale per cui le percentuali osservate possono essere suscettibili di variazioni rilevanti anche in presenza di piccole variazioni in valore assoluto, ma sono comunque utili in termini esemplificativi. In sintesi, i grafici mostrano la mobilità attiva e passiva a livello di varie Regioni/PPAA e la migrazione sanitaria sul territorio nazionale dei pazienti per ottenere la diagnosi di sindrome di Rett. In particolare dai dati puntuali si evince, ad esempio, una maggiore mobilità passiva per l'Abruzzo - i cui residenti si spostano in Toscana e nel Lazio - e per Lazio, Marche, Molise e Puglia - i cui residenti hanno ricevuto una certificazione di diagnosi in Toscana; mentre in altre Regioni e Province Autonome (Liguria, PA Bolzano e Umbria) il fenomeno della migrazione sanitaria è assente.



Come mostrato in questo esempio con l'analisi della migrazione sanitaria per la sindrome di Rett, il valore aggiunto del RNMR è la capacità di essere l'unico strumento, al momento, in grado di fornire informazioni nazionali, pertanto complete su tutte le Regioni e PPAA. Oltre a ricevere i dati provenienti dai Registri Regionali/interregionali (dataset), il RNMR sta integrando il monitoraggio epidemiologico delle malattie rare con altre fonti informative attraverso i Registri di specifiche patologie, realizzati in collaborazione con le Associazioni d'utenza o con gruppi di ospedali specializzati in malattie rare non incluse nel DM 279/2001 (e nel successivo aggiornamento Allegato 7 - DPCM gennaio 2017); infine, è da sottolineare che il RNMR è inserito nel Sistema Statistico Nazionale (SISTAN) sin dal 2014 (ISS-00046).

Il lavoro effettuato negli anni ha permesso di mettere a punto in Italia un sistema di monitoraggio delle malattie rare, articolato nei registri regionali/interregionali e nazionale, unico nel panorama europeo; questo sistema è idealmente estensibile a molte altre malattie rare che ad oggi non sono incluse in quanto, come precedentemente specificato, il RNMR riceve i dati dai Registri regionali/interregionali relativi alle malattie rare esentate e contenute nel DM 279/2001 (e nel successivo aggiornamento Allegato 7 - DPCM gennaio 2017).

Infine, rispetto al tema dei Registri (nazionale e regionali/interregionali) dedicati alle malattie rare, il Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, si è posto l'obiettivo di migliorare i dati raccolti sia in termini di copertura della popolazione che

in termini di completezza e di qualità del dato raccolto; inoltre, 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 PA (dal 2007 è implementato nel sistema informativo dell'area vasta di cui è capofila la Regione Veneto).

Estratto dagli obiettivi del Piano Nazionale Malattie Rare 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

In conclusione il Registro nazionale delle malattie rare e i Registri regionali/interregionali delle malattie rare rappresentano dei cardini del sistema malattie rare in Italia fin dal DM n. 279/2001. Tuttavia, come messo in evidenza nelle precedenti edizioni di MonitoRare, la disponibilità di dati completi e robusti da porre alla base della programmazione nazionale e regionale ha incontrato difficoltà in quanto i sistemi di registrazione regionali sono diversi tra loro sia da un punto di vista organizzativo che di infrastruttura informatica di supporto. Questa difficoltà, a partire dalla primavera 2018, si è ulteriormente aggravata a causa dell'ampliamento dell'elenco delle patologie rare introdotto con l'aggiornamento dei LEA avvenuto nel 2017. I RRRM, 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.

Romano Astolfo, Stefania Porchia

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

A partire dall'ampliamento dell'elenco delle patologie rare introdotto con l'aggiornamento dei LEA avvenuto nel 2017, UNIAMO ha avviato la raccolta periodica di alcuni dati, direttamente dalle Regioni/PPAA con riferimento al numero di persone con malattia rara residenti in Regione/PPAA e presenti nel RRMR, rilevandone l'ammontare complessivo e distinto per fascia di età (pediatrica/adulta) e gruppi di patologie, nonché il numero di persone inserite nel RRMR nel corso dell'ultimo anno. Siamo giunti quindi alla terza edizione di questa analisi che è andata nel tempo progressivamente affinandosi nelle modalità di rilevazione e completandosi in termini di collaborazione da parte delle Regioni/PPAA.

In occasione di questa edizione del Rapporto, per la quale i dati sono stati aggiornati al 31.12.2019, il pool di Regioni/PPAA che ha partecipato, nonostante i tempi brevi e la contemporaneità dell'emergenza epidemiologica da COVID-19 è molto ampio: all'appello, infatti, mancano solamente Basilicata, Calabria e Marche che globalmente rappresentano meno del 7% della popolazione complessiva del Paese. È quindi possibile procedere con sempre maggiore precisione nella sfida che fin dalla prima edizione di Monitorare ci siamo posti: stimare la presenza di PcMR in Italia e, ove possibile, qualificarle per età e per gruppo di patologie.

Corre l'obbligo di ricordare fin da subito che si tratta di un'operazione di stima utile per definire un ordine di grandezza del fenomeno che non vuole e non può essere sostitutiva del lavoro di integrazione dei RRMR svolto dal CNMR-ISS in collaborazione con le Regioni/PPAA attraverso il Registro Nazionale Malattie Rare descritto in precedenza che si basa su un set informativo molto più ampio - consentendo conseguentemente analisi più approfondite - e prevede ulteriori processi di verifica e validazione dei dati.

Pur nei limiti sopra esplicitati, è evidente l'importanza di questa operazione, utile per una corretta programmazione sanitaria ma anche sociale e socio-sanitaria in particolare dopo l'allargamento della platea di patologie inserite nell'elenco delle malattie rare introdotta con l'approvazione dei nuovi LEA realizzata nel 2017.

Nella tabella che segue viene riportato il grado di collaborazione da parte delle Regioni/PPAA in occasione delle ultime 2 rilevazioni: solo la Regione Calabria non ha mai comunicato i dati sulle PcMR né relativi al 2018 né al 2019 (e neanche in precedenza). Inoltre, a questa ultima rilevazione non sono riuscite a collaborare al momento le Regioni Basilicata e Marche che, invece, avevano aderito alla rilevazione dello scorso anno. Al pool di Regioni/PPAA che hanno comunicato i dati si aggiunge quest'anno l'Abruzzo. Complessivamente le informazioni raccolte relativamente al 2019 si riferiscono ad una popolazione di complessive 56.324.275 persone ovvero oltre il 93% della popolazione nazionale.

La collaborazione all'indagine da parte delle Regioni/PPAA negli anni

Regioni/PPAA	2019	2018	2017
Abruzzo	SÌ	NO	NO
Basilicata	NO	SÌ	SÌ
Calabria	NO	NO	NO
Campania	SÌ	SÌ	SÌ
Emilia-Romagna	SÌ	SÌ	SÌ
Friuli-Venezia Giulia	SÌ	SÌ	SÌ
Lazio	SÌ ⁴	SÌ ⁵	SÌ
Liguria	SÌ	SÌ	SÌ
Lombardia	SÌ	SÌ	SÌ
Marche	NO	SÌ	NO
Molise	SÌ	SÌ	SÌ
Piemonte e Valle D'Aosta ⁶	SÌ	SÌ	SÌ
P.A. Bolzano	SÌ	SÌ	SÌ
P.A. Trento	SÌ	SÌ	SÌ
Puglia	SÌ	SÌ	SÌ
Sardegna	SÌ	SÌ	SÌ
Sicilia	SÌ	SÌ	SÌ
Toscana	SÌ	SÌ	SÌ
Umbria	SÌ	SÌ	NO
Veneto	SÌ	SÌ	SÌ

Possiamo quindi dire che per tutte le Regioni/PPAA, ad eccezione della Calabria, sono disponibili i dati relativi alle persone inserite nei RRMR aggiornati per la maggior parte dei casi al 31.12.2019 e, limitatamente a 3 Regioni - Basilicata, Marche e Lazio - al 31.12.2018. Si tratta quindi di una base di dati che copre praticamente tutto il territorio nazionale, aggiornata, da cui si possono fare delle stime sempre più precise su prevalenza, incidenza, composizione per gruppo di malattie, composizione per età delle persone con malattia rara.

I dati raccolti sono specificatamente riferiti alle persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017, viventi, inserite nel RRMR e residenti nella stessa Regione/PPAA che ha inviato i dati: questa scelta, permette di contenere anche il possibile rischio legato alle doppie contabilità essendo il tasso di mobilità interna della popolazione a livello nazionale pari a circa il 2,2% (Istat, 2018) e quindi assolutamente trascurabile ai nostri fini. Un possibile elemento di criticità di questa scelta è, invece, legato alle PcMR che risultano inserite in un RRMR diverso da quello della Regione/PPAA di residenza per effetto di quella mobilità sanitaria ben esemplificata nel par. 3.1 il cui livello non è omogeneo in tutto il Paese. Nel rapporto 2017 questa mobilità interna, sulla base dei dati all'epoca raccolti, era stata stimata in circa il 20% complessivo delle PcMR un dato che verrà utilizzato anche in questa edizione del rapporto anche se, in ragione della modifica delle patologie incluse nell'elenco delle malattie rare conseguente all'aggiornamento dei LEA, andrebbe verificato e aggiornato.

Il confronto fra i dati raccolti negli ultimi due anni dovrebbe in teoria restituire un quadro consolidato dell'effetto dell'allargamento dell'elenco delle malattie rare comprese nei LEA e quindi ci si aspetta di rilevare un aumento delle persone inserite, anche come effetto della sempre maggiore capacità della rete nazionale malattie rare di intercettare e prendere in carico le PcMR - anche grazie alle importanti politiche di screening neonatale intraprese in questi ultimi anni - e quindi anche un incremento della prevalenza complessiva. La maggior solidità della base di dati dovrebbe anche teoricamente portare ad una diminuzione della diversità territoriali in relazione alla prevalenza⁷, anche se, a causa della mobilità regionale, probabilmente non si arriverà mai ad avere una completa omogeneità.

I dati confermano queste ipotesi: come ci si attendeva, tutte le Regioni/PPAA per le quali è possibile operare un confronto hanno fatto registrare nell'ultimo anno un aumento del numero di PcMR inserite nei RRMR. In alcuni casi, come il Friuli Venezia Giulia e la Sardegna l'aumento è stato molto consistente (oltre un quarto delle PcMR registrate nel 2018 da un anno all'altro⁸), in altre regioni come la Toscana e la Campania l'incremento si attesta sotto al 5%. Alcune di queste diversità, oltre che dal diverso grado di maturità del RRMR, potrebbero anche essere determinate dalla maggiore o minore capacità dei sistemi di gestire nell'estrapolazione dei dati le malattie rare

per le quali vi sono dei limiti alla validità temporale delle esenzioni. Limitando l'analisi alle sole Regioni/PPAA confrontabili (quelle cioè che hanno fornito i dati per entrambe le annualità considerate), considerando la somma delle PcMR inserite nei RRMR si registra un incremento complessivo dell'11,6% dovuto probabilmente - oltre al lato all'onda lunga della piena operatività dei nuovi LEA e dall'altro dalla sempre maggiore precisione dei RRMR.

Nella precedente edizione di MonitoRare eravamo riusciti a mappare attraverso i RRMR la presenza di 306.851 PcMR e quindi, considerando solo il valore assoluto complessivo, la copertura raggiunta quest'anno - oltre 345.000 PcMR - aumenta di quasi 45.000 unità rispetto all'anno precedente. Se consideriamo l'edizione 2017 di MonitoRare (160.584 PcMR mappate nei RRMR) il dato è praticamente più che raddoppiato.

Persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 residenti in Regione e inserite nel RRMR 2018-2019 (dati viventi al 31/12)

Regioni/PPAA	N. PcMR residenti registrate nei RRMR		Variazione 2018-2019
	31.12.2019	31.12.2018	
Abruzzo	1.592	n.d.	n.a.
Basilicata	n.d.	1.158	n.a.
Calabria	n.d.	n.d.	n.a.
Campania	23.288	22.186	4,97%
Emilia-Romagna	32.599	28.384	14,85%
Friuli-Venezia Giulia	4.519	3.475	30,04%
Lazio ⁹	28.653	23.188	23,57%
Liguria	7.076	6.103	15,94%
Lombardia	82.197	75.572	8,77%
Marche	n.d.	12.489	n.a.
Molise	1.002	902	11,09%
Piemonte e Valle d'Aosta ¹⁰	39.957	36.181	10,44%
P.A. Bolzano	4.199	3.678	14,17%
P.A. Trento	3.734	3.335	11,96%
Puglia	21.005	17.657	18,96%
Sardegna	9.351	7.465	25,26%
Sicilia	13.835	12.608	9,73%
Toscana	29.645	28.249	4,94%
Umbria	5.586	4.910	13,77%
Veneto	37.418	34.399	8,78%
TOTALE	345.656	306.851	11,6%

Le differenze territoriali sulla prevalenza rimangono ancora molto marcate passando dal valore minimo pari a 0,12% in Abruzzo al valore massimo di 0,89% in Piemonte-Valle d'Aosta, quindi con un differenziale di 1 a 7 tra i due territori. Sono sicuramente valori che fanno ancora riflettere sulla completezza dei diversi RRRM però si può anche evidenziare come in ben 6 Regioni/PPAA sulle 18 disponibili si registra oggi una prevalenza oltre lo 0,7%: la gran parte di queste Regioni sono tra quelle che hanno storicamente meno mobilità in uscita e, nel contempo, una buona solidità e storicità del RRRM: possono quindi essere considerati dei valori attendibili di riferimento.

In generale nel pool di regioni che hanno fornito i dati (che corrisponde a circa il 93% della popolazione italiana) si registra una prevalenza dello 0,61%, di poco superiore a quella registrata lo scorso anno (pari allo 0,60%) anche se, forse, non in maniera così rilevante come ci si poteva aspettare. In tutte le Regioni/PPAA si registra un aumento della prevalenza.

È evidente come non sia ancora possibile dare una valutazione complessiva sulla prevalenza reale delle PcMR in Italia perché i dati si stanno ancora assestando in molte Regioni/PPAA ma sicuramente si può affermare che il processo di registrazione di tutte le PcMR è avviato in tutti i territori e si sta consolidando nel tempo.

Prevalenza persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 residenti in Regione e inserite nel RRRM al 31.12.2019

Regioni/PPAA	N. PcMR residenti registrate nei RRRM al 31.12.2019	Popolazione residente al 01.01.2019	Prevalenza PcMR 2019	Prevalenza PcMR 2018
Abruzzo	1.592	1.311.580	0,12%	n.a.
Basilicata			n.a.	0,20%
Calabria			n.a.	n.a.
Campania	23.288	5.801.692	0,40%	0,38%
Emilia-Romagna	32.599	4.459.477	0,73%	0,64%
Friuli-Venezia Giulia	4.519	1.215.220	0,37%	0,29%
Lazio ¹¹	28.653	5.879.082	0,49%	n.a.
Liguria	7.076	1.550.640	0,46%	0,39%
Lombardia	82.197	10.060.574	0,82%	0,75%
Marche			n.a.	0,82%
Molise	1.002	305.617	0,33%	0,29%
Piemonte e Valle d'Aosta	39.957	4.482.072	0,89%	0,80%
P.A. Bolzano	4.199	531.178	0,79%	0,70%
P.A. Trento	3.734	541.098	0,69%	0,62%
Puglia	21.005	4.029.053	0,52%	0,44%
Sardegna	9.351	1.639.591	0,57%	0,45%
Sicilia	13.835	4.999.891	0,28%	0,25%
Toscana	29.645	3.729.641	0,79%	0,76%
Umbria	5.586	882.015	0,63%	0,56%

A scopo puramente indicativo, a partire da queste informazioni anche quest'anno si cercherà di provare a determinare un intervallo all'interno del quale collocare la stima del numero di PcMR in Italia secondo i nuovi LEA, in modo da fornire delle indicazioni anche di programmazione sanitaria a livello nazionale e regionale.

Avendo a disposizione per tutte le Regioni/PPAA (ad eccezione della Calabria) il numero di PcMR residenti inserite nei RRRM al 31.12.2019 o, al più, al 31.12.2018, la somma di questi valori dà, per la prima volta, una immagine unitaria dell'insieme delle persone con malattia rara. Per affinare la stima i dati forniti dai RRRM al 31.12.2018 sono stati "attualizzati" applicando l'incremento medio registrato nelle Regioni/PPAA che hanno reso disponibili i dati per entrambi gli anni considerati (pari all'11,6%) mentre per la Calabria si è stimato il numero di PcMR applicando alla popolazione il dato sulla prevalenza media calcolata sull'intero territorio nazionale nel 2019 pari allo 0,61%.

La tabella riporta nella prima colonna il valore comunicato dalle Regioni/PPAA - aggiornato al 31/12/2019 (in nero) oppure al 31.12.2018 (in rosso) -, mentre nella seconda colonna viene operata una prima stima applicando l'incremento medio registrato nell'ultimo anno ai dati delle Regioni per i quali l'aggiornamento è fermo a fine 2018 e stimando il valore della Regione Calabria applicando la prevalenza media rilevata nel 2019. Nella terza colonna viene riportata la popolazione residente al 1.1.2019 e, infine, nell'ultima colonna viene applicata alla popolazione residente la prevalenza media delle 3 Regioni con il valore più elevato (Lombardia, Piemonte e Valle d'Aosta, e Toscana), pari a 0,83%, in modo da ottenere un numero massimo teorico delle PcMR su tutto il territorio nazionale che risulterebbe essere pari a oltre 503.000 unità.

Stima numero massimo di persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 residenti in Regione al 31.12.2019

Regioni/PPAA	N. PcMR residenti registrate nei RRRM al 31.1.2019 ¹²	Stima N. PcMR residenti al 31.1.2019 con dati attualizzati	Popolazione residente al 1.1.2019	Stima max N. PcMR residenti al 31.1.2019
Abruzzo	1.592	1.592	1.311.580	10.944
Basilicata	1.158	1.292	562.869	4.697
Calabria ¹³		11.877	1.947.131	16.248
Campania	23.288	23.288	5.801.692	48.412
Emilia-Romagna	32.599	32.599	4.459.477	37.212
Friuli-Venezia Giulia	4.519	4.519	1.215.220	10.140
Lazio	28.653	31.977	5.879.082	49.058
Liguria	7.076	7.076	1.550.640	12.939
Lombardia	82.197	82.197	10.060.574	83.951
Marche	12.489	13.938	1.525.271	12.728
Molise	1.002	1.002	305.617	2.550
Piemonte e VdA	39.957	39.957	4.482.072	37.401
P.A. Bolzano	4.199	4.199	531.178	4.432
P.A. Trento	3.734	3.734	541.098	4.515
Puglia	21.005	21.005	4.029.053	33.620
Sardegna	9.351	9.351	1.639.591	13.682
Sicilia	13.835	13.835	4.999.891	41.722
Toscana	29.645	29.645	3.729.641	31.122
Umbria	4.607	4.607	882.015	7.360
Veneto	37.418	37.418	4.905.854	40.937
TOTALE	358.324	375.108	60.359.546	503.671
<i>Prevalenza</i>	<i>0,61%</i>	<i>0,62%</i>		<i>0,83%</i>

In questo modo è possibile ottenere una prima valutazione del range entro al quale collocare la stima delle PcMR esenti in Italia, e anche nelle singole Regioni/PPAA, utilizzando quanto registrato nei RRMR - come valore minimo - e il dato stimato ottenuto applicando alla popolazione di ciascuna Regione/PA la media della prevalenza delle 3 Regioni con valore più elevato - come valore massimo. Applicando a questi due valori la stima della mobilità sanitaria (nella misura del 20%), il livello minimo si attesta intorno alle 450.000 unità - confermando sostanzial-

mente il livello minimo stimato lo scorso anno (434.012 unità) mentre si sposta leggermente verso l'alto la stima del livello massimo che passa da 588.468 unità a 604.405, intervallo che comprende i valori stimati in letteratura sulla prevalenza delle PcMR che sono alla base dei documenti di programmazione adottati.¹⁴

Stima del numero complessivo di persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 in Italia al 31.12.2019

	Stima n° PcMR 2019	Prevalenza 2019	Stima n° PcMR 2019 (inclusa stima mobilità)	Prevalenza 2019 (Inclusa stima mobilità)
Minimo stimato sulla base dei dati da RRMR ¹⁵	375.108	0,62%	450.130	0,79%
Massimo (media delle 3 Regioni con valore più elevato) ¹⁶	503.671	0,83%	604.405	1,00%

Un ulteriore elemento interessante sul quale è possibile effettuare delle riflessioni a partire da questi dati è rappresentato dalla forbice esistente fra il numero di PcMR registrate nei RRMR e il numero teorico di PcMR ottenuto applicando ai dati dei RRMR la prevalenza massima considerata nel modello di stima di cui sopra. In alcuni territori, specie dove la prevalenza registrata è ancora bassa, si può in questo modo agevolmente stimare il numero di PcMR "missing" ovvero quelle PcMR che

è molto probabile che siano residenti nel territorio ma o non sono ancora state intercettate dal sistema sanitario oppure non sono ancora state inserite nel RRMR. Tralasciando i territori nei quali la prevalenza è superiore allo 0,7% (quindi non molto distante dal valore massimo utilizzato nel modello di stima) possiamo stimare i "missing" nei vari territori con l'unico obiettivo di focalizzare l'attenzione sulla necessità di sviluppare ogni sforzo affinché nessuna PcMR rimanga fuori dal sistema di sorveglianza sulle malattie rare.

Regioni/PPAA	N. PcMR residenti registrate nei RRMR al 31.12.2019	Stima PcMR residenti applicando la prevalenza massima	Stima delle PcMR "missing"
Abruzzo	1.592	10.944	9.352
Basilicata	1.158	4.697	3.539
Calabria	0	16.248	16.248
Campania	23.288	48.412	25.124
Friuli-Venezia Giulia	4.519	10.140	5.621
Lazio	28.653	49.058	20.405
Liguria	7.076	12.939	5.863
Molise	1.002	2.550	1.548
P.A. Trento	3.734	4.515	781
Puglia	21.005	33.620	12.615
Sardegna	9.351	13.682	4.331
Sicilia	13.835	41.722	27.887
Umbria	4.607	7.360	2.753

L'allineamento tra quanto inserito nei RRMR e quanto stimato applicando la prevalenza massima, considerando i dovuti livelli di flessibilità e rivalutando anche la mobilità interna tra Regioni/PPAA, potrebbe diventare un obiettivo della politica nazionale e regionale sulle malattie rare che può essere nel tempo monitorato e analizzato per capire eventuali problematiche di carattere organizzativo dei RRMR stessi o anche del più ampio sistema sanitario che ha il compito di fare diagnosi nei tempi più rapidi possibili e di prendere in carico sia da un punto di vista sanitario che sociale le PcMR e le loro famiglie.

Romano Astolfo, Paola Bragagnolo

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, è possibile, ad esempio, confrontare la distribuzione per età di queste persone, con particolare riferimento alla popolazione minorile. Molte delle patologie considerate rare insorgono infatti in età pediatrica e molte azioni sono state negli anni adottate per riuscire ad avere diagnosi sempre più tempestive unica possibilità, a volte, di intervenire per preservare la qualità di vita delle persone o la vita stessa.

Ad ulteriore riprova della maturità che stanno raggiungendo i RRMR, tutte le Regioni/PPAA che hanno collaborato all'indagine hanno fornito anche i dati relativi alla popolazione in età pediatrica, consentendo quindi di avere uno spaccato sempre più attendibile della prevalenza delle malattie rare in questa fascia di età e anche della composizione per età delle PcMR al 31/12/2019 in tutto il territorio italiano (con la sola eccezione delle regioni Basilicata, Calabria e Marche). Complessivamente i dati resi disponibili dai RRMR coprono oltre il 94% della popolazione minorenni in Italia.

Il primo, importante, dato che emerge dall'analisi è relativo al fatto che 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 al dato dei due anni precedenti.

Minori di 18 anni con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 residenti in Regione e inseriti nel RRMR al 31.12.2019

Regioni/PPAA	PcMR minori di 18 anni in Regione registrate al 31.12.2019	Popolazione residente < di 18 anni al 1.1.2019	Prevalenza PcMR < 18 anni 2019	Prevalenza PcMR < 18 anni 2018	% PcMR minori di 18 anni sul totale delle PcMR registrate nel RRMR in Regione nel 2019
Abruzzo	378	197.731	0,19%	n.d.	23,7%
Basilicata	n.d.		n.d.	0,17%	n.d.
Calabria	n.d.		n.d.	n.d.	n.d.
Campania	5.331	1.036.534	0,51%	0,49%	22,9%
Emilia-Romagna	6.512	703.326	0,93%	1,10%	20,0%
Friuli-Venezia Giulia	723	177.801	0,41%	0,35%	16,0%
Lazio ¹	6.235	945.147	0,66%	n.d.	21,8%
Liguria	1.467	210.994	0,70%	0,59%	20,7%
Lombardia	11.375	1.655.072	0,69%	0,64%	13,8%
Marche	n.d.		n.d.	1,21%	n.d.
Molise	108	42.641	0,25%	n.d.	10,8%
Piemonte - Valle d'Aosta	6.078	654.654	0,93%	0,85%	15,2%
P.A. Bolzano	625	100.833	0,62%	0,63%	14,9%
P.A. Trento	706	94.121	0,75%	0,68%	18,9%
Puglia	4.835	652.754	0,74%	0,66%	23,0%
Sardegna	1.538	225.423	0,68%	0,56%	16,4%
Sicilia	3.466	845.484	0,41%	0,41%	25,1%
Toscana	8.385	560.544	1,50%	1,39%	28,3%
Umbria	979	133.612	0,73%	0,13%	17,5%
Veneto	6.821	790.453	0,86%	0,80%	18,2%
TOTALE	65.562	9.679.134	0,72%	0,72%	19,4%

Si confermano, come nella precedente edizione del rapporto, alcuni elementi:

- la differenza di prevalenza tra territori rimane molto elevata, anche superiore a quella che è stata registrata nella popolazione complessiva, passando dallo 0,19% dell'Abruzzo all'1,5% della Toscana.
- la prevalenza complessiva calcolata con i dati pervenuti dei minorenni è più alta di quella dell'intera popolazione: 0,72% vs. 0,61% dell'intera popolazione. Se si considera solo la popolazione con più di 18 anni la prevalenza calcolata si riduce allo 0,55%.
- la percentuale di minorenni sul totale delle PcMR inserite nei RRMR è molto variabile tra le Regioni/PPAA. Il valore più basso si registra in Molise con il 10,8% e il più alto in Toscana con il 28,3%. Anche quest'anno si può notare che non sempre l'alta percentuale di minorenni nella composizione delle PcMR coincide con una altrettanto alta prevalenza, ci sono infatti territori come l'area vasta Piemonte-Valle d'Aosta, in cui si associa un'alta prevalenza ad un relativamente basso (sotto il valore complessivo) peso percentuale dei minori sul totale delle PcMR inserite nel RRMR probabilmente dovuto alla alta attenzione rivolta alle malattie dell'adulto (es. malattie reumatiche rare e sla), mentre altre aree geografiche come la Sicilia nelle quali, nonostante la bassa prevalenza sulla popolazione minorile delle PcMR inserite nel RRMR, le PcMR con meno di 18 anni corrispondono ad oltre un quarto delle PcMR globalmente inserite nel RRMR. È evidente che, ancora una volta, ci si scontra con realtà di sistemi sanitari regionali e RRMR diversi, alcuni in grado di intercettare fin dalla prima infanzia le PcMR e a inserirle nei RRMR, altre che stanno ancora perfezionando i percorsi di diagnosi, cura, assistenza, monitoraggio.

Complessivamente, considerando esclusivamente le Regioni/PPAA di cui si dispongono i dati per gli ultimi due anni, si registra un incremento del 10,4%, più contenuto rispetto a quello osservato (11,6%) per il numero totale di PcMR. 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 2019 rimane stabile al 19,4% (era 19,4% nel 2018 e 23,7% del 2017). Mediamente 1 persona con malattia rara su 5 è di minore età, ovvero 4 su 5 sono maggiorenni come già evidenziato nelle precedenti edizioni di MonitoRare.

Seppure adottando una certa cautela nell'utilizzo dei dati a disposizione dovuta alla già evidenziata eterogeneità degli stessi, è possibile stimare un possibile range di variazione del numero delle PcMR con meno di 18 anni in Italia. La metodologia applicata è la stessa utilizzata in precedenza per la stima del numero complessivo di PcMR. In questo caso come valore minimo del range sono stati utilizzati i dati disponibili per ciascuna Regione/PPAA, aggiornando a fine 2019 i dati aggiornati a fine 2018 per Basilicata, Lazio e Marche (applicando l'incremento medio registrato pari al 10,4% in questa fascia di età) e stimando il numero di PcMR in età pediatrica in Regione Calabria applicando la prevalenza complessiva delle PcMR con meno di 18 anni calcolata nel 2019 (pari a 0,72%). Come valore massimo del range è stata, invece, utilizzata la media della prevalenza delle 3 Regioni con i valori più elevati (Emilia Romagna, Piemonte e Valle d'Aosta, Toscana). Anche in questo caso il valore della prevalenza è stato, infine, aumentato di un convenzionale 20% per tenere conto della mobilità tra territori anche se è presumibile che questo valore, in relazione alla popolazione minorile, possa anche essere più elevato. Il risultato finale evidenzia come il valore minimo cresca leggermente rispetto ai due anni precedenti, assestandosi intorno alle 86.100 PcMR con meno di 18 anni, mentre, il valore massimo del range sfiora quota 130.000 unità: un intervallo ancora molto ampio, seppur in riduzione rispetto all'anno precedente, che è collegato all'attuale instabilità della base informativa.

Stima numero massimo di minori di 18 anni con malattia rara con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 residenti in Regione al 31.12.2019

Regioni/PPAA	PcMR minori di 18 anni in Regione registrate al 31.1.2019	Stima N. PcMR minori di 18 anni residenti al 31.1.2019 con dati aggiornati	Stima max N. PcMR minori di 18 anni residenti al 31/12/2019 ²
Abruzzo	378	378	2.208
Basilicata	145	160	931
Calabria	n.d.	2.237	3.518
Campania	5331	5.331	11.575
Emilia-Romagna	6512	6.512	7.854
Friuli-Venezia Giulia	723	723	1.986
Lazio	6.235	6.883	10.555
Liguria	1.467	1.467	2.356
Lombardia	11.375	11.375	18.483
Marche	2.879	3.178	2.609
Molise	108	108	476
Piemonte - Valle d'Aosta	6078	6.078	6.078
P.A. Bolzano	625	625	1.126
P.A. Trento	706	706	1.051
Puglia	4835	4.835	7.289
Sardegna	1538	1.538	2.517
Sicilia	3466	3.466	9.442
Toscana	8385	8.385	8.385
Umbria	979	979	1.492
Veneto	6821	6.821	8.827
TOTALE	65.562	71.786	108.090
<i>Prevalenza</i>	<i>0,72%</i>	<i>0,74%</i>	<i>1,12%</i>

Stima del numero complessivo di minori con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 in Italia al 31.12.2019

	Stima n° PcMR < 18 anni - 2019	Prevalenza < 18 anni 2019	Stima n° PcMR < 18 anni 2019 (inclusa stima mobilità)	Prevalenza < 18 anni 2019 (inclusa stima mobilità)
<i>Minimo stimato sulla base dei dati da RRMR</i>	71.786	0,74%	86.143	0,87%
<i>Massimo (media delle 3 Regioni con valore più elevato²¹)</i>	108.090	1,12%	129.708	1,34%

Romano Astolfo, Paola Bragagnolo

3.2.2 L'incidenza una prima approssimazione

Un altro dato molto interessante che i RRMR hanno fornito è la quantità di nuove persone con malattia rara registrate nei RRMR nel corso dell'anno 2019, ovvero dal 1 gennaio al 31 dicembre. 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 nell'anno considerato residenti in regione/provincia autonoma rispetto alla popolazione residente della stessa area geografica, permettendo comunque di avere una sorta di stima dell'incidenza ovvero del numero di nuovi casi sul totale della popolazione residente in un determinato periodo di tempo.

Anche questo dato è stato fornito da tutte le Regioni/PPAA che hanno partecipato alla rilevazione e quindi è possibile calcolare una stima dell'incidenza regionale considerando tutte le patologie rare di cui ai nuovi LEA. Il valore complessivo è pari allo 0,08%, anche se questo valore si articola all'interno dei territori regionali/provinciali con un'alta variabilità, con un massimo pari allo 0,13% della Toscana e un minimo pari 0,01% del Molise, quindi con un rapporto 1 a 13. Questa forte diversità, la più alta tra tutte le grandezze considerate, è ancora, probabilmente, riflesso di sistemi sanitari più o meno in grado di intercettare le PcMR e anche della capacità di inserire tutte le diagnosi all'interno del RRMR. Rispetto ai dati riportati nel rapporto Monitorare dell'anno scorso l'incidenza complessiva sostanzialmente rimane invariata (era pari a 0,09% nel 2018) ma anche questa invarianza è il frutto di andamenti molto diversificati nei territori tanto che in metà delle regioni/PPAA su cui sono disponibili i dati relativi a entrambi gli anni la stima dell'incidenza aumenta mentre nell'altra metà cala. Non si può quindi ancora dare una stima stabile dell'incidenza delle PcMR vista l'alta variabilità tra anni e tra territori. Da ultimo, attraverso questi dati è possibile verificare anche il peso dei nuovi casi inseriti nel corso dell'ultimo anno nel RRMR sul totale delle PcMR che, a sua volta, fa registrare un'alta

variabilità, oltre ad un calo rispetto al valore registrato nel 2018 (12,9% vs. 17,5%). Si registra infatti un range che varia da un minimo di 4,3% del Molise al 32,3% dell'Abruzzo. Si potrebbe ipotizzare che un alto valore di questo indicatore potrebbe essere collegato a RRMR che si stanno consolidando nel tempo e valori più bassi o più regolari possono essere collegati a Registri maturi. Analizzando i territori in cui la storia del RRMR è più lunga e consolidata si può notare che la percentuale di nuove PcMR inserite sul totale delle PcMR si attesta su valori compresi tra l'11% e il 16%.

Stima dell'incidenza sulla popolazione delle persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 in Italia nel 2019

Regioni/PPAA	Nuovi inserimenti PcMR residenti nel RRMR 2019	Stima incidenza 2019	N. PcMR residenti registrate nei RRMR 31.12.2019	Proporzione nuovi registrati su totale PcMR nel RRMR 2019
Abruzzo	514	0,04%	1.592	32,3%
Basilicata				
Calabria				
Campania	3.449	0,06%	23.288	14,8%
Emilia-Romagna	4.423	0,10%	32.599	13,6%
Friuli-Venezia Giulia	1.057	0,09%	4.519	23,4%
Lazio	3.281	0,06%	28.653	11,5%
Liguria	973	0,06%	7.076	13,8%
Lombardia	9.515	0,09%	82.197	11,6%
Marche				
Molise	43	0,01%	1.002	4,3%
Piemonte e Valle d'Aosta	4.712	0,11%	39.957	11,8%
P.A. Bolzano	416	0,08%	4.199	9,9%
P.A. Trento	533	0,10%	3.734	14,3%
Puglia	2.951	0,07%	21.005	14,0%
Sardegna	1.321	0,08%	9.351	14,1%
Sicilia	1.863	0,04%	13.835	13,5%
Toscana	4.801	0,13%	29.645	16,2%
Umbria	683	0,08%	5.586	12,2%
Veneto	4.110	0,08%	37.418	11,0%
TOTALE	44.645	0,08%	345.656	12,9%

Romano Astolfo, Paola Bragagnolo

3.2.3 La composizione per gruppi di patologie

L'ultima informazione che si può trarre dalle schede compilate dalle Regioni/PPAA in base ai dati dei RRMR è la composizione per gruppi di patologie. In questo caso l'esigua numerosità di alcuni gruppi non consente di fare elaborazioni disaggregate a livello territoriale ma solo a livello nazionale. La distribuzione per gruppi di patologie a fine 2019 è sostanzialmente sovrapponibile a quella dell'anno precedente: il gruppo più presente nell'aggregato delle oltre 345.000 PcMR registrate nei RRMR di Regioni/PPAA è quello delle "malattie del sistema nervoso centrale e periferico" che raccoglie il 16,5% delle PcMR registrate, a seguire le "malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche" che si attesta al 14,4% di poco sopra alle "malattie del sangue e degli organi ematopoietici" (13,1%). Sono informazioni importanti che possono essere utilizzate per una corretta programmazione sanitaria nazionale e regionale in grado di dare risposte appropriate e tempestive alla popolazione delle PcMR.

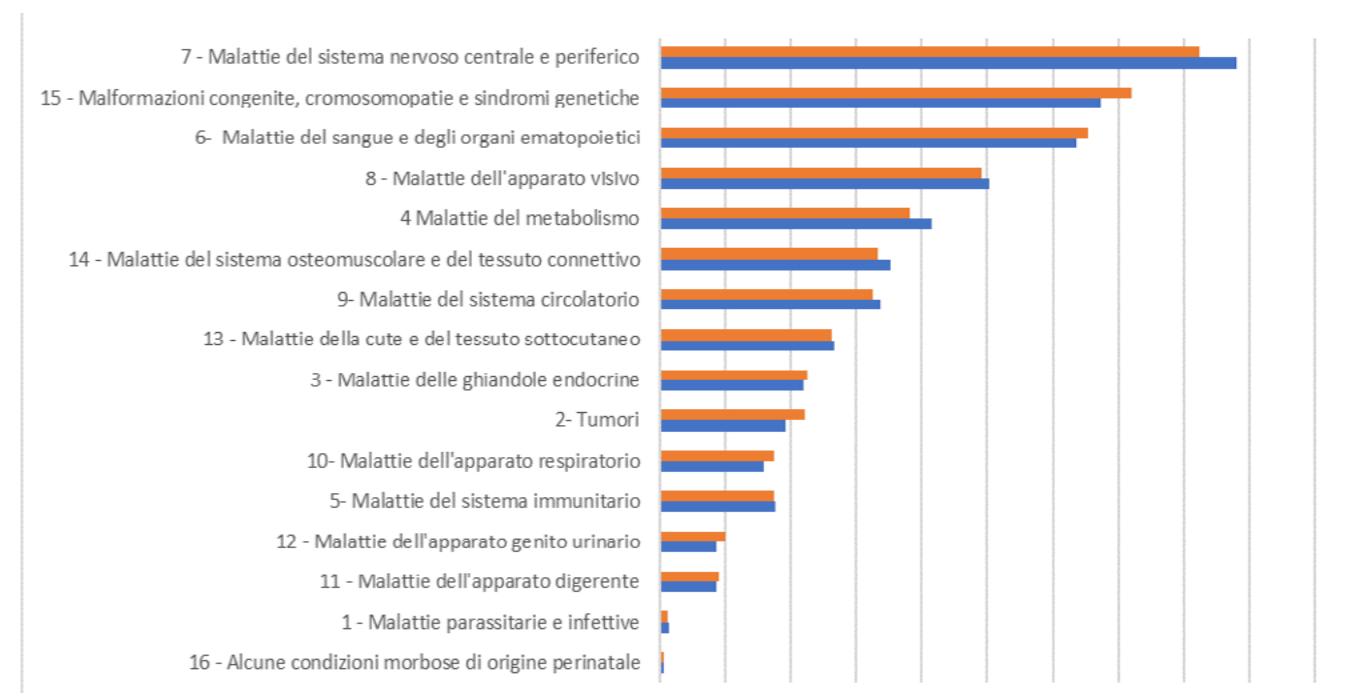
Ancora più di interesse è realizzare la stessa analisi disaggregando i dati per età e mettendo a confronto le PcMR con più o meno di 18 anni. In questo caso, come rappresentato in figura, la distribuzione è molto diversificata ad indicare che le patologie colpiscono in maniera differenziata le diverse fasce d'età e, purtroppo, che alcune categorie di patologie hanno tuttora speranza di vita bassa. Infatti nei bambini/ragazzi quasi il 40% 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". Oltre a questa diversità macroscopica ci sono altre discrepanze dovute all'età con una maggiore presenza nelle PcMR in età pediatrica delle "malattie delle ghiandole endocrine",

"malattie del metabolismo" e "tumori". Nelle persone adulte gli altri gruppi di patologie con peso più elevato e diverso dai minori di 18 anni sono le "malattie dell'apparato visivo", le "Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo" e quelle della "cute e del tessuto sottocutaneo".

La distribuzione per gruppi di patologia persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 in Itali, confronto 31.12.2019 e 31/12/2018.

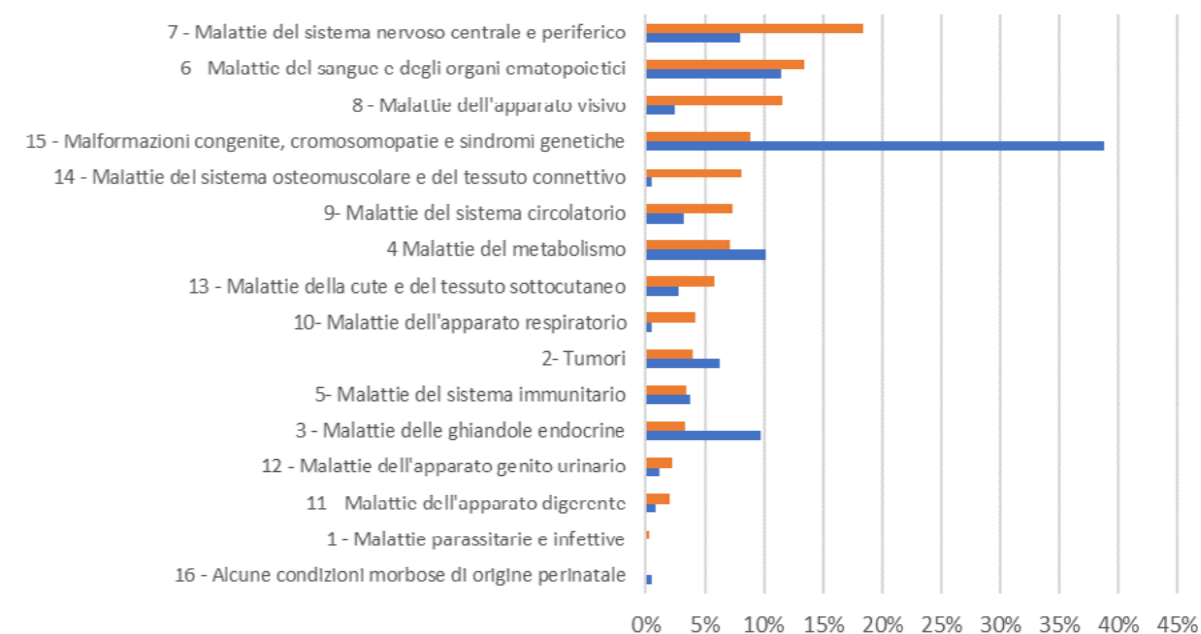
La distribuzione per gruppi di patologia ed età delle persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 in Italia al 31.12.2019

La distribuzione per gruppi di patologia persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 in Itali, confronto 31.12.2019 e 31/12/2018.



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 31.12.2019

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



Note

3. Le persone con malattia rara in Italia

1. Si ringrazia il Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS per i dati messi a disposizione e la collaborazione fornita nella stesura di questo paragrafo.
2. 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
3. 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)
4. Dati riferiti al 31/12/2018
5. Dati riferiti a 31/12/2017
6. Relativamente al 2019 sono stati inviati i dati separatamente per le due regioni ma le elaborazioni verranno fatte congiuntamente per consentire una confrontabilità con gli anni precedenti.
7. Per prevalenza si intende il numero di PcMR in rapporto alla popolazione complessiva.
8. L'aumento del Friuli Venezia Giulia è parzialmente collegato anche al fatto che 76 pazienti con certificazione di malattia rara ai fini di esenzione eseguita nel 2018 su modulo cartaceo sono stati inseriti nel RRMR solo nel 2019.
9. I dati della Regione Lazio si riferiscono in entrambi i casi all'anno precedente a quello indicato in tabella e quindi rispettivamente al 31/12/2018 e al 31/12/2017: questo può contribuire a spiegare il consistente aumento rilevato dato che nel 2017 i RRMR non erano ancora andati a pieno regime con i nuovi LEA.
10. Il dato comprende anche le persone affette da Insufficienza intestinale cronica benigna, esentata nelle regioni Piemonte e Valle d'Aosta.
11. Il dato si riferisce al 31/12/2018.
12. Al 31/12/2018 per Basilicata, Lazio e Marche.
13. La stima del numero di PcMR della Calabria, non disponendo di nessun dato di partenza proveniente dal relativo RRMR, è stata calcolata applicando alla popolazione la prevalenza media calcolata con i dati 2019 pari a 0,61%.
14. 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".
15. Attualizzati per le Regioni Basilicata, Lazio e Marche e stimati per la Regione Calabria.
16. Regioni Piemonte e Valle d'Aosta, Lombardia e Toscana.
17. Al 31/12/2018 per Basilicata, Lazio e Marche.
18. Dati riferiti al 31/12/2018
19. Al 31/12/2018 per Basilicata, Lazio e Marche.
20. I dati di Piemonte-Valle d'Aosta e Toscana non sono oggetto di stima
21. Attualizzati per le Regioni Basilicata, Lazio e Marche e stimati per la Regione Calabria
22. Regioni Emilia Romagna, Piemonte e Valle d'Aosta e Toscana.

Romano Astolfo

4. La metodologia di lavoro del sesto rapporto

4. La metodologia di lavoro del sesto rapporto

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, 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 quattro macro-sezioni in funzione del tema di riferimento. Dopo una breve fotografia della situazione italiana nel più generale contesto europeo (Sezione B) attraverso la "lente" degli indicatori definiti dalla "Raccomandazione 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 della Conferenza Nazionale EUROPLAN inizialmente promossa dall'omonimo progetto EUROPLAN nel 2010 e poi riproposta nel 2013/2014¹ e nel 2018² nonché, dalle competenze sviluppate nella partecipazione ai vari gruppi di coordinamento regionale per le malattie rare nei quali la Federazione è coinvolta e, ultimo, ma non meno importante, dalle conoscenze acquisite e dalle relazioni intessute nei numerosi progetti e iniziative sviluppate con i diversi portatori di interesse del settore delle malattie rare (Ministero della Salute, Regioni e Province Autonome, ISS CNMR, Agenas, Federazioni e Società scientifiche dei medici, Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI), Fondazione Telethon, Telethon Network of Genetic Biobanks (TNGB), Farmindustria, Confederazione Associazioni Regionali di Distretto (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 quinquennio³ 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. Dalla quinta edizione del rapporto 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. Da questa edizione il paragrafo in questione è stato ulteriormente implementato con dati relativi all'inclusione scolastica e lavorativa.

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

- a. il quinquennio 2015-2019;
- b. la data del 31-12-2019, laddove non erano disponibili dati in serie storica.

È in questa maniera disponibile una sorta di "fotografia" che confronta la situazione del sistema italiano delle malattie rare nel pieno dello sviluppo del PNMR 2013-2016 - con la situazione attuale - 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.

Completa l'edizione di questo rapporto uno specifico approfondimento dell'impatto sulle malattie rare della emergenza epidemiologica da COVID-19 (Sezione E).

Il lavoro svolto, grazie alla fondamentale collaborazione di numerose persone in rappresentanza di diversi enti/organizzazioni che qui ringraziamo⁴, 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 alcuni limiti, specie in 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.

Note

4. La metodologia di lavoro del sesto rapporto

1. 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).

2. La Terza Conferenza Nazionale EUROPLAN è stata realizzata a febbraio 2018 nell'ambito del progetto "RD-Action" (www.rd-action.eu).

3. 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.

4. 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.

B. La situazione italiana nel contesto europeo

Romano Astolfo, Paola Bragagnolo¹

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.

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 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

ID	Indicatore	Area/e delle Raccomandazioni al Consiglio (2009)
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

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 disamina²), 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.

Un processo analogo sta avvenendo con riferimento alle ERN per le quali a settembre 2019 è stato rilasciato il documento "Set of ERN core indicators (18) - Version V.7" con il quale si è definito un sistema di monitoraggio continuo e di miglioramento della qualità - ERN Continuous Monitoring and Quality Improvement System (ERN CMQS). Il sistema di monitoraggio, che consta di 18 indicatori, è stato elaborato dal gruppo di lavoro sul monitoraggio continuo delle ERN dei coordinatori delle ERN e approvato dal Board degli Stati Membri delle ERN a settembre 2018 e poi presentato a fine 2018 alla quarta Conferenza delle Reti di riferimento europee. Per un approfondimento del tema si rimanda alla Sezione C) par. 3.1.

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 V³) 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 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 2018⁴ e sono disponibili al link 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. 3.1 "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. 1 "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"⁵ (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 Piani/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.

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" (vd. box di approfondimento) - 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 primi risultati del progetto "Rare 2030" sono stati resi disponibili attraverso il sito web del progetto e permettono di aggiornare a maggio 2019 il confronto fra i diversi Paesi Europei su alcuni dei principali indicatori EUCERD permettendo al contempo di osservare anche i cambiamenti osservati nel periodo di tempo considerato.

A fine 2013 erano, infatti, solamente 15 i Paesi che avevano ufficialmente adottato un Piano/una Strategia Nazionale per le Malattie Rare (ID 1), mentre altri 7 la stavano sviluppando, come l'Italia il cui Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 è stato formalmente adottato in sede di Conferenza Stato-Regioni ad ottobre 2014, con un anno di ritardo rispetto a quanto preferibilmente auspicato dalla "Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare". A maggio 2019 il quadro è decisamente più positivo, non solo perché sale a 18 il numero di Stati Membri nei quali è attivo un Piano/una Strategia Nazionale per le Malattie Rare ma anche perché il numero di Paesi che, hanno adottato almeno un Piano/una Strategia Nazionale per le malattie rare, ancorché magari scaduto nel frattempo, sale complessivamente a 25: a metà 2019 quindi erano ancora solo 3 i Paesi Membri che non si erano ancora mai dotati di un Piano/una Strategia Nazionale per le Malattie Rare (Polonia, Malta e Svezia). La differenza è determinata dal fatto che 7 Paesi (fra cui l'Italia) si sono dotati di un Piano/una Strategia Nazionale valido per uno specifico periodo di riferimento che a maggio 2019 sembrava cessato: alcuni di questi, come la Finlandia e la stessa Italia stanno lavorando alla predisposizione di un nuovo documento di programmazione. Solo 4 dei 18 Paesi con un Piano/una Strategia attiva a maggio 2019 dichiarano di avere allocato risorse specificatamente dedicate all'implementazione del Piano/della Strategia Nazionale per le malattie rare (ID 18-19): si tratta di Belgio, Francia, Romania e Repubblica Slovacca, peraltro con importi molto variabili fra di loro.

In quasi tutti i Paesi che hanno attivo un Piano/una Strategia Nazionale per le Malattie Rare - 16 su 18 - è stato previsto un Comitato di esperti sulle malattie rare (ID 2), rappresentativo di tutti i diversi portatori di interesse del settore, con il compito di sovra-intendere allo sviluppo e all'implementazione del Piano/della Strategia Nazionale per le malattie rare. Solo in metà dei casi (n=8), però, il gruppo multi-stakeholder e inclusivo dei pazienti si incontra regolarmente, mentre in altri 4 casi le modalità di funzionamento non sono così continue e regolari. In 4 casi il comitato di esperti non coinvolge tutti gli stakeholder rilevanti e 1 caso non è stato costituito (1 caso non ha fornito indicazioni al riguardo).

ID 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 (2013-2019)

Paese	Approvazione di Piano/Strategia per MR(2013)	Approvazione di Piano/Strategia per MR (Maggio 2019)
Austria	In progress	Si
Belgio	Si	Si
Bulgaria	Si	Si, scaduto
Croazia	In progress	Si
Cipro	Si	Si
Repubblica Ceca	Si	Si
Danimarca	No	Si
Estonia	No	Si, scaduto
Finlandia	No	Si, scaduto
Francia	Si	Si
Germania	Si	Si
Grecia	In progress	Si, scaduto
Ungheria	Si	Si
Irlanda	No	Si, scaduto
Italia	In progress	Si, scaduto
Lettonia	Si	Si
Lituania	Si	Si
Lussemburgo	In progress	Si
Malta	In progress	No
Olanda	Si	Si, scaduto
Polonia	In progress	No
Portogallo	Si	Si
Romania	No	Si
Repubblica Slovacca	Si	Si
Slovenia	Si	Si
Spagna	Si	Si
Svezia	In progress	No
Regno Unito	Si	Si

Fonte: Elaborazione Sinodè da Rapporto EUCERD 2014⁶ e da Rapporto "Rare 2030"

In relazione alla partecipazione dei Centri di competenza nazionali e/o regionali alle Reti europee di riferimento non è ovviamente possibile operare un confronto con la situazione al 2013. I dati aggiornati a maggio 2019 pongono l'Italia in cima alla classifica degli Stati Membri per numero di HCP che partecipano alle ERN (per una trattazione più approfondita dell'argomento si rimanda alla Sezione C) par. 3.1 "Rete per le malattie rare e centri di competenza" del rapporto).

ID 7 Partecipazione dei Centri di competenza nazionali e/o regionali alle Reti europee di riferimento (ERNs)

Paese	Numero di centri che partecipano alle ERN (Maggio 2019)	Health Care Providers italiani membri di un ERN
Austria	2	2
Belgio	10	67
Bulgaria	7	7
Croazia	1	2
Cipro	2	2
Repubblica Ceca	9	29
Danimarca	4	17
Estonia	2	3
Finlandia	4	14
Francia	37	122
Germania	42	121
Grecia	0	0
Ungheria	5	14
Irlanda	1	3
Italia	66	189
Lettonia	1	2
Lituania	2	12
Lussemburgo	1	1
Malta	0	0
Olanda	13	90
Norvegia	n.d.	4
Polonia	14	21
Portogallo	10	30
Romania	6	7
Repubblica Slovacca	0	0
Slovenia	2	9
Spagna	16	41
Svezia	5	30
Regno Unito	36	113

Fonte: Elaborazione Sinodè da Rapporto "Rare 2030" e sito https://ec.europa.eu/health/ern_it

Sul versante dell'informazione sulle malattie rare va innanzitutto sottolineata l'importanza di Orphanet, al quale aderisce ormai la quasi totalità degli Stati membri dell'UE, come strumento di informazione nel settore delle malattie rare. La disponibilità di help line è fondamentale per la diffusione dell'informazione, delle conoscenze e dell'esperienza sulle malattie rare. Le help line, infatti, hanno un ruolo importante nell'orientare correttamente le persone verso la soluzione al/ai proprio/i problema/i di salute e possono fornire anche l'adeguato supporto sociale e psicologico. Il quadro europeo nel 2013 su questo fronte era particolarmente frastagliato: ben 17 dei 28 Stati Membri dichiaravano di non avere un help-line di riferimento sulle malattie rare (ID 9); pochi i Paesi (tra i quali l'Italia, oltre a Bulgaria, Francia, Olanda e Svezia) che già allora avevano una help-line di riferimento a livello nazionale. In alcuni Paesi (Portogallo e Spagna) l'help line di riferimento era gestita dalle associazioni dei pazienti con il supporto economico di risorse pubbliche. In altri Paesi, infine, le help line esistenti su

scala nazionale, generalmente rivolte ai pazienti e/o ai loro familiari, erano interamente sostenute dai privati. A maggio 2019 la situazione sembra essere migliorata: il numero di Paesi che dichiarano di non avere una help-line di riferimento sulle malattie rare scende a 13 (di cui per 4 non è stata fornita la relativa informazione): sono 15 quindi i Paesi con una help line nazionale sulle malattie rare, ancorché molto diversificate per tipologia di destinatari (persone con malattia rara, operatori sanitari, ...) e canali di finanziamento (pubblico, privato, mix).

Esistenza di help-line nazionale per le malattie rare (2013-2019)

Paese	Help line (2013)	Help line (Maggio 2019)
Austria	No ⁸	No
Belgio	No	Si
Bulgaria	Si	Si
Croazia	Si (associazioni)	Si
Cipro	No	No
Repubblica Ceca	No	Si
Danimarca	No	Si
Estonia	No	Dato non disponibile
Finlandia	Si (associazioni)	No
Francia	Si	Si
Germania	Si (associazioni)	No
Grecia	No	Dato non disponibile
Ungheria	No	Si
Irlanda	No	Si
Italia	Si	Si
Lettonia	No	No
Lituania	No	No
Lussemburgo	No	Dato non disponibile
Malta	No	No
Olanda	Si	Si
Polonia	No	Dato non disponibile
Portogallo	Si (associazioni) ⁹	Si (associazioni)
Romania	Si (associazioni)	Si (associazioni)
Repubblica Slovacca	No	No
Slovenia	No	Si
Spagna	Si (associazioni) ¹⁰	Si
Svezia	Si	No
Regno Unito	No	Si

Fonte: Elaborazione Sinodè da Rapporto EUCERD 2014 e da Rapporto "Rare 2030"

Anche in relazione alla presenza di una politica nazionale sullo sviluppo, adattamento e attuazione di linee guida di pratica clinica (ID 10) non è possibile operare un confronto con la situazione al 2013. La situazione a maggio 2019 evidenzia una discreta diffusione di queste prassi: sono 18 gli Stati Membri che dichiarano di avere a livello nazionale linee guida di pratica clinica sulle malattie rare (magari anche solo per alcune specifiche patologie) e l'Italia è uno di questi.

ID 10 Presenza di una politica nazionale sullo sviluppo, adattamento e attuazione di linee guida di pratica clinica

Paese	Presenza di una politica nazionale sullo sviluppo, adattamento e attuazione di linee guida di pratica clinica (Maggio 2019)		
	Sviluppo	Adattamento	Attuazione
Austria	Si	No	No
Belgio	Si	Si	No
Bulgaria	No	Si	No
Croazia	No	Si	No
Cipro	No	Si	No
Repubblica Ceca	Si	Si	Si
Danimarca	Si	Si	Si
Estonia	Dato non disponibile	Dato non disponibile	Dato non disponibile
Finlandia	No	No	Si
Francia	No	No	Si
Germania	Si	Si	Si
Grecia	Dato non disponibile	Dato non disponibile	Dato non disponibile
Ungheria	Si	Si	Si
Irlanda	No	Si	No
Italia	Si	Si	Si
Lettonia	No	Si	No
Lituania	Si	Si	Si
Lussemburgo	Si	Si	Si
Malta	Si	Si	Si
Olanda	Si	Si	Si
Polonia	Dato non disponibile	Dato non disponibile	Dato non disponibile
Portogallo	Si	Si	Si
Romania	Si	Si	Si
Repubblica Slovacca	Si	Si	Si
Slovenia	No	No	Si
Spagna	Si	Si	Si
Svezia	No	No	Si
Regno Unito	Si	No	Si

Fonte: Elaborazione Sinodè da Rapporto "Rare 2030"

L'esistenza di una policy a livello nazionale sui registri e la raccolta dei dati sulle malattie rare (ID 12) appariva un aspetto problematico già nel 2013 quando erano solo 4 i Paesi (Italia, Francia, Spagna e Belgio) ad avere definito e implementato una policy nazionale sui sistemi di sorveglianza e monitoraggio che sia comprensiva di tutte le patologie rare. La situazione a maggio 2019 conferma ancora la sostanziale criticità di questo aspetto: ai 4 Paesi di cui sopra si sono aggiunti solo Bulgaria e Regno Unito.

ID 12 Esistenza di una policy nazionale sui registri e la raccolta di dati sulle malattie rare

Paese	Esistenza di una policy nazionale sui registri (2013)	Esistenza di una policy nazionale sui registri (2019)
Austria	No	No
Belgio	Si	No
Bulgaria	Si ¹¹	Si
Croazia	No	No
Cipro	No	No
Repubblica Ceca	No	No
Danimarca	No	No
Estonia	No	No
Finlandia	No	No
Francia	Si ¹²	Si
Germania	No	No
Grecia	No	No
Ungheria	No	No
Irlanda	No	No
Italia	Si	Si
Lettonia	No	No
Lituania	No	No
Lussemburgo	No	No
Malta	No	No
Olanda	No	No
Polonia	No	No
Portogallo	No	No
Romania	No	No
Repubblica Slovacca	No	No
Slovenia	No	No
Spagna	Si	Si
Svezia	No	No
Regno Unito	No	Si

Fonte: Elaborazione Sinodè da Rapporto EUCERD 2014 e da Rapporto "Rare 2030"

Già nel 2013, uno degli elementi sui quali si registrava la maggiore variabilità fra i Paesi Membri era sicuramente rappresentato dal numero di farmaci orfani con l'autorizzazione al commercio (AIC) dell'Unione Europea disponibili nei vari Paesi (ID 15). Già all'epoca era quindi evidente la diseguità di trattamento delle persone con malattia rara che derivava da una situazione di questo tipo che è in parte determinata anche dai diversi meccanismi di regolazione del mercato del farmaco a livello nazionale.

Tale situazione risulta confermata anche a maggio 2019: pur in un quadro di progressivo aumento del numero di farmaci orfani con l'autorizzazione dell'UE al commercio disponibili a livello nazionale (anche se si nota pure qualche passo indietro in alcuni territori), permangono ancora molte differenze fra i diversi Paesi, con l'Italia che si posiziona ai primi posti della classifica in termini di disponibilità.

ID 15 Numero di Prodotti Medicinali Orfani (OMP) con l'autorizzazione dell'UE al commercio disponibili nel Paese (2013-2019)

Paese	Farmaci orfani con autorizzazione EU al commercio disponibili nel Paese (2013)	Farmaci orfani con autorizzazione EU al commercio disponibili nel Paese (Maggio 2019)
Austria	61-99	Dato non disponibile
Belgio	61-99	21-40
Bulgaria	1-20	21-40
Croazia	21-40	> 100
Cipro	Dato non disponibile	1-20
Repubblica Ceca	41-60	21-40
Danimarca	41-60	Dato non disponibile
Estonia	61-99	Dato non disponibile
Finlandia	41-60	> 100
Francia	61-99	Dato non disponibile
Germania	61-99	> 100
Grecia	41-60	Dato non disponibile
Ungheria	61-99	61-99
Irlanda	Dato non disponibile	Dato non disponibile
Italia	41-60	61-99
Lettonia	1-20	21-40
Lituania	21-40	1-20
Lussemburgo	41-60	> 100
Malta	21-40	1-20
Olanda	61-99	> 100
Polonia	1-20	Dato non disponibile
Portogallo	Dato non disponibile	> 100
Romania	41-60	41-60
Repubblica Slovacca	21-40	21-40
Slovenia	41-60	41-60
Spagna	41-60	41-60
Svezia	41-60	21-40
Regno Unito	Dato non disponibile	Dato non disponibile

Fonte: Elaborazione Sinodè da Rapporto EUCERD 2014 e da Rapporto "Rare 2030"

Un'estrema variabilità dei comportamenti nazionali si registra anche in riferimento alla pratica dello screening neonatale allargato o esteso. Se è vero, infatti, che già nel 2013 in tutti i Paesi era implementato un programma obbligatorio di screening neonatale, è, altresì, evidente l'estrema eterogeneità delle patologie considerate: all'epoca si passava, infatti, da chi, come la Finlandia, eseguiva lo screening neonatale per un'unica patologia (l'ipertiroidismo e non la fenilchetonuria, praticamente assente nella popolazione finlandese), a chi lo eseguiva per due patologie (come Cipro, Estonia, Lettonia, Lituania, Malta, Romania, Slovenia), a chi lo eseguiva già per oltre 20 patologie (Ungheria, Polonia, Portogallo, Svezia) fino al massimo delle 31 patologie dell'Austria (peraltro superato da qualche Regione italiana che aveva già introdotto lo screening neonatale esteso su un numero superiore di patologie, come nel caso della Regione Liguria (n=52) o Toscana (n=58)). Con l'inserimento nei LEA dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie (peraltro oggetto già della Legge n. 167/2016) l'Italia a maggio 2019 è il primo

Paese dell'UE per numero di patologie oggetto di screening neonatale obbligatorio (questo aspetto, però, come già segnalato sopra, non è ricompreso negli indicatori chiave per i Piani/le Strategie Nazionali per le Malattie Rare di cui alla Raccomandazione EUCERD del 6 giugno 2013). Il numero di patologie considerate nei programmi nazionali di screening neonatale a maggio 2019 varia da 2 a 41: a fronte di alcuni Paesi in cui non si sono osservate variazioni, sono ben 12 i Paesi in cui si registra un aumento del numero di patologie incluse nei programmi nazionali di screening neonatale, con incrementi particolarmente rilevanti non solo in Italia ma anche in Finlandia, Repubblica Slovacca e Slovenia.

ID 16 Patologie oggetto di screening neonatale (2013-2019)

Paese	N° patologie screening neo-natale (2013)	N° patologie screening neo-natale (2019)
Austria	31	25
Belgio	6-1113	25
Bulgaria	4	11-13 ¹⁴
Croazia	3	2
Cipro	2	2
Repubblica Ceca	13	19
Danimarca	16	Dato non disponibile
Estonia	2	Dato non disponibile
Finlandia	1	21
Francia	4	4
Germania	14	15
Grecia	4	Dato non disponibile
Ungheria	26	26
Irlanda	6	8
Italia	3 (3-58)15	41
Lettonia	2	2
Lituania	2	4
Lussemburgo	4	5
Malta	2	2
Olanda	18	19
Polonia	24	Dato non disponibile
Portogallo	26	26
Romania	2	2
Repubblica Slovacca	4	23
Slovenia	2	18
Spagna	8	7
Svezia	24	24
Regno Unito	5	9

Fonte: Elaborazione Sinodè da Rapporto EUCERD 2014 e da Rapporto "Rare 2030"

Per quanto attiene, infine, all'aggiornamento della fotografia della realtà italiana attraverso gli indicatori EUCERD (vd. box di approfondimento), il quadro di sintesi che se ne può trarre per il 2019 vede qualche positivo elemento di novità rispetto all'anno precedente, specie per quanto riguarda la costituzione del Comitato Nazionale (ID 2) e il coinvolgimento dei rappresentanti delle persone con malattia rara nelle fasi di sviluppo, monitoraggio e valutazione del Piano Nazionale (ID 3). Con il Decreto del Direttore Generale della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute del 20.6.2019 è stato istituito presso il Ministero della Salute, il Gruppo di lavoro per l'aggiornamento del PNMR 2013-2016 formato da Ministero della Salute, Regioni, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas), Istituto Superiore di Sanità (ISS), AIFA, UNIAMO F.I.M.R., Fondazione Telethon, Comitato European Medicines Agency (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. Al gruppo di lavoro è stata 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 positivo, va, inoltre, segnalato 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). In negativo, si registra ancora il mancato avvio operativo della nuova programmazione di settore (ID 1).

Approfondimento

Rare 2030

Rare 2030 (<https://www.rare2030.eu>) è uno studio prospettico, della durata di due anni, avviato nel 2019 e co-finanziato come progetto pilota dal programma di progetti pilota e azioni preparatorie dell'Unione europea (2014-2020) che utilizza un approccio partecipativo per identificare i fattori di cambiamento più rilevanti nel settore delle malattie rare, anticipare la loro influenza nel prossimo decennio attraverso lo sviluppo di scenari e proporre raccomandazioni politiche che portino a un futuro migliore per le persone con malattia rara.

Il progetto è promosso da EURORDIS in collaborazione con

- INSERM, Orphanet
- Università di Newcastle
- Imperial College di Londra
- MetabERN-Presidio Ospedaliero Universitario di Udine
- ERN BOND-Istituto Ortopedico Rizzoli
- Fondazione Telethon
- ISINNOVA



Utilizzando metodi innovativi, EURORDIS e i suoi partner porteranno tutte le parti in campo ad un approccio *bottom-up* che, come sempre, garantisce la centralità dei pazienti nel processo. Nella conduzione di studi prospettici, i partner del progetto consulteranno un ampio gruppo di esperti, inclusi pazienti, esperti di malattie rare, rappresentanti e società civile nel suo complesso per costruire una serie di possibili scenari politici futuri su argomenti come le politiche nazionali, la raccolta e la condivisione dei dati, l'accesso ai trattamenti, la ricerca di base, clinica e traslazionale, la diagnosi, l'integrazione sociale e l'assistenza olistica, il coinvolgimento dei pazienti e l'accesso all'assistenza sanitaria. In definitiva, il progetto proporrà una *road map* di raccomandazioni politiche sostenibili per il periodo 2020-2030 che consente alla comunità delle malattie rare di convertire i propri scenari preferiti in realtà.

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

ID	Indicatore	ITALIA (2015)	ITALIA (2016)	ITALIA (2017)	ITALIA (2018)	ITALIA (2019)
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)	Si, PNMR 2013-2016 (scaduto)	Nominato Gruppo di lavoro per nuovo PNMR
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	Nominato Gruppo di lavoro per nuovo PNMR ¹⁶
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	No, solo consultazione in fase di sviluppo	Rappresentante associazioni PcMR fra i componenti del Gruppo di lavoro per nuovo PNMR ¹⁶
4	Adozione della definizione EU di malattia rara	Si, le misure del Piano / strategia vengono applicate utilizzando la definizione UE	Si, le misure del Piano / strategia vengono applicate utilizzando la definizione UE	Si, le misure del Piano / strategia vengono applicate utilizzando la definizione UE	Si, le misure del Piano / strategia vengono applicate utilizzando la definizione UE	Si, le misure del Piano / strategia vengono applicate utilizzando la definizione UE
5	Presenza di una politica nazionale per la creazione di Centri di competenza per le malattie rare	Si, esistente, pienamente attuato	Si, esistente, pienamente attuato	Si, esistente, pienamente attuato	Si, esistente, pienamente attuato	Si, esistente, pienamente attuato
6	Numero di Centri di competenza nazionali e regionali rispondenti alla politica nazionale	Tutti (n=199) 3,3 centri per milione di abitanti	Tutti (n=199) 3,3 centri per milione di abitanti	Tutti 4,0 centri per milione di abitanti	Tutti 3,2 centri per milione di abitanti	Tutti 3,7 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)	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	Si, nazionale, regionale e partecipazione in ORPHANET
9	Esistenza di Help-line per le malattie rare	Si, nazionali e regionali, sostenute da finanziamenti pubblici e/o privati (per pazienti e professionisti)	Si, nazionali e regionali, sostenute da finanziamenti pubblici e/o privati (per pazienti e professionisti)	Si, nazionali e regionali, sostenute da finanziamenti pubblici e/o privati (per pazienti e professionisti)	Si, nazionali e regionali, sostenute da finanziamenti pubblici e/o privati (per pazienti e professionisti)	Si, nazionali e regionali, sostenute da finanziamenti pubblici e/o privati (per pazienti e professionisti)

ID	Indicatore	ITALIA (2015)	ITALIA (2016)	ITALIA (2017)	ITALIA (2018)	ITALIA (2019)
10	Presenza di una politica nazionale sullo sviluppo, adattamento e attuazione di linee guida di pratica clinica	No	No	No	No	No
11	Tipo di classificazione/codifica usato dal sistema sanitario	ICD9-CM - ICD10 + Orpha code (in alcune Regioni)	ICD9-CM - ICD10 + Orpha code (in alcune Regioni)	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)	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	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	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	108	-
16	Esistenza di un sistema governativo per l'uso compassionevole dei medicinali	Si	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	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	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.	Nessun fondo erogato in maniera dedicata e strutturata.
20	Fondi pubblici specifici allocati per la ricerca sulle malattie rare	No	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 ¹⁷	Informazione non disponibile ¹⁸	Informazione non disponibile ¹⁹	Informazione non disponibile ²⁰	Informazione non disponibile ²¹

Note

1. La situazione italiana nel contesto europeo

1. 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.

2. 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.

3. Rodwell C., Aymé S., eds., "2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2014.

4. Hedley, V. et. al '2018 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe' July 2018.

5. 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".

6. Rodwell C., Aymé S., eds., "2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2014.

7. Progetto "Rare 2030": D4.1 Deliverable - Report on the rare disease knowledge base: policies, actors, initiatives".

8. Solo su base regionale.

9. Con finanziamento pubblico.

10. Con finanziamento pubblico.

11. Ancora non implementata.

12. Sia per i registri di patologia che per il registro nazionale delle malattie rare.

13. A seconda dell'area geografica (6 nelle Fiandre e 11 nella parte fiamminga).

14. A seconda dell'area geografica (11 nelle Fiandre e 13 nella parte fiamminga)

15. A seconda della regione .

16. Il tavolo di lavoro svolge anche funzioni di Organismo di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo degli ERNs.

17|21. Vi sono progetti specifici per le malattie rare finanziati all'interno di programmi generali di ricerca.

C. Il panorama italiano

Il panorama italiano

1. Responsabilità Sociale

- 1.1 Associazioni
- 1.2 Informazione
- 1.3 Formazione

2. Ricerca

- 2.1 Ricerca e sperimentazioni cliniche
- 2.3 Bio-banche di ricerca
- 2.2 Registri di ricerca, registri di pazienti

3. Assistenza

- 3.1 Rete per le malattie rare e centri di competenza
- 3.2 Prevenzione: screening e laboratori di genetica
- 3.3 Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
- 3.4 Farmaci

Romano Astolfo, Paola Bragagnolo, Marco Stocco

1. Responsabilità Sociale

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". 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.

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;

Tale attenzione è stata ribadita anche nel Piano Nazionale Malattie Rare adottato con l'accordo in Conferenza Stato-Regioni del 16 ottobre 2014 nel quale si afferma che "l'obiettivo principale ... è lo sviluppo di una 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 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 ereditarie²". 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" un rappresentante di Uniamo è stato nominato è stato nominato tra i 15 componenti del Centro di coordinamento nazionale³.

Con il Decreto del Direttore Generale della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute del 20.6.2019 è stato istituito presso il Ministero della Salute il Gruppo di lavoro per l'aggiornamento del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 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 degli 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. Nei successivi mesi si sono tenuti vari incontri del gruppo di lavoro ma ad oggi non ci sono bozze definitive del nuovo Piano Nazionale Malattie Rare.

Gli ultimi anni -dalla seconda metà dell'anno 2017 - hanno visto 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. 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. Non sono, invece, ancora molti i provvedimenti attuativi di questi decreti ad essere stati approvati un aspetto che rappresenta al momento un forte limite alla portata innovativa della Riforma approvata nel 2016.

Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016

3.5 ASSOCIAZIONI/EMPOWERMENT

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

Principali provvedimenti a livello italiano nel periodo 2014-2019:

- 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.

1.1. 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
2015	2.716	332
2016	2.537	318
2017	2.594	325
2018	2.634	328
2019	2.668	331

Fonte	Periodo di riferimento
Orphanet	2014-2019

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 dalla sostanziale stabilità del numero di associazioni di persone con malattia rara registrate sul sito di Orphanet che è cresciuta da 2.634 nel 2018 a 2.668 nel 2019⁴. Sostanzialmente stabile anche il numero di associazioni italiane registrate sul sito di Orphanet, che a fine 2019 risultavano essere 331, pari al 12,4% del totale, percentuale in linea con quella dell'anno precedente.

Nel corso del 2019 UNIAMO ha aderito ad un appello europeo, scrivendo al Ministro della Salute per sostenere l'attività di Orphanet a livello europeo con un supporto dedicati, sia a livello di persone coinvolte che di finanziamenti adeguati.

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			Anno 2019		
	N	%	Tasso x 100.000 abitanti	N	%	Tasso x 100.000 abitanti	N	%	Tasso x 100.000 abitanti	N	%	Tasso x 100.000 abitanti	N	%	Tasso x 100.000 abitanti
ABRUZZO	4	1,2%	0,30	4	1,3%	0,30	4	1,2%	0,30	4	1,2%	0,30	3	0,9%	0,23
BASILICATA	1	0,3%	0,17	1	0,3%	0,17	1	0,3%	0,17	1	0,3%	0,18	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	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	11	3,3%	0,19
EMILIA-ROMAGNA	29	8,7%	0,65	28	8,8%	0,63	29	8,9%	0,65	29	8,8%	0,65	29	8,8%	0,65
FRIULI VENEZIA GIULIA	7	2,1%	0,57	5	1,6%	0,41	5	1,5%	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	71	21,5%	1,21
LIGURIA	12	3,6%	0,76	10	3,1%	0,64	10	3,1%	0,64	10	3,0%	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	80	24,1%	0,80
MARCHE	5	1,5%	0,32	5	1,6%	0,32	5	1,5%	0,32	5	1,5%	0,33	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	0	0,0%	0,00
PIEMONTE	11	3,3%	0,25	21	6,6%	0,48	21	6,5%	0,48	21	6,4%	0,48	21	6,3%	0,48
PUGLIA	5	1,5%	0,12	11	3,5%	0,27	11	3,4%	0,27	11	3,4%	0,27	11	3,3%	0,27
SARDEGNA	11	3,3%	0,66	4	1,3%	0,24	4	1,2%	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	12	3,6%	0,24
TOSCANA	4	1,2%	0,11	32	10,1%	0,85	33	10,2%	0,86	33	10,1%	0,88	33	10,0%	0,88
TRENTINO ALTO ADIGE	20	6,0%	1,89	4	1,3%	0,38	4	1,2%	0,38	4	1,2%	0,37	4	1,2%	0,37
UMBRIA	2	0,6%	0,22	2	0,6%	0,22	2	0,6%	0,22	2	0,6%	0,23	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	1	0,3%	0,80
VENETO	29	8,7%	0,59	25	7,9%	0,51	25	7,7%	0,51	25	7,6%	0,51	27	8,2%	0,55
TOTALE	332	100 %	0,55	318	100 %	0,52	325	100%	0,54	328	100%	0,54	331	100%	0,55

Fonte

Periodo di riferimento

Orphanet

2015-2019

Tipologia di informazione

Area del PNMR di riferimento

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 2019		
	N	%	Tasso x 100.000 abitanti
ABRUZZO	5	0,8%	0,38
BASILICATA	3	0,5%	0,53
CALABRIA	6	0,9%	0,31
CAMPANIA	32	5,2%	0,55
EMILIA-ROMAGNA	44	7,2%	0,99
FRIULI VENEZIA GIULIA	8	1,2%	0,66
LAZIO	111	18,0%	1,89
LIGURIA	20	3,1%	1,29
LOMBARDIA	127	20,7%	1,26
MARCHE	8	1,3%	0,52
MOLISE	2	0,3%	0,65
PIEMONTE	32	5,2%	0,73
PUGLIA	38	5,8%	0,94
SARDEGNA	19	2,9%	1,16
SICILIA	49	7,7%	1,00
TOSCANA	56	9,1%	1,50
TRENTINO ALTO ADIGE	7	1,1%	0,65
UMBRIA	4	0,8%	0,57
VALLE D'AOSTA	0	0,0%	0,00
VENETO	44	7,1%	0,94
TOTALE	615	100 %	1,02

Fonte	Periodo di riferimento
Rilevazione UNIAMO	2019

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 al 31.12.2019 sono 331: al riguardo va precisato che Orphanet raccoglie informazioni sulle sole associazioni aventi un carattere nazionale. Le variazioni intervenute nel corso del 2019 non hanno alterato la distribuzione regionale né in riferimento ai valori assoluti né al rapporto rispetto alla popolazione. Il valore medio è di 0,55 associazioni di persone con malattia rara per 100.000 abitanti, in linea con il dato 2018 e sempre con forti oscillazioni interregionali: dal valore nullo del Molise e molto prossimo allo zero della Valle D'Aosta, all'1,21 del Lazio, dove è evidente l'effetto della capitale. In particolare, dall'analisi della distribuzione territoriale delle associazioni registrate sul sito 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 disegualità di distribuzione UNIAMO F.I.M.R. Onlus ha realizzato il progetto "VOCIFERARE - La voce del paziente raro" (conclusosi nel 2019) per rafforzare la rappresentanza delle associazioni delle persone con malattia rara nelle regioni del Sud, ambito di intervento della "Fondazione con il Sud" che ha co-finanziato l'iniziativa. 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, che è poi stato oggetto di aggiornamento nel 2019, 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 e, da ultimo, il nuovo portale malattiarare.gov.it) e altri elenchi disponibili su base regionale e/o locale. La mappatura delle associazioni frutto di questo lavoro è stata aggiornata a fine 2019 e mostra un numero complessivo di associazioni di persone con malattia rara⁵ più elevato di quello di Orphanet per i motivi di cui sopra. La mappatura ha, infatti, rilevato la presenza di 615 associazioni con sede legale sul territorio nazionale⁶ (circa una cinquantina di unità in più rispetto alla precedente rilevazione), che fa crescere il valore medio delle associazioni di persone con malattia rara a 1,02 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 in Sicilia e superiore in Sardegna.

Obiettivo informativo

Presenza dei rappresentanti delle associazioni delle persone con malattia rara negli organismi di partecipazione a livello regionale sulle malattie rare.



Fonte	Periodo di riferimento
Rilevazione UNIAMO 2019	2018, 2019
Per Basilicata, Calabria e Marche rilevazione UNIAMO 2018	

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	1,5

Pur non essendo obbligate 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**⁷ 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**⁸, 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 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 riconoscimento del ruolo svolto dall'associazionismo di settore che richiedono di essere ulteriormente elaborati per garantire una rappresentanza piena, corretta ed efficace dei pazienti nei processi decisionali che riguardano le malattie rare, in linea con quanto previsto dal par. 3.5 del Piano Nazionale delle Malattie Rare 2013-2016 nel quale si afferma che "la partecipazione delle organizzazioni dei pazienti nei processi decisionali dovrà avvenire secondo un principio di rappresentanza". Questo organismo di partecipazione non è ovviamente l'unica

modalità possibile di inclusione delle persone con malattia rara nei processi decisionali che li riguardano: ad esempio in Regione Veneto e nelle Province Autonome di Bolzano e di Trento, come in Lombardia e in Friuli Venezia Giulia (tanto per fare degli esempi), i rappresentanti 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 Medici di Medicina Generale (MMG) e dei Pediatri di Libera Scelta (PLS) e dei Distretti sia per la componente sanitaria che sociale. Un analogo processo di rappresentanza è osservabile, a livello internazionale, per quanto attiene all'inclusione delle rappresentanze delle persone con malattia rara nelle ERN (vd. box di approfondimento sugli European Advocacy Group).

European Patient Advocacy Group Italia (ePAG Italia)

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 ERNs. 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 ePAG è determinato in base all'ambito di applicazione del rispettivo ePAG. A fine 2019 il numero di rappresentanti varia da 8 a 33 e il numero medio di rappresentanti per ePAG è di poco inferiore alle 13 persone confermando il trend di graduale crescita che li accompagna fin dalla loro introduzione (la media era infatti pari a 6 nella primavera 2017 e a 9 nel 2018). Un requisito fondamentale per diventare rappresentante delle persone con malattia rara negli ePAGs è l'affiliazione ad un'associazione di persone con malattia rara 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 hanno 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 300).

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 ePAGs sono state inizialmente in-

vitare 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 aggiornati⁹ i rappresentanti italiani nei 24 ePAGs formalmente costituiti sono 50 su 306¹⁰ (16,3%) mentre sono 20 su 24 (83,3%) 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").

Da settembre 2019 è stata avviato un percorso per valutare l'impatto della presenza dei rappresentanti delle persone con malattia rara all'interno delle Reti Europee. Gli obiettivi principali di questo percorso valutativo sono: migliorare la qualità delle cure, la diagnosi e il trattamento; garantire ERN incentrate sul paziente che soddisfino le esigenze della comunità delle persone con malattia rara; garantire un buon livello di consapevolezza della comunità delle persone con malattia rara sulle ERN e sul loro lavoro (in modo che tutti possano trarne beneficio).

Nel 2019 è stato creato il gruppo ePAG Italia. Il gruppo "ePAG Italia" comprende 46 dei 50 ePAG italiani che operano in 17 ERN: non è presente infatti un rappresentante del gruppo "ePAG Italia" nelle Ern Bond, Ern Cranio, Ernica, Ern PaedCan, Ern Rare Liver, Erknet, Ern Eye.

Il gruppo ha avviato un'intensa collaborazione con UNIAMO. Gli obiettivi principali sono quelli di creare un tavolo attivo di rappresentanti delle persone con malattia rara che possa favorire l'integrazione delle attività degli ERN nel sistema sanitario italiano e di contribuire ai processi decisionali nazionali in materia di ERN e malattie rare, portando le competenze e le esperienze europee ai tavoli di lavoro istituzionali nazionali. La costruzione di un gruppo nazionale ePAG può fornire un valore aggiunto cruciale per il raggiungimento di risultati tangibili per la comunità delle persone con malattie rare e complesse. ePAG Italia dimostra inoltre il potenziale impatto del coinvolgimento dei pazienti negli ERN nel fornire un quadro di riferimento per l'integrazione delle attività europee nello scenario nazionale e, quindi, contribuire all'effettiva integrazione degli ERN nei sistemi sanitari nazionali.

Il gruppo ha organizzato incontri mensili e regolari conferenze sul web. Sta realizzando webinar su temi trasversali (registri, clinical trials, ruolo dell'Alleanza Nazionale, ERN, EMA, ecc.). contribuisce alla diffusione e alla partecipazione a programmi nazionali e incontri regionali con diversi stakeholder.

La presentazione ufficiale è avvenuta a Pisa nell'ambito della RDD 2020, organizzata da ERN ReCONNET con la presenza di tutti i coordinatori italiani degli ERN (prof. Marta Mosca, dott. Luca Sangiorgi e dott. Maurizio Scarpa) e con tutti i rappresentanti italiani dei singoli ERN. Proprio in considerazione del fatto che gli ERN mettono al centro il paziente, e che gli ePAG sono stakeholder di riferimento e imprescindibili, il congresso pisano si è aperto proprio con gli interventi delle rappresentanti Isabella Brambilla, Ilaria Galetti, Diana Marinello e Annalisa Scopinaro. Per ulteriori informazioni www.epag-italia.it.

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 (92 quelle aderenti a gennaio 2020, rispetto alle 85 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.

Romano Astolfo, Paola Bragagnolo, Marco Stocco

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, ...), a cui si è aggiunto da ultimo il portale malattierare.gov.it promosso da Ministero della Salute e CNMR-ISS e realizzato dall'"Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato". Sul versante regionale, le richieste legate a questo ambito sono evase da molti dei Centri di coordinamen-

to 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.).

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 e numero di pagine visitate

Anno	Numero di accessi al sito	Numero di pagine visitate sul sito
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
2019	27.798.565	46.393.323

Obiettivo informativo

Numero di accessi al sito www.orphanet-italia.it e numero di pagine visitate

Anno	Numero di accessi al sito	Numero di pagine visitate sul sito
2015	14.319	20.935
2016	12.469	18.852
2017	12.105	18.598
2018	9.349	13.872
2019	11.053	16.425

Obiettivo informativo

Percentuale di nuovi visitatori del sito www.orpha.net e del sito www.orphanet-italia.it

Anno	Percentuale di nuovi visitatori (totale) www.orpha.net	Percentuale di nuovi visitatori www.orphanet-italia.it
2015	37.13%	84.54%
2016	68.70%	82.80%
2017	66.04%	89.60%
2018	83.00%	90.40%
2019	98.50%	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"
2015	16.100	6.160
2016	16.100	6.396
2017	12.150	6.693
2018	12.566	5.644
2019	12.160	5.276

Fonte

Periodo di riferimento

Orphanet	2015-2019
----------	-----------

Tipologia di informazione

Area del PNMR di riferimento

Output	8
--------	---

Commento

Il sito Orphanet (www.orpha.net) si conferma nuovamente come fonte qualificata di riferimento per l'informazione sulle malattie rare: nel 2019 il numero di accessi al portale è notevolmente cresciuto superando i 27 milioni, con una crescita rispetto all'anno precedente di oltre il 50%. Cresce in maniera rilevante anche la percentuale dei nuovi visitatori sul totale che passa dal 83,0% del 2018 al 98,5% del 2019. Il sito nazionale (www.orphanet-italia.it), dopo aver toccato nel 2018 il punto più basso del quinquennio 2014-2018, nel 2019 mostra nuovamente un numero di accessi - 11.053 - non molto lontano da quello degli anni precedenti al 2018. Nel 2019 il sito www.orpha.net in lingua italiana ha assistito ad uno straordinario risultato: la versione italiana del sito è stata infatti quella più visitata a livello internazionale (con 2.888.018 visitatori).

La pagina Facebook di Orphanet al 31.12.2019 contava ben 9.284 followers, con un incremento rispetto al 2018 di circa il 210%. In occasione della Giornata Mondiale delle Malattie Rare nel 2019 è stato anche lanciato l'account Twitter @OrphanetIT, che contava oltre 250 followers al 31.12.2019. I contenuti promossi sui social guardano da

Fonte	Periodo di riferimento
CNMR - ISS	2015-2019

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	8

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
2015	1.601	268
2016	1.764	310
2017	1.782	196
2018	1.673	228
2019	1.939	235

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)¹¹, un network che coinvolge ad oggi oltre 10 servizi informativi istituzionali regionali. 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, ad adesione volontaria, si pone l'obiettivo di rafforzare le collaborazioni fra servizi

un lato alla divulgazione scientifica delle nuove ricerche nel campo delle malattie rare e delle informazioni verificate presenti nel database per ciascuna patologia, dall'altro alla diffusione di storie e battaglie quotidiane e straordinarie di pazienti, associazioni e caregiver, provenienti da tutto il mondo.

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 forte contrazione a livello europeo, solo parzialmente recuperata nel 2018: il dato 2019 è sostanzialmente in linea con quello del 2017. A livello nazionale, invece, la flessione, avvertita dall'anno successivo, continua passando da 5.644 utenti registrati nel 2018 a 5.276 utenti nel 2019, probabilmente anche per l'azione di revisione dei contatti avviata nel tempo.

telefonici istituzionali, ottimizzare il flusso informativo e condividere competenze e conoscenze per orientare al meglio il cittadino, creando anche percorsi di formazione e aggiornamento per gli operatori (soprattutto dei distretti e delle Aziende Sanitarie Locali (ASL).

Il servizio TVMR, gestito dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, è gratuito da telefono fisso e cellulare su tutto il territorio nazionale. È raggiungibile anche tramite due indirizzi e-mail: tvmr@iss.it, per dare supporto anche ai cittadini residenti all'estero, e tvmrlis@iss.it per favorire l'accessibilità delle persone sorde al servizio di counselling telefonico.

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 2019 le persone che si sono rivolte al TVMR sono state prevalentemente persone con malattia rara, loro familiari e rappresentanti associativi (1.939 chiamate), dato in crescita rispetto ai quattro anni precedenti; in leggero aumento rispetto all'anno precedente anche 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. ...

Il Telefono Verde Malattie Rare del CNMR- ISS, il Coordinamento delle malattie rare della Regione Veneto, dal 2018 il Centro di Ascolto Malattie Rare della Regione Toscana e il Forum Associazioni di Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta e, dal 2020, anche il Servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento di Uniamo (SAIO) fanno parte dello 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).

Obiettivo informativo

Numero di contatti delle help line regionali sulle malattie rare

Anno	Numero di Regioni/PPAA con help line per le malattie rare	Numero di contatti con persone con malattia rara e/o loro famigliari	Numero di persone
2018	16 (18)	8.918	5.968
2019	16 (18)	14.834	11.011¹³

Fonte	Periodo di riferimento
Rilevazione UNIAMO	2015-2019

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	8

Commento

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.

Sono 16 le Regioni che offrono un servizio strutturato di help-line telefonica 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 telefonica¹⁴, è comunque a disposizione del personale preparato per fornire informazioni e consulenze alle persone con malattia rara, i loro familiari, associazioni e anche ai professionisti. Ad esempio, il Centro di coordinamento regionale per le malattie rare (CCRM) della Regione Lazio non offre un servizio di hel-

p-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 CCRM risponde puntualmente. 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 due territori sono complessivamente 18 le Regioni/PPAA che offrono un servizio di help-line sulle malattie rare

Nel 2019, complessivamente, con le dovute differenze in termini di numerosità da territorio a territorio, i servizi di help-line regionali dedicati alle malattie rare hanno ricevuto 14.834 chiamate (con una media di 988 contatti circa per help-line) da 11.011 persone con malattia rara e/o loro familiari (con una media di circa 730 persone per help-line).

Approfondimenti

Il sito www.malattierare.gov.it

Presentato ufficialmente dal Ministro della Salute Roberto Speranza, in occasione dell'evento "Malattie rare e istituzioni: insieme per la qualità dell'informazione" (20 febbraio 2020), il nuovo portale inter-istituzionale - www.malattierare.gov.it - è frutto di un grande lavoro di collaborazione tra Ministero della Salute e Istituto Superiore di sanità (ISS). Il progetto, realizzato col sostegno economico del Ministero dell'Economia e delle Finanze e il supporto tecnico dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, ha reso possibile sistematizzare e presentare in modo accessibile e fruibile una mole importante di informazioni utili ed importanti, patrimonio informativo del CNMR dell'ISS.

L'obiettivo è quello di offrire una raccolta dei punti di riferimento sul territorio nazionale e internazionale per le persone con malattie rare, dai centri di diagnosi e cura ai punti di informazione regionali, alle Reti di riferimento europee, alle Associazioni dei pazienti. L'intenzione è di diffondere il più capillarmente possibile l'informazione online sul tema delle malattie rare in modo integrato con le attività del Telefono Verde Malattie Rare (800.89.69.49) gestito dal CNMR, e in accordo con gli obiettivi del Piano nazionale per le malattie rare e con il DPCM sui Livelli essenziali di assistenza. A tale fine, è stata costruita una banca dati integrata, che per ciascuna patologia con codice di esenzione (ai sensi del DPCM 12 gennaio 2017) riporta centri di diagnosi e cura; codici esenzione dal ticket; Orphacode, Associazioni di pazienti; domande e risposte più frequenti; notizie ed eventi. La banca dati contiene anche informazioni su malattie rare non esenti, tumori rari e malattie croniche, per i quali si forniscono comunque alcune notizie utili sia livello nazionale che internazionale. Inoltre, è prevista una newsletter periodica che consentirà un aggiornamento costante sui diversi aspetti inerenti alle malattie rare, e uno spazio dedicato al racconto, "Racconta la tua storia", per chi desidera condividere il proprio vissuto, consentendo a chi lo andrà a leggere di esplorare esperienze individuali e collettive, comprenderne il significato culturale e sociale. Quest'ultima attività si inserisce nel più ampio contesto delle iniziative di Health Humanities, su cui da anni il CNMR è impegnato.

L'attività di ideazione e sviluppo del portale è stata complessa e rappresenta un segno tangibile di sostegno e attenzione per le persone con malattie rare da parte di più istituzioni. L'impegno dei soggetti promotori è quello di continuare il lavoro intrapreso, coinvolgendo attivamente anche altre le istituzioni, in primis quelle regionali. È necessario rafforzare anche nell'ambito dell'informazione - per garantire che sia aggiornata, corretta e autorevole - il lavoro di rete ormai essenziale nelle malattie rare, ed accogliere il prezioso contributo delle Associazioni, colonne portanti della comunità delle persone con malattia rara, e delle Regioni, enti fondamentali per l'assistenza e la presa in carico globale.

Il position paper delle associazioni delle persone con malattia rara sulle help line istituzionali dedicate alle malattie rare

Nell'ambito del progetto "NS2 - Nuove Sfide, Nuovi Servizi" promosso da UNIAMO, Mitocon e AISMME (vd. box di approfondimento) sono state realizzate indagini conoscitive specifiche ed effettuati incontri e dibattiti, sia per sensibilizzare sull'importanza della presenza di servizi di help-line telefonica sia per far meglio conoscere le realtà esistenti. Gli spunti emersi sono stati raccolti e sistematizzati in un documento di posizione, una sorta di "decalogo", delle caratteristiche che dovrebbe avere una help line istituzionale per le malattie rare che è stato oggetto di confronto con le help-line istituzionali per le malattie rare (TVMR e help-line regionali).

Una help line istituzionale per le malattie rare è un servizio telefonico, con personale dedicato, che offre ascolto alle persone con malattia rara, loro familiari e/o caregiver, operatori e professionisti clinici e socio-sanitari, fornisce informazioni e orientamento rispetto ai bisogni evidenziati e attiva strategie concrete per aiutare chi è in difficoltà. Le help line dedicate alle malattie rare sono servizi specifici che forniscono informazioni riguardo tematiche connesse al percorso di diagnosi e di presa in carico delle persone con malattia rara o argomenti ad essa legati. Possono offrire supporto psicologico alla persona con malattia rara, ad un suo familiare e/o caregiver.

10 punti:

1. Provvedimenti delle amministrazioni regionali. Il servizio di help line istituzionale dovrebbe essere approvato con un atto dell'amministrazione competente che ne legittimi l'istituzione e il funzionamento.
2. Numero dedicato. Il servizio di help line per le malattie rare dovrebbe essere raggiungibile attraverso un numero di telefono dedicato al servizio, preferibilmente gratuito. Il sito internet o una casella di posta elettronica non può sostituire il supporto che una help line può offrire alla persona che necessita di qualcuno che comprenda la sua situazione. Il numero di telefono dovrebbe essere pubblico e pubblicizzato, esplicitandone anche gli orari di funzionamento e le eventuali modalità di contatto fuori dall'orario di servizio (es. presenza di una segreteria telefonica, possibilità di contatto via e-mail, ...).
3. Sede fisica. Il servizio di help line dovrebbe essere ubicato in un luogo specifico, con uno spazio appositamente dedicato, atto anche a garantire la necessaria riservatezza rispetto ai contenuti affrontati nelle conversazioni.
4. Personale. L'help line dovrebbe fornire un servizio realizzato da personale dedicato, adeguatamente formato e periodicamente aggiornato, garantendo la continuità del servizio.
5. Destinatari del servizio. I destinatari principali del servizio di help line per le malattie rare sono le persone con malattia rara e/o con sospetto di malattia rara, i loro familiari e/o caregiver, i volontari di associazioni, i professionisti sanitari e sociali. Tutti i cittadini sono comunque potenziali fruitori del servizio.
6. Le aree di intervento. Le aree di intervento delle help line per le malattie rare, dovrebbero essere le seguenti:

- a. Orientamento sulla prevenzione primaria e secondaria, comprendente anche gli screening
- b. Orientamento e supporto rispetto alla rete dei servizi sanitari, regionali o extraregionali, idoneo ai bisogni assistenziali specifici della persona con malattia rara
- c. Informazioni riguardo la fornitura di farmaci e ausili

d. Informazioni su attività di ricerca

e. Orientamento rispetto alla rete dei servizi sociali

f. Orientamento rispetto ai diritti esigibili (esenzioni, pensione di invalidità, indennità di accompagnamento, ...)

g. Orientamento rispetto al mondo associativo

h. Ascolto e contenimento emotivo e orientamento ai servizi di supporto psicologico

i. Supporto normativo

7. Disponibilità di informazioni aggiornate. Il servizio di help line dovrebbe avere a disposizione delle fonti informative, autorevoli e costantemente aggiornate, circa i temi e gli argomenti che potrebbero essere oggetto del contatto telefonico (es. elenco dei centri di riferimento regionali e loro articolazioni, elenco delle associazioni, farmaci orfani, ...). A questo proposito è auspicabile che il servizio di help line preveda anche un sistema di verifica delle informazioni fornite all'utenza.

8. Rete. Le help line istituzionali dovrebbero essere collegate con i servizi parte della rete regionale per le malattie rare e con i servizi clinici e socio-sanitari operanti nel territorio, al fine di favorire una adeguata presa in carico del paziente. È inoltre opportuno che le help line istituzionali si colleghino fra loro, e se necessario anche con le help line associative, quando necessario al fine di permettere lo scambio di informazioni, buone pratiche e saperi e formazione congiunta. È auspicabile che le help line istituzionali siano membri della più ampia rete europea delle help line "European Network of Rare Disease Help Lines - ENRDHL" che ha lo scopo di facilitare la condivisione di buone prassi, indicazioni procedurali e di qualità a livello europeo.

9. Sistema di monitoraggio dei contatti. È opportuno che il servizio di help line sia dotato di un sistema di tracciabilità, preferibilmente informatizzato, del numero di contatti ricevuti, delle informazioni raccolte durante il contatto e delle risposte fornite, garantendo il rispetto e la protezione dei dati personali. È auspicabile e che il volume di attività del servizio sia reso disponibile e pubblico.

10. Rilevazione della soddisfazione degli utenti. È auspicabile che il servizio di help line si doti di un sistema di rilevazione della soddisfazione degli utenti riguardo al contatto avuto con l'help line mente dedicato allo sviluppo di policy innovative per la governance e la sostenibilità del settore delle cure per malattie rare.

Prospetto delle Help Line Regionali al 31.12.2019

Regione/Ente	Numero di telefono	Indirizzo e-mail	Orario di attività	N° contatti nel 2019	N° persone che hanno contattato l'HL nel 2019
Abruzzo	0854 252101	malattierare@ausl.pe.it	Lun-Mer-Ven 12:00-15:00 Mar-Gio 14:00-17:00	600	400
Basilicata	800 00 9988	malattierare@regione.basilicata.it		220 ¹⁶	220 ¹⁷
Campania	081 7062211 335 6444864	malattierare@ospedalideicolli.it	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 15:00	2.200	150
Emilia -Romagna	800 033 033	malattierare@regione.emila-romagna.it	Dal lunedì al venerdì dalle 8.30 alle 18:00 Sabato dalle 8.30 alle 13:00	n.d.	n.d.
Friuli Venezia Giulia	0432 - 559883	malattierareasuiud.sanita.fvg.it	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 13:00	230	196
Liguria	010 5488532 -2113 -2937 -3592	sportelloregionaleMR@gaslini.org	Dal lunedì alla domenica dalle 8:30 alle 15:00	2.000	2.000
Lombardia	035 4535304	raredis@marionegri.malattierare@pec.marionegri.it	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 13:00 e dalle 14:00 alle 18:00	832	668
Provincia Autonoma di Trento	0461 904211	malattieraretrento@apss.tu.it	Dal lunedì al venerdì dalle 8:30 alle 13:00	n.d.	104
Provincia Autonoma di Bolzano	0471 907109	malattierareBZ@sabes.it seltenkrankheitenBZ@sabes.it	Dal lunedì al venerdì dalle 8:00 alle 12:00	234	120
Piemonte e Valle D'Aosta	011 2402127	info@malattierarepiemonte.it	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 15:30	780	331
Puglia	800 893434	centromalattierare@gmail.com	Dal lunedì al giovedì dalle 11:00 alle 13:00	504	473
Sardegna	800 095040 366 9220528	info@malattieraresardegna.it	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 13:00	3.000	3.000
Umbria	0755 045302	mcpatisso@regione.umbria.it pcasucci@regione.umbria.it	Dal lunedì al venerdì	450	150
Toscana	800 880101	ascolto.rare@regione.toscana.it	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 18:00	1.813	1.297
Veneto	800 318811	malattierare@regione.veneto.it	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 17:00	1.971	1.902



Progetto "NS2 - Nuove sfide, nuovi servizi"

Progetto "NS2 - Nuove Sfide, Nuovi Servizi", è stato 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 stato 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 e concluso il 22 maggio 2020 - è nato 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 risultati raggiunti dal progetto "NS2 - Nuove Sfide, Nuovi Servizi" sono stati:

a) il potenziamento dell'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 (sono stati realizzati vari incontri di formazione in presenza con circa 100 partecipanti) e la predisposizione di appositi strumenti e materiali informativi (redazione di 1 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 (12 casi seguiti);

a3. la formazione a PcMR e referenti associativi per garantire l'aggiornamento sulle novità normative (3 incontri in presenza con circa 100 partecipanti e 6 incontri a distanza con 154 partecipanti);

b) lo sviluppo di 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 attraverso l'elaborazione di 1 documento di riferimento - position paper - 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 (con un totale di oltre 350 persone coinvolte);

b4. l'analisi delle help-line regionali in accordo a quanto previsto nell'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 (2 incontri con oltre 30 partecipanti) con l'elaborazione di 1 documento di riferimento - position paper - in grado di sintetizzare la posizione dell'associazionismo sulle help line istituzionali per le malattie rare.



Approfondimenti



Il 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 2019 i contatti complessivi avuti dal servizio Farmaci line sono stati 5.272, confermando il trend di crescita registrato nei quattro anni precedenti (+ 2.062 dal 2015). A contattare il servizio nel 2019 sono stati prevalentemente cittadini e pazienti¹⁹, che nel 2019 sono stati 4.628 (+1.158 unità rispetto all'anno precedente), mentre i professionisti che si sono rivolti al servizio Farmaci Line sono stati 644 nel 2019 (+47).

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
2018	4.067	3.470	597
2019	5.272	4.628	644

"Info_Rare" - l'help-line di Fondazione Telethon²⁰

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. La richiesta è accessibile attraverso il modulo on line compilabile direttamente sul sito. Sono stati 1.004 i contatti registrati nel corso dell'anno 2019, con un incremento del 18% rispetto all'anno precedente. Nel 44% si è trattato di richieste di informazioni relative alla ricerca scientifica, nel 27% riguardo i centri di competenza, nel 23% di richieste di informazioni in merito alla malattia, nel 6% per altro tipo di informazioni.

Anno	Numero di contatti complessivi
2015	755
2016	1077
2017	846
2018	855
2019	1004



Rare Disease Community²¹

"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 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 2019 risultano attive 217 *community* (erano 49 a fine 2013 e 177 a fine 2018) tutte tradotte in 5 lingue (inglese, francese, spagnolo, tedesco e italiano) con 47.993 utenti registrati (erano "solo" 8.503 nel 2013 e 39.200 nel 2019). Evidente la crescita negli ultimi 7 anni - il numero di *community* attive è più che triplicato, il numero degli utenti registrati più che raddoppiato - anche se con una 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 31.12.2019	Numero di community attive	Numero di community attive	Numero di visite dall'Italia nell'anno
2015	86	22.615	79.441
2016	103	28.900	91.714
2017	132	32.000	60.258
2018	177	39.200	12.009
2019	217	47.993	11.843



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 25 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 partecipano il Telefono Verde Malattie Rare del CNMR- ISS, il Coordinamento delle malattie rare della Regione Veneto, dal 2018 il Centro di Ascolto Malattie Rare della Regione Toscana e il Forum Associazioni di Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta e, dal 2020, anche il Servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento di Uniamo (SAIO) (<https://www.eurordis.org/content/help-line-services>).

Si segnala, inoltre, anche O.Ma.R. - Osservatorio Malattie Rare - prima agenzia giornalistica nazionale, regolarmente registrata, interamente dedicata al mondo delle malattie e dei tumori rari (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.Ma.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.

www.epag-italia.it



La presentazione ufficiale del sito dedicato al gruppo ePAG Italia è avvenuta a Pisa nell'ambito della RDD 2020, nell'ambito di un'iniziativa organizzata da ERN ReCONNET con la presenza di tutti i coordinatori italiani delle ERNs e di tutti i rappresentanti italiani dei singoli ERN. Il sito permette al paziente di ricercare la propria patologia e l'ERN o gli ERN di riferimento, nonché i relativi centri italiani afferenti e gli ePAG italiani. Nelle intenzioni dei promotori il sito intende accompagnare le PcMR dalla patologia alla rete di servizi - italiana ed europea - in maniera immediata, risolvendo il problema della ricerca dell'ERN di riferimento, specialmente per quelle patologie multi-sistemiche che sono seguite da più ERN. Il sito è fruibile anche da persone con problemi di vista.

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). 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.Ma.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.

"SAIO - Servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento sulle malattie rare"



Grazie al contributo dell'Otto per Mille della Chiesa Valdese, UNIAMO F.I.M.R. Onlus ha avviato nel 2017, e successivamente proseguito, anche grazie al progetto "NS2 - Nuove Sfide, Nuovi Servizi", l'erogazione di 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; saio.informa@uniamo.org; 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.

Da fine 2019 è stato avviato, in via sperimentale, anche l'Intervento Psicologico Focalizzato (I.P.F.) attraverso la piattaforma di video-conferenza dedicata [malattierare.it](https://www.malattierare.it). Le persone (pazienti, familiari, caregiver), per le quali a seguito della consultazione psicologica telefonica sono state rilevate esigenze di ulteriore supporto, oltre alla più semplice messa a disposizione di informazioni, sono state avviate ad un percorso di breve durata (max 3 colloqui) con l'obiettivo di individuare strategie efficaci per affrontare le problematiche emergenti.

Nel periodo da novembre 2018 ad aprile 2020 il Servizio è entrato in contatto con 433 persone con una media di 24 "nuovi utenti" al mese ed un totale di 985 contatti con il servizio. È interessante notare come prima dell'emergenza sanitaria dovuta al COVID-19 la media di primi contatti mensili si aggirasse attorno ai 19, mentre nei mesi di marzo e aprile 2020 il numero di primi contatti è salito a 61. Sono state 12 in totale le persone fruitrici dell'Intervento Psicologico Focalizzato per un totale di 35 contatti.

Il canale di contatto preferito per contattare il Servizio è stato il numero verde (71,2%), seguito dalla e-mail (16,4%) e dal sito di Uniamo (5,9%).

In relazione al motivo della chiamata, circa la metà dei contatti ha riguardato richiesta di informazioni sui Centri di Riferimento di diagnosi e cura o indicazioni in merito ai diritti esigibili (esenzione per patologia rara, procedure di invalidità, consigli legali, ecc.) e alla normativa, richiesta in deciso aumento durante il periodo di pandemia da COVID-19. A seguire informazioni riguardanti 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. Residuali i casi in cui è stata richiesta espressamente una consultazione psicologica.

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 nonché per la tempestività della risposta che in 1 caso su 2 è avvenuta al massimo nel giro di un giorno dal contatto e che solo in 1 caso su 10 ha richiesto più di due settimane di tempo.

Romano Astolfo, Paola Bragagnolo, Marco Stocco

1.3 Formazione

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

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

V. RIUNIRE A LIVELLO EUROPEO LE COMPETENZE SULLE MALATTIE RARE

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

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

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

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

Anche per questo si evidenzia una consistente difficoltà, soprattutto da parte di MMG/PLS - primo punto di contatto della persona con il SSN/SSR - ad interpretare una sintomatologia complessa e a formulare un sospetto diagnostico, con conseguenti ritardi nella diagnosi e nella terapia. Per migliorare la consapevolezza e la conoscenza dei professionisti sanitari sulle malattie rare si rileva 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 la persona 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 contribuire 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 contatti delle help line regionali sulle malattie rare

Anno	Numero di corsi ECM dedicati alle malattie rare	Tipologia di formazione		
		Formazione residenziale	Formazione sul campo	Formazione a distanza
2015	40	38	0	0
2016	42	42	0	0
2017	37	37	0	0
2018	67	62	0	5
2019	73	56	1	6

Fonte	Periodo di riferimento
Banca Dati Corsi ECM Agenas	2015-2019

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 dedicati alle malattie rare. Dopo la leggera flessione registrata nel 2017, si osserva una forte crescita del numero di eventi formativi realizzati che nel 2019 raggiungono quota 73, di cui ben 6 in modalità formazione a distanza (FAD), 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 e 1 con la modalità di formazione sul campo.

Approfondimento

International Summer School on Rare Disease Registries and FAIRification of Data.

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 CNMR dell'Istituto Superiore di Sanità organizza dal 2013 la "International Summer School on Rare Disease & Orphan Drug Registries", divenuto ormai un appuntamento annuale.

Nel 2019 questo corso internazionale è parte integrante dell'European Joint Programme on Rare Diseases (EJP-RD), ed è stato rinominato come segue: "International Summer School on Rare Disease Registries and FAIRification of Data". L'edizione 2019, tenutasi a Roma presso l'ISS dal 23 - 27 settembre 2019, è stata indirizzata ad un target (ricercatori, operatori sanitari, medici specialisti, amministratori di registri, database manager e rappresentanti di associazioni di pazienti) già coinvolto in un'attività di registro o che intendeva istituire un registro di malattia rara, inclusi i registri per le Reti di riferimento europeo. Il corso è stato organizzato in due moduli. Il primo modulo è stato focalizzato su come istituire e mantenere un registro di qualità che segua i principi guida del FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable for both Humans and Machines) ovvero "reperibili, accessibili, interoperabili e riutilizzabili" e ha utilizzato il Problem Based Learning (PBL) come metodo didattico. Il PBL promuove il coinvolgimento attivo dei discenti, basato sui principi scientifici che promuovono la formazione efficace dell'adulto (andragogia).

Il secondo modulo, denominato "Bring Your Own Data" e focalizzato sulla "FAIRificazione" dei dati, è stato organizzato come un hands-on tutorial, in cui i proprietari dei dati, insieme ad esperti di informatica hanno generato i loro primi dati FAIR in modo da consentire lo scambio di dati eterogenei tra sistemi diversi.

Il corso è stato organizzato dall'ISS con la collaborazione dei partner della Task dell'EJP RD [LUMC & UoG (Endo-ERN), IOR (Bond-ERN), HSK (Metab-ERN), EURORDIS, ISCIII, LUMC, INSERM (RaDiCo), UMCG, DTL-Projects (EIXIR-NL), CNR (ELIXIR-IT), AMC].

Questa edizione di "International Summer School on Rare Disease Registries and FAIRification of Data" ha ricevuto un numero elevato di richieste di partecipazione ma il numero dei partecipanti era limitato per facilitare l'interazione tra docenti e discenti, alla fine hanno preso parte al Corso 34 partecipanti provenienti da 12 differenti Paesi.

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). Nell'anno 2019 sono stati attivati 9 schemi di Controllo Esterno di Qualità (CEQ) dei test genetici e precisamente: 3 schemi prospettici di Genetica Molecolare (Fibrosi Cistica, Beta Talassemia, Sindrome X-fragile); 3 schemi retrospettivi di citogenetica convenzionale (2 schemi di citogenetica costituzionale e 1 schema di citogenetica oncematologica); 3 schemi di Genetica Molecolare Oncologica (Poliposi Adenomatosa Oncologica, Tumore Ereditario della Mammella e Dell'ovaio, Sindrome di Lynch). I 6 schemi di Citogenetica e Genetica Costituzionale (XV turno) sono stati conclusi ed i risultati sono stati inviati ai laboratori partecipanti; mentre i dati dei 3 schemi di genetica Molecolare oncologica (V turno) sono in fase di valutazione. In totale hanno partecipato complessivamente 130 laboratori (5 in più rispetto all'anno precedente), ogni laboratorio ha partecipato ad uno o più dei 9 schemi; sono stati inviati 388 campioni di DNA genomico. Complessivamente sono stati valutati ed inviati i risultati di 622 casi, e sono in fase di valutazione 126 casi inviati per gli schemi di Genetica Molecolare.

Oltre il 90% dei laboratori per cui sono state concluse le valutazioni ha ottenuto un giudizio di performance sufficiente. Per il CEQ del test del sudore hanno partecipato 15 laboratori, analizzando 3 campioni di una soluzione salina di composizione sovrapponibile al sudore, 12 dei quali (80%) hanno avuto un giudizio di performance sufficiente.

Il 15 e 16 maggio 2019 è stato organizzato all'ISS il Convegno "Controllo Esterno di Qualità dei Test Genetici: risultati 2018" durante il quale sono stati presentati e discussi i risultati del CEQ 2018, durante la discussione particolare attenzione è stata data alle criticità riscontrate dai vari laboratori. È stato inoltre presentato il documento consensus per l'analisi genetica della Fibrosi Cistica. Al Convegno hanno partecipato circa 100 persone.

Laboratorio di Health Humanities

Il CNMR dell'ISS nell'ambito delle attività di ricerca, formazione e comunicazione del Laboratorio di Health Humanities (in precedenza Laboratorio di Medicina Narrativa) ha realizzato:

- Evento scientifico-divulgativo "SCIENZA E ARTE. Insieme per le malattie rare, con la Cerimonia di Premiazione della XII edizione del Concorso letterario, artistico e musicale "Il Volo di Pegaso" (1 marzo 2019, ISS, Roma) co-organizzato con UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare nell'ambito delle celebrazioni per il Rare Disease Day.
- Percorso formativo CS02 "Arte e Scienza nelle Malattie Rare" nell'ambito del progetto Alternanza Scuola-Lavoro (4-7 e 13-15 marzo 2019, ISS, Roma), coordinato dal Servizio Conoscenza e Comunicazione Scientifica dell'ISS.
- Percorso formativo su arte e scienza, basato sulla gamification e organizzato in moduli destinati a bambini, adolescenti e adulti, nell'ambito della Notte Europea dei Ricercatori, iniziativa promossa dalla Commissione Europea per avvicinare i cittadini alla scienza tramite diversi progetti. Il percorso è stato realizzato insieme al Dipartimento di Scienze della Formazione dell'Università degli Studi di Catania, la Flinders University (Australia) e il FAPAB Research Center in due edizioni: "Arte e Scienza nelle malattie rare" a Catania il 27 settembre 2019 nell'ambito del progetto europeo SHARPER-SHaring Researchers' Passions for Evidences and Resilience e "Se fossi Leonardo... un ponte tra arte e scienza" a Frascati (RM) il 28 settembre 2019 con Frascati Scienza nell'ambito del progetto europeo BEES-BE a citizEn Scientist.

Note

Il panorama italiano

1. <http://www.euro.who.int/Document/E88086.pdf>.
2. Per una trattazione più esaustiva del punto si rimanda alla Sezione C paragrafo 3.2 "Prevenzione: screening e laboratori di genetica".
3. Per una trattazione più esaustiva del punto si rimanda alla Sezione C paragrafo 2.1 "Ricerca e sperimentazioni cliniche".
4. Il calo registrato nel 2016 è da attribuirsi al fatto che nell'anno in questione sono state eliminate dal database tutte le associazioni di persone con malattie che non risultavano essere più definite come rare in quanto non rientranti nella soglia di prevalenza stabilita a livello europeo di 1 persona ogni 2.000 abitanti.
5. 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, ...).
6. Il numero non comprende le eventuali sedi operative regionali.
7. 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.
8. 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.
9. Gennaio 2019 (<https://www.eurordis.org/content/epags>).
10. 34 persone su 255 perché alcune persone sono presenti in più ePags.
11. Notiziario ISS, Volume 30 n.3, marzo 2017, p.14.
12. In 2 Regioni (Lazio, Molise), 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.
13. In 2 Regioni (Lazio, Molise), 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.
14. Di cui uno in forma associata (Piemonte e Valle d'Aosta).
15. 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).
16. Dato al 31.12.2018.
17. Dato al 31.12.2018.
18. Si tratta di un numero verde della Sanità per ottenere informazioni su servizi e prestazioni sanitarie e per informazioni dal quale si viene indirizzati all'ufficio preposto alle malattie rare. Non è disponibile il dato relativo ai contatti specifici per le malattie rare.
19. Non è attualmente disponibile il dettaglio sui contatti avuto con persone con malattia rara e/o loro familiari.
20. <http://www.telethon.it/cosa-facciamo/per-i-pazienti/info-rare>
21. www.rareconnect.org/it

Sara Casati, Romano Astolfo, Paola Bragagnolo

2. Ricerca e sperimentazioni cliniche

L'approccio collaborativo e partecipativo è sempre più motore propulsore dello sviluppo della ricerca con/per le persone con malattia rara, e alla base non solo del "Programma europeo congiunto per le malattie rare" "EJP Co-fund"¹ e delle Reti di Riferimento Europee (ERN), ma anche dell'azione coordinata delle Organizzazioni e delle Alleanze delle persone con malattia rara.

Nel corso del 2019, le interazioni costanti tra la comunità scientifica estesa delle malattie rare e le Reti di riferimento hanno reso possibile l'avanzamento della Piattaforma Virtuale RD, per un accesso coordinato ai dati, lo sviluppo di un approccio condiviso e comune a standard, registri, dati così come al processo di FAIRfication² dei dati.

Mentre il pieno riconoscimento dei pazienti come partner in tutte le fasi di sviluppo della ricerca, si è strutturato in programmi di formazione condivisi tra pazienti, ricercatori, clinici, referenti di biobanche e registri, in stretta interlocuzione con le principali infrastrutture di ricerca biomediche, in particolare Elixir, BBMRI ERIC e ECRIN³. All'interno di questo orizzonte collaborativo, ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network) come facilitatore della ricerca clinica multinazionale ha perfezionato Clinical Trials Helpdesk per le Malattie Rare⁴.

Ma soprattutto, attraverso la "EURORDIS Charter for Collaboration in Clinical Research in Rare Diseases"⁵ e la creazione dei *Community Advisory Board* (CAB) i pazienti stessi hanno concretamente promosso un innovativo modello di dialogo e collaborazione con l'industria. Un CAB è un organismo autonomo, costituito da un gruppo di pazienti che offrono la loro esperienza agli sponsor della ricerca clinica, in tutte le fasi di progettazione e sviluppo di un protocollo, fino alla condivisione, valutazione e all'applicazione dei suoi esiti. La competenza del CAB è intesa particolarmente importante nel caso di malattie rare, sia con gli sponsor piccoli, con una limitata esperienza degli aspetti clinici o della vita quotidiana della persona con la malattia rara, che con le imprese più grandi, con maggiore familiarità con le patologie comuni. In linea con quanto previsto dal Regolamento Europeo 2014/536 per la sperimentazione clinica, che ripetutamente evidenzia l'accesso ai risultati della ricerca da parte del paziente e del pubblico in generale come *sine qua non* della sperimentazione, la Carta proposta dalla comunità delle persone con malattia rara considera decisivo e strutturale per una piena partnership l'accesso ai risultati, indipendentemente dalla loro positività o negatività, e la messa a disposizione dei dati prodotti della ricerca a tutta la comunità scientifica, nel rispetto del consenso del partecipante alla sperimentazione.

Infine, il progetto quinquennale "Solve-RD⁶ - risolvere le malattie rare non risolte" coordinato da 4 ERN (ERN-RND, -EURO-NMD, ITHACA e GENTURIS) in interazione con tutti le 24 ERN, così come con i programmi di "Malattia senza diagnosi" della Spagna e dell'Italia, e con i rappresentanti dei pazienti è

entrato nel vivo delle sue attività. Solve-RD rianalizzierà 19.000 esomi e genomi di pazienti con malattie rare non diagnosticate, e a fine 2019 più di 8.500 set di dati (cioè esomi e genomi irrisolti) sono stati inseriti nella Piattaforma preposta all'analisi.

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 malattie rare 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 coo-

dinare 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 (R1). 1996.
- 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.
- International Conference of Harmonization. ICH E 11-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.
- 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 Taipei on Ethical Considerations regarding Health Databases and Biobanks, Taipei 2016

Principali normative, raccomandazioni e dichiarazioni a livello europeo nel periodo 2012 -2019

- 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
- 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.

- Council of Europe. Recommendation (2006)4 on Research on Biological Materials of Human Origin. Strasbourg, 16.03.2006.
- 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.
- 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.
- 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
- 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 Health-related Research Involving Humans. 2016.
- 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.
- 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)
- Parere 3/2019 del Comitato Europeo per la protezione dei dati il 23 gennaio 2019 relativo alle domande e risposte sull'interazione tra il regolamento sulla sperimentazione clinica e il regolamento generale sulla protezione dei dati (articolo 70, paragrafo 1, lettera b)

Principali normative e provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2019

- 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 del Ministro della Salute del 19 aprile 2018. "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"
- 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"
- Provvedimento n. 146 del 5 giugno 2019, del Garante per la Protezione dei dati personali recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101

2.1. Cambiamenti in corso alla luce della piena operatività del Regolamento Europeo 536/2014

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 componenti 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 stata attivata e messa a disposizione di tutti i referenti OsSC la procedura Fast Track, sviluppata per la valutazione delle performance degli attori coinvolti nel processo delle sperimentazioni dei farmaci.

Obiettivo informativo**Sperimentazione cliniche⁷ - Numero complessivo di studi clinici autorizzati negli ultimi 5 anni in Italia**

Anno	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV	Bioeq/Biod	Totale
2015	69 (10,3%)	224 (33,3%)	306 (45,5%)	68 (10,1%)	5 (0,8%)	672
2016	74 (11,2%)	241 (36,5%)	280 (42,4%)	63 (9,6%)	2 (0,3%)	660
2017	79 (14,0%)	192 (34,0%)	246 (43,6%)	45 (8,0%)	2 (0,4%)	564
2018	89 (13,3%)	237 (35,6%)	284 (42,6%)	53 (8,0%)	3 (0,5%)	666
2019	74 (11,0%)	248 (36,9%)	307 (45,7%)	43 (6,4%)	0 (0,0%)	672

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
2015	20 (12,0%)	69 (41,3%)	73 (43,7%)	5 (3,0%)	0 (0,0%)	167
2016	22 (13,4%)	66 (40,3%)	71 (43,3%)	5 (3,0%)	0 (0,0%)	164
2017	25 (17,3%)	52 (36,1%)	61 (42,4%)	6 (4,2%)	0 (0,0%)	144
2018	30 (14,3%)	82 (39,0%)	90 (42,9%)	8 (3,8%)	0 (0,0%)	210
2019	29 (13,4%)	97 (44,9%)	88 (40,8%)	2 (0,9%)	0 (0,0%)	216

<i>Fonte</i>	<i>Periodo di riferimento</i>
AIFA - Rapporto Nazionale "La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia" ⁸ Dati AIFA 2019	2015-2019

<i>Tipologia di informazione</i>	<i>Area del PNMR di riferimento</i>
Output	6

Obiettivo informativo Numero complessivo di studi clinici autorizzati negli ultimi 5 anni (2015-2019) in Italia per tipologia di medicinale

Tipologia di medicinale	2015	2016	2017	2018	2019	Specifici sulle MR 2019
Principio attivo di natura chimica	433	406	339	376	385 (57,3%)	128 (59,3%)
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica	212	222	197	246	256 (38,1%)	68 (31,5%)
Advanced Therapy Investigational Medicinal Products (ATIMP)	18	24	19	31	24 (3,6%)	18 (8,3%)
Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica	9	8	9	13	7 (1,0%)	2 (0,9%)

<i>Fonte</i>	<i>Periodo di riferimento</i>
AIFA	2015-2019

<i>Tipologia di informazione</i>	<i>Area del PNMR di riferimento</i>
Output	6

Obiettivo informativo

Sperimentazioni cliniche - Numero complessivo di studi clinici nazionali autorizzati sulle malattie rare per tipologia di promotore ed estensione anni 2014 - 2015 - 2016- 2017- 2018

Tipologia Promotore	Nazionali									
	2014		2015		2016		2017		2018	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Profit	5	20	1	4,8	1	5,6	3	13,6	8	19,0
No profit	20	80	20	95,2	17	94,4	19	86,4	34	81,0
Totale	25	18	21	12,6	18	11	22	15,3	42	20,0

Tipologia Promotore	Internazionali									
	2014		2015		2016		2017		2018	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Profit	99	86,8	138	94,5	137	93,8	111	91	156	92,9
No profit	15	13,2	8	5,5	9	6,2	11	9	12	7,1
Totale	114	82	146	87,4	146	89	122	84,7	168	100

Sperimentazioni cliniche - Numero complessivo di studi clinici internazionali autorizzati sulle malattie rare per tipologia di promotore ed estensione anni 2014 - 2015 - 2016- 2017- 2018

<i>Fonte</i>	<i>Periodo di riferimento</i>
AIFA - Rapporto Nazionale "La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia" ⁹	2014-2018

<i>Tipologia di informazione</i>	<i>Area del PNMR di riferimento</i>
Output	6

Commento

Il numero complessivo di studi clinici autorizzati, dopo il picco registrato nell'anno 2015 con 672 studi in Italia, era sceso nel 2017 a 564 studi clinici complessivamente autorizzati per risalire nel 2018 a 666: il dato del 2019 è sostanzialmente stabile (n=672; +6 rispetto all'anno precedente). 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 216 del 2019 (32,1% del totale), con una percentuale sul totale in crescita costante dal 2014.

La distribuzione per fase degli studi evidenzia, nel totale degli studi considerati, una prevalenza degli studi di Fase III (45,7% nel 2019) e di Fase II (36,9% nel 2019) rispetto a quelli di Fase I (11,0% nel 2019) e di Fase IV (6,4% nel 2019). Rimane costante negli anni il peso complessivo delle Fasi I e II sul totale delle sperimentazioni cliniche che si attesta intorno al 47,9% nel 2019: 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 farmaco²⁸. Nel 2019, il settore delle malattie rare evidenzia una prevalenza degli studi in Fase II (44,9%) rispetto a quelli di Fase III (40,7%): la quota di studi di Fase I è, invece, pari al 13,4%. Il peso complessivo delle Fasi I e II sul totale delle sperimentazioni cliniche sulle malattie rare si attesta 58,3%, un livello di 10 punti percentuali superiore al dato globale (e superiore di 5 punti percentuali al dato dell'anno precedente).

La distribuzione delle sperimentazioni cliniche per tipologia di medicinale evidenzia una chiara prevalenza dei principi attivi di natura chimica (57,2% del totale nel 2019) anche se in termini percentuali in costante riduzione nel quinquennio considerato a cui fa da contrappeso la crescita dei principi attivi di natura biologica/bio-tecnologica (38,1% del totale nel 2019). Relativamente alle sperimentazioni cliniche sulle malattie rare, mentre il dato sui principi attivi di natura chimica è sostanzialmente stabile e di poco superiore al dato complessivo (59,2% - era il 58,5% nel 2018), si registra una crescita contenuta dei principi attivi di natura biologica/bio-tecnologica (31,5% vs. 29,4% nel 2018). Molto più diffusi, nelle sperimentazioni cliniche sulle malattie rare, gli ATIMP (11,1% vs. 3,6%). La crescita delle sperimentazioni nelle malattie rare è principalmente legata all'aumento delle sperimentazioni profit che passano dalle 104 del 2014 alle 172 del 2018 passando dalle 138 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"²⁹.

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 ¹²
2015	4.134	2.157	35
2016	3.880	2.093	38
2017	4.337	2.237	40
2018	5.707	2.587	37
2019	6.888	2.556	35

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 ¹³
2015	2.518	663	35
2016	2.455	666	38
2017	2.511	668	40
2018	2.807	740	37
2019	4.240	888	35

Fonte	Periodo di riferimento
Rapporto Attività Orphanet (2015) ¹⁴	2015-2019
Dati Orphanet 2019	

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	6

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	2015	2016	2017	2018	2019
Totale	820 (19,8%)	803 (20,6%)	867 (19,9%)	900 (15,8%)	941 (13,6%)
Totale progetti	4.134	3.880	4.337	5.707	6.888

Fonte	Periodo di riferimento
Orphanet	2015-2019

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
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 6.888 per un totale di 2.556 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) successivamente andato a pieno regime. Interessante anche l'andamento dei trial clinici in corso sulle malattie rare: dopo il calo registrato 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 progres-

siva crescita fino ad arrivare ai 4.240 trial clinici nel 2019 per un totale di 888 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 a 6.888 in crescita rispetto all'anno precedente (dove era pari a 5.707) per un totale di 2.556 malattie considerate (un dato leggermente più basso di quello del 2018 pari a 2.587). I dati sui progetti di ricerca sulle malattie rare inseriti nella piattaforma ORPHANET confermano il ruolo importante giocato dall'Italia nel panorama internazionale sul fronte della ricerca. I gruppi di ricerca italiani sono sostanzialmente presenti in quasi 1 progetto su 6 (13,6%) relativi alle malattie rare che sono inseriti nella piatta-

forma il trend decrescente dei tre anni precedenti (nei quali erano, rispettivamente, il 20,6%, il 19,9% e il 15,8%).

si assiste ad una progressiva crescita fino ad arrivare ai 4.240 trial clinici nel 2019 per un totale di 888 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 a 6.888 in crescita rispetto all'anno precedente (dove era pari a 5.707) per un totale di 2.556 malattie considerate (un dato leggermente più basso di quello del 2018 pari a 2.587). I dati sui progetti di ricerca sulle malattie rare inseriti nella piattaforma ORPHANET confermano il ruolo importante giocato dall'Italia nel panorama internazionale sul fronte della ricerca. I gruppi di ricerca italiani sono sostanzialmente presenti in quasi 1 progetto su 6 (13,6%) relativi alle malattie rare che sono inseriti nella piattaforma Orphanet, ma il dato con-

ferma il trend decrescente dei tre anni precedenti (nei quali erano, rispettivamente, il 20,6%, il 19,9% e il 15,8%).

Approfondimenti

Il ruolo degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS)

Nel periodo 2014-2016 le attività di ricerca corrente degli allora 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 in questi anni relativamente al settore delle malattie rare. Questa attenzione al tema delle malattie rare è stata confermata anche nella successiva programmazione relativa al periodo 2018-2020. Ne danno evidenza i 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 maggio 2020, tutti gli attuali 51 IRCCS: nel 2019 i 380 progetti sulle malattie rare (12,6% del totale) attivati da 47 IRCCS hanno assorbito il 13,5% delle risorse complessivamente investite nell'anno in progetti di ricerca corrente (in aumento rispetto al 10,0% dell'anno precedente); i 257 progetti sui tumori rari (8,4%), invece, hanno assorbito il 5,9% delle risorse (in aumento rispetto al 4,2% dell'anno precedente). I valori registrati nel 2019 sono i più elevati degli ultimi 4 anni e, nel quadriennio considerato (2016-2019) il numero medio di progetti finanziati dagli IRCCS sulle malattie rare si attesta intorno a 328 (11%) e quello sui tumori rari a 171 (6%).

Progetti di ricerca corrente finanziati dal Ministero della Salute realizzati negli anni 2016-2019

Anno	Numero di progetti finanziati nell'anno ¹⁵	Valore economico complessivo ¹⁶	Numero di progetti finanziati sulle malattie rare ¹⁷	Valore economico dei progetti sulle malattie rare ¹⁸	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%)
2019	3.048	€ 111.452.260,95	380 (12,6%)	€15.073.419,36 (13,5%)	257 (8,4%)	€ 8.929.991,48 (5,9%)

Sul versante della ricerca sanitaria finalizzata, nel 2019 su 51 IRCCS, 37 (72,5%) hanno comunicato l'attivazione di progetti specifici. Relativamente al numero di progetti finanziati nell'anno il totale ammonta a 363, il loro valore economico complessivo è 34.376.252,04 €. Le risorse investite sulle malattie rare, erano pari al 12,3% del totale nel 2018 e crescono al 18,4% nel 2019; il 10,2%, invece, quelle sui tumori rari nel 2018 che crescono al 13,0% nel 2019 (in forte crescita rispetto ai due anni precedenti dove il dato era pari a 4,1%).

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	€ 3.794.097,53 (12,3%)	36	€ 3.121.055,13 (10,2%)
2019	363	€ 34.376.252,04	71	€ 6.346.833,27 (18,4%)	36	€ 4.524.601,81 (13,0%)

Dati relativi ai progetti ai quali l'IRCCS 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%)
2019	151	€ 7.339.384,15	36	€ 1.342.223,61 (18,3%)	15	€ 712.454,45 (9,7%)

Da segnalare, inoltre, come gli IRCCS nel 2019 abbiano ricevuto finanziamenti da numerose altre fonti (es. Programmi comunitari, Aziende Farmaceutiche, Associazioni e Fondazioni, Regioni, Fondazioni Bancarie, etc.) per complessivi oltre 95 milioni di euro, in lieve calo rispetto ai due anni precedenti: l'11,2% di queste risorse è stato dedicato a 248 progetti sulle malattie rare, mentre il 17,5% a 161 progetti sui tumori rari. In un quadro generale di riduzione, sia per i progetti finanziati sulle malattie rare che per i progetti sui tumori rari si registra un aumento in termini di incidenza percentuale dei finanziamenti sul totale.

Altri progetti di ricerca non finanziati dal Ministero della Salute realizzati nel 2016-2019

Dati relativi ai progetti assegnati direttamente all'IRCCS

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%)
2019	1.264	€ 95.605.345,82	248	€ 10.729.945,22 (11,2%)	161	€ 16.796.608,30 (17,5%)

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

Anno	Numero di progetti finanziati nell'anno	Valore economico complessivo	Numero di progetti finanziati sulle malattie rare ¹⁹	Valore economico dei progetti sulle malattie rare ²⁰	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%)
2019	531	€ 28.790.082,99	105	€4.568.387,40 (15,8%)	48	€1.430.349,16 (4,9%)

Il ruolo della Fondazione Telethon

In Italia un importante ruolo nel sostenere la ricerca in ambito biomedico è rappresentato dalla Fondazione Telethon. Nel periodo 2014-2019²¹ l'investimento in ricerca sulle malattie rare è stato di 189,9 milioni di euro in linea con quello del periodo 2013-2018 dove era pari a 189,8 milioni di euro. Il dato assomma il contributo di Telethon ai propri Istituti di ricerca intramurale: Tigem (Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli), SR-Tiget (San Raffaele-Telethon Institute for Gene Therapy, Milano) e DTI (Dulbecco Telethon Institute, programma carriere presso diversi Istituti sul territorio nazionale), 179 progetti di ricerca approvati nei laboratori e nei centri clinici italiani ed investimenti in iniziative speciali quali la Rete delle Biobanche Genetiche Telethon, il Programma Telethon per le Malattie Non Diagnosticate, il sostegno ai Centri Clinici Nemo e alla Fondazione AriSLA per la ricerca sulla SLA.

In particolare, nel 2019 la Fondazione ha finanziato 35 nuovi progetti di ricerca extramurale nell'ambito del Bando Telethon per progetti di ricerca e 2 con il bando Telethon-UILDM per progetti di ricerca clinica in ambito neuromuscolare. Nel corso dell'anno, la ricerca intramurale nei tre Istituti Telethon si è articolata in 70 progetti di ricerca, con il supporto di 10 facility. È inoltre proseguito l'impegno per le suddette iniziative speciali.

Anno	Istituti di ricerca intramurale	Numero di nuovi progetti di ricerca extramurale finanziati sulle malattie rare	Valore economico complessivo del finanziamento sulle malattie rare (ricerca intramurale, extramurale ed iniziative speciali) (in mln €)
2014/2015	Tigem SR-Tiget DTI	50	39,3
2015/2016		34	35,3
2016/2017 (dal 1 luglio 2016 al 31 dicembre 2017)		22	44,3
2018		3	31,9
2019		37	39,1

Sperimentazioni cliniche realizzate da Fondazione Telethon nel 2019

Patologia	Studi clinici e programmi expanded access legati a progetti di terapia genica	Istituto	Pazienti trattati nel 2019	Pazienti totali trattati al 31.12.2019
ADA-SCID	1 studio clinico Long Term Follow-up su pazienti trattati in "hospital exemption" 3 studi osservazionali (post-approval safety study, PASS)	SR-TIGET	0	24
Leucodistrofia metacromatica (MLD)	2 studi clinici; Long Term Follow-up su pazienti trattati in "expanded access" 1 studio osservazionale di storia naturale	SR-TIGET	4	36
Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)	2 studi clinici; Long Term Follow-up su pazienti trattati in "expanded access"	SR-TIGET	6	23

Beta talassemia	1 studio clinico 1 studio di Long-Term Follow-Up dei pazienti trattati	SR-TIGET	0	9
Mucopolisaccaridosi tipo 1 (MPS1)	1 studio clinico	SR-TIGET	7	8
Mucopolisaccaridosi tipo 6 (MPSVI)	1 studio clinico	AOU FEDERICO II/ TIGEM	2	7
Sindrome di Usher	1 studio osservazionale di storia naturale	AOU VANVITELLI / TIGEM	-	-
Totale pazienti trattati nei due Istituti SR-TIGET e TIGEM con terapia genica sperimentale al 31/12/2019				107

I PROGRAMMI PER LE MALATTIE SENZA DIAGNOSI

Il programma per le malattie senza diagnosi dell'Istituto Superiore di Sanità²²

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 persone affette 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 delle MRND è di origine genetica; una parte è di origine multifattoriale ed è causata da interazione geni-ambiente. La ricerca su questo tipo di patologie risulta spesso insufficiente e 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 già da diversi anni a livello nazionale ed internazionale per affrontarlo e cercare di risolverlo.

In particolare nel 2008 negli Stati Uniti è stato avviato il programma "NIH Undiagnosed Disease Program (UDP)" basato 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. 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 (Centro Nazionale Malattie Rare) e l'NIH collaborano nel coordinamento del Network "Undiagnosed Diseases Network International" (UDNI, <http://www.udninternational.org/>) dedicato alle MRND. A questo network partecipano ad oggi oltre Italia e USA, altri paesi europei (Austria, Belgio, Francia, Germania, Olanda, Ungheria, Spagna, Svezia, Olanda), Australia, Canada, Giappone, India, Israele, India, Israele, Korea del Sud, Sri Lanka e Taiwan. Il Network ha come obiettivo principale quello di avvalersi dell'expertise di medici e ricercatori (clinici e non, genetisti, statistici, bioinformatici, etc.) per fornire una diagnosi a pazienti senza diagnosi nel mondo. 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 CNMR dell'ISS dal 2016 coordina un network italiano (in stretta collaborazione con l'NIH americano) al quale partecipano 9 centri di ricerca clinica italiani (tre in più rispetto all'anno precedente) appartenenti alla Rete Nazionale Malattie Rare (RNMR, DM 279/2001). La finalità principale è quella di fornire una diagnosi a persone affette da MRND, clinicamente selezionate dai centri di expertise regionali. In questo contesto è attivo al CNMR un database che include oltre 110 pazienti (38 casi in più solo nell'ultimo anno). I pazienti selezionati appartengono a categorie di studio definite nel corso del progetto e rappresentative ad esempio 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. Altri ancora attendono di essere studiati in maniera più approfondita attraverso specifici studi funzionali. Il CNMR conduce ricerca sperimentale nell'ambito delle malattie non diagnosticate avvalendosi di diverse collaborazioni internazionali. Al fine di comprendere i meccanismi molecolari patogenetici e implementare la diagnosi delle persone con malattia rara, l'attività di ricerca è rivolta alla valutazione dell'impatto funzionale di nuove varianti proteiche correlate alla super famiglia RAS e identificate in persone con malattia rara non diagnosticata. Infine all'Istituto Superiore di Sanità è attiva dal 2019 una Struttura Interdipartimentale dedicata alle MRND che nasce dall'intenzione di creare una sinergia tra diversi ricercatori (44 afferenti a 11 tra Centri e Dipartimenti diversi dell'ISS) che da anni lavorano attivamente in questo settore. L'obiettivo principale della 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 sui campioni di pazienti, selezionati attraverso i centri di riferimento dei progetti che partecipano al network coordinato dall'ISS, sono effettuate con Next Generation Sequencing (NGS) con la finalità 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 persone con malattie senza diagnosi.

Il programma pazienti orfani di diagnosi dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (UPP-OPBG)²³

L'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG) accoglie ogni anno circa 20.000 bambini affetti da malattie rare (circa la metà dei quali afferiscono al registro della Regione Lazio), compresi numerosi soggetti con condizioni ultra-rare e "orfane" di diagnosi. Il programma UPP-OPBG è stato avviato nel 2015, alla conclusione di una fase pilota iniziata nel 2013, per rispondere ai bisogni di questi pazienti e delle loro famiglie, utilizzando un approccio multidisciplinare multicentrico basato sull'applicazione delle tecnologie genomiche di ultima generazione.

Il programma si rivolge prioritariamente ai pazienti pediatrici con malattie senza diagnosi, ad elevata complessità clinica e assistenziale. In particolare, vengono arruolati soggetti con quadri sindromici associati a deficit cognitivo, nella metà dei quali gli approcci clinici e diagnostici standard non sono in grado di identificare la causa della malattia. Il programma garantisce l'accesso a tutti i pazienti che giungono senza diagnosi all'Ospedale e che possono beneficiare della diagnosi molecolare. Infatti, anche se solo il 5% delle malattie rare dispone di terapie mirate, la diagnosi, e soprattutto la sua precocità, è critica nel garantire il successo dei trattamenti e prevenire le possibili complicanze.

In base al modello diagnostico offerto nell'ultimo quadriennio ai pazienti "orfani" di diagnosi, i soggetti arruolati nel programma UPP-OPBG, negativi all'analisi dell'esoma (WES, Whole Exome Sequencing) accedono, dal gennaio 2020, ad analisi -omiche complementari, in concomitanza con l'avvio di diversi programmi di ricerca dedicati. Le analisi vengono indirizzate in base al quadro clinico e alle tecniche -omiche potenzialmente più informative nel singolo paziente (ad es. genoma, trascrittoma, epigenoma). Le attività di ricerca collegate al programma dell'OPBG vengono svolte all'interno della Rete IDEA (Rete Italiana salute Dell'Età evolutiva) attraverso il progetto "Sviluppo di un modello diagnostico efficace e sostenibile per l'inquadramento di pazienti orfani di diagnosi", sostenuto dal Fondo finanziamento degli investimenti e lo sviluppo infrastrutturale del Paese (Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140) e attraverso il progetto "Implementazione nella pratica clinica di un percorso diagnostico integrato basato

sulle tecnologie-OMICHE", finanziato dalla ricerca corrente per le reti degli IRCCS. Recentemente sono stati avviati due ulteriori programmi: "Sviluppo di protocolli innovativi e applicazione di nuovi strumenti -OMICI nei pazienti orfani di diagnosi", in collaborazione con il CNR, e il progetto "Emergency genomics: an informative tool to guide advanced precision medicine in Intensive Care Units", nell'ambito del bando di ricerca finalizzata 2018. I due progetti si propongono di verificare rispettivamente l'utilità e la sostenibilità degli approcci multi-OMICI integrati nei pazienti orfani di diagnosi e/o in urgenza nei soggetti in cui la tempistica della diagnosi sia critica nella pianificazione di terapie mirate. Infine, l'OPBG, nella figura del suo Direttore Scientifico, coordina il WP8 dedicato alle malattie rare nel progetto europeo "Towards access of at least 1 million sequenced Genomes in the EU by 2022" avviato nel 2018.

Dal 2015 ad oggi sono stati valutati nel programma 818 pazienti nell'ambito di 94 sessioni multidisciplinari di teleconsulenza che hanno coinvolto 27 centri di genetica clinica distribuiti sul territorio nazionale. Il 34% dei pazienti discussi è stato avviato ad approfondimenti diagnostici mediante analisi molecolari di primo e di secondo livello, in base ad uno specifico o generico sospetto diagnostico suggerito nel corso delle riunioni. Questo protocollo ha permesso di raggiungere una diagnosi in oltre il 70% dei casi (65% al precedente rapporto). Il 44% dei pazienti discussi, non inquadrabile clinicamente in una specifica condizione o risultato negativo alle analisi molecolari di primo e di secondo livello, è stato inviato all'analisi dell'esoma (WES), che ha identificato la causa della malattia in circa il 43% dei casi e possibili nuove cause (cosiddetti geni candidati) nel 20% dei pazienti. Il progetto ha permesso di scoprire 25 nuovi geni-malattia e descrivere 16 malattie genetiche in precedenza non conosciute.

Il programma per le malattie senza diagnosi di Fondazione Telethon

Il programma, coordinato dall'Istituto Telethon di genetica e medicina di Pozzuoli (Tigem), ha l'obiettivo di fornire una diagnosi ai bambini con patologie genetiche ancora non identificate. Il progetto coinvolge una rete italiana di ospedali pediatrici che conta 14 centri (+ 3 rispetto a fine 2018): Policlinico Bari; Istituto Neurologico Carlo Besta (Milano); Policlinico Vittorio Emanuele (Catania); Istituto Giannina Gaslini (Genova); Ospedale Pediatrico Anna Meyer (Firenze); Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico (Milano); Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma (Monza); Ospedale Sant'Anna (Como); Policlinico Federico II (Napoli); Associazione Oasi Maria Ss. Onlus (Troina); La Sapienza Università di Roma; Santobono Pausilipon (Napoli); Università Vanvitelli (Caserta); Università Cattolica del Sacro Cuore (Roma).

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 centri italiani al momento presenti nella rete clinica del programma.

Dal 2016 al 2019 sono stati investiti in questo programma 2,2 milioni di euro; 540 casi sono stati sequenziati (+ 312 rispetto al 2018) e sono stati emessi 262 referti (+151), con 117 (+59) diagnosi rese possibili grazie al sequenziamento, con il 44,6% di successo diagnostico, percentuale in linea con i risultati di simili programmi internazionali.

DALL'EMPOWERMENT ALL'ENGAGEMENT NELLA RICER-

CA: 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) - 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. Il progetto EUPATI 2017-2019 ha aperto una fase di implementazione della "cassetta degli attrezzi" - anche da EUPATI sviluppata - e delle piattaforme nazionali riuniscono organizzazioni dei pazienti e partner accademici e dell'industria per discutere della formazione e del coinvolgimento dei pazienti nella ricerca e nello sviluppo dei farmaci. Per maggiori informazioni: www.eupati.eu.

Il PlayDecide come vettore di cittadinanza scientifica e comunità scientifica inclusiva

UNIAMO F.I.M.R. propone l'utilizzo del PlayDecide²⁴, 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 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 delle persone con malattia rara inclusiva e partecipata:

- 2013, a Palermo, Lecce, Bari,
- 2014, ad Ancona, Venezia, Milano,
- 2015, a Torino, Firenze, Campobasso,
- 2016, a Napoli, Roma, Bologna,
- 2017, a Genova e Modena.
- 2018, a Catanzaro e Potenza
- 2019, a Perugia e Pescara

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 di 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 sugli screening neonatali, in Calabria e in Basilicata lo SNE come diritto di salute. Nel 2019, forti della positiva esperienza, in Umbria e in Abruzzo si è dibattuto in modo traslazionale, evoluto dello SNE con la comunità estesa delle persone con malattia rara, inclusiva dei principali referenti istituzionali della presa in carico globale della persona con malattia rara. Ci si è confrontati infatti concretamente sullo SNE come programma e processo basilare nella presa in carico globale, e allo stesso tempo come azione ad alto potenziale scientifico ed epidemiologico, laddove il cartoncino che raccoglie la goccia di sangue del/la nascituro/a fosse biobancato per scopi di ricerca futuri.

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 è stato mirato 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, erano stati investiti 56,4 milioni di euro per finanziare 79 progetti di ricerca che avevano coinvolto 347 gruppi di ricerca. In questa terza edizione, il partenariato di progetto era costituito da 25 partner di 17 paesi europei e associati (erano rispettivamente 17 e 14 nella precedente edizione). Complessivamente, attraverso le 4 call congiunte promosse, sono stati investiti 58,2 milioni di euro che hanno finanziato 51 progetti di ricerca. Per maggiori informazioni: www.erare.eu.

International Rare Diseases Research Consortium

IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium)

è la sfida lanciata dall'Unione Europea nell'aprile del 2011, d'intesa con gli Istituti di Sanità Statunitensi, per promuovere la collaborazione internazionale nella ricerca scientifica nel campo delle malattie rare. IRDiRC che a fine 2019 unisce 61 (+ 11 rispetto a fine 2018) enti nazionali e internazionali, governativi e non di Australia, Asia, Nord America ed Europa (22 i Paesi coinvolti). L'obiettivo del Consorzio è 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 - <http://www.irdirc.org/rare-diseases-research/current-results-of-research/>). La sfida aggiornata per il decennio 2017-2027, è ora quella di:

- 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;
- 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;
- sviluppare nuove metodologie per valutare l'impatto di diagnosi e terapie per i pazienti.

Già nel 2018 c'era stato un importante riconoscimento per l'Italia con l'elezione di Domenica Taruscio, direttrice del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità ai vertici dell'International Rare Diseases Research Consortium in qualità di Chair del comitato scientifico interdisciplinare. Un ulteriore importante riconoscimento è avvenuto nel 2019 quando Lucia Monaco, di Fondazione Telethon, ha assunto la presidenza dell'Assemblea IRDiRC per il triennio 2019-2021. Si ricorda, inoltre, che EURORDIS è coinvolta attivamente nel Comitato Esecutivo di IRDiRC, nei Comitati Scientifici e, infine, nei gruppi di Lavoro. EURORDIS fornisce informazioni e supporto ai propri rappresentanti all'interno di IRDiRC, contribuendo alla realizzazione di importanti documenti e promuovendo proposte ed emendamenti per garantire la presenza delle persone con malattia rara nei processi decisionali di IRDiRC. Per maggiori informazioni: www.irdirc.org.

European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD)

Il progetto European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD) è un progetto di durata quinquennale finanziato dal Programma Quadro Europeo per la Ricerca e l'Innovazione "Horizon 2020". Il numero di paesi partecipanti è di 35, inclusi 27 Stati membri dell'UE (Italia compresa), 7 Paesi Associati e il Canada. Il progetto coinvolge tutte e 24 le ERNs oltre ad altre oltre 100 organizzazioni di finanziamento della ricerca e infrastrutture di ricerca europee (12 le organizzazioni italiane coinvolte).

L'obiettivo principale dell'EJP RD è quello di creare una pipeline di ricerca e innovazione che abbia un approccio "from bench to bedside" per garantire una rapida traduzione dei risultati della ricerca in applicazioni cliniche e un miglioramento nell'assistenza sanitaria a beneficio dei pazienti. Inoltre, il Programma mira a migliorare l'integrazione, l'efficacia, la produzione e l'impatto sociale della ricerca sulle malattie rare attraverso lo sviluppo e la promozione della condivisione di dati, materiali, conoscenze e know-how relativi alla ricerca clinica e attraverso un modello efficiente di sostegno finanziario per la ricerca sulle malattie rare.

Il programma è suddiviso in quattro pilastri principali: finanziamento della ricerca, accesso coordinato a dati e risorse, sviluppo delle competenze, traduzione dei progetti di ricerca

e dei risultati degli studi clinici. Inoltre, sono previste anche attività trasversali quali: strategia di ricerca integrativa, sostenibilità, questioni etiche, giuridiche, normative e in materia di proprietà dei diritti intellettuali.

Il progetto "SEED GRANT" di Fondazione Telethon

A ottobre 2019 si è svolto a Riva del Garda, nel corso della XX Convention Scientifica di Fondazione Telethon, il VI Convegno delle Associazioni di pazienti affetti da patologia genetica rara. A questa edizione hanno partecipato 143 pazienti, per un totale di 92 associazioni. Il Convegno è un evento organizzato per informare sulle logiche della ricerca scientifica coi relativi strumenti (studi clinici, le biobanche, ricerca clinica, ...): l'obiettivo è proseguire consapevolmente nel percorso di una ricerca scientifica partecipata, innovativa e responsabile, coerentemente con le direttive europee che mirano alla partecipazione attiva dei portatori di interesse. Si tratta di un'occasione unica per la comunità dei pazienti per entrare in contatto con i ricercatori e i rappresentanti delle associazioni e per formarsi sulle logiche del finanziamento della ricerca.

Nel corso del convegno, Fondazione Telethon ha presentato il nuovo progetto SEED GRANT. "Seed" in inglese significa seme: l'idea alla base del progetto è infatti proprio quella di "seminare" piccoli progetti che potranno germogliare ed espandersi se genereranno ricerca di valore.

Il Progetto Seed Grant mette a disposizione delle Associazioni la trentennale competenza di Telethon nella selezione rigorosa e meritocratica di progetti di ricerca. Questo progetto prevede che, grazie ai fondi raccolti dall'Associazione (il minimo necessario è di 50 mila euro), Fondazione Telethon gestisca un bando focalizzato sulla malattia di interesse e offra la sua competenza nel processo di selezione, nel quale - come in tutte le iniziative Telethon per il finanziamento alla ricerca sul territorio italiano - verrà coinvolta una commissione medico-scientifica ad hoc di esperti di provenienza internazionale. La Fondazione presenterà poi i risultati del bando, traducendoli in un linguaggio "laico", all'Associazione, che deciderà autonomamente quale progetto finanziare tra quelli valutati positivamente. Telethon fungerà inoltre da "collante" tra il mondo del paziente e quello del ricercatore, monitorando i risultati della ricerca finanziata e facilitando la comunicazione dei risultati che ne possano derivare, a completo beneficio della comunità dei pazienti.

Dopo il successo del progetto pilota che ha coinvolto l'Associazione italiana Glut1 e che ha portato al finanziamento del progetto di ricerca presentato dal professor Federico Zara (Istituto Gaslini di Genova), Fondazione Telethon sta quindi aprendo questa iniziativa a tutte le Associazioni interessate, per individuare progetti di ricerca eccellenti e incentrati su specifiche malattie e per utilizzare in modo efficace le risorse economiche delle Associazioni stesse.

2.2. Bio-banche di ricerca

Uniamo F.I.M.R. è partner proattivo di BBMRI.it²⁵ (*Biobanking 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 pone come pilastro della propria mission nell'ambito della ricerca il biobanking di ricerca in qualità.

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 *Ethical Legal Societal Issues* (ELSI), fino a depositare nel 2019, durante l'audizione presso la Commissione XII Igiene e Sanità²⁶, 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: al Gruppo Nazionale Malattie Rare, 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, di una sezione esplicitamente dedicata alle malattie rare²⁷, così come l'ampliamento costante della comunità di BBMRI.it e delle biobanche in qualità.

BBMRI.it cresce e si allarga nel 2019 fino ad includere 92 biobanche - di cui 69 hanno firmato il "partner charter" - l'accordo di partenariato - poiché rispettano tutti i requisiti di qualità e ELSI richiesti da BBMRI-ERIC, 295 gruppi di ricerca - situati in università, IRCCS oltre che presso il Consiglio Nazionale delle Ricerche e l'Istituto Superiore di Sanità, Assobiotech, 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, ha promosso a giugno 2018 una prima indagine, proseguita anche in occasione del V e VI Rapporto MonitoRare nel 2019 e 2020, con tutte le

biobanche partner a cui hanno risposto nell'ultimo anno 21 organizzazioni (5 in meno dell'anno precedente). Le biobanche coinvolte nell'indagine sono state 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 di malattie rare. Sulla base dei dati raccolti sono 131.128 i campioni biologici relativi a malattie rare conservati presso le biobanche partner di BBMRI a fine 2019 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 quasi 10.000 i campioni biologici relativi a malattie rare raccolti dalle biobanche partner di BBMRI nel corso del 2019 (poco meno del 8% del totale dei campioni complessivamente conservati nelle biobanche rispondenti). Di gran lunga inferiore, circa 796, il numero totale di campioni distribuiti nel corso dell'anno (pari allo 0,6% del totale).

Le biobanche che hanno rapporti di collaborazione con associazioni di persone con malattia rara sono 15 su 21 per un numero totale di 42 associazioni coinvolte come meglio specificato in figura: in quasi la metà dei casi, l'accordo fra la biobanca e l'associazione è, però, solo di tipo informale.

Obiettivo informativo
Numero e percentuale sul totale di campioni biologici relativi a malattie rare raccolti e distribuiti dalle biobanche partner di BBMRI nel 2019

Numero totale di campioni conservati	Numero totale di campioni raccolti	Numero totale di campioni distribuiti
131.128	9.953 (7,6%)	796 (0,6%)

Fonte	Periodo di riferimento
Biobanche partner di BBMRI.it	2019

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	2

BIOBANCA	Denominazione associazioni di persone con malattia rara
Centro Risorse Biologiche IGB-CNR	Associazione Italiana Incontinenza 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 (Invdup 15); Gruppo Famiglie Dravet Onlus; Associazione "Piera Cutino" ONLUS - Palermo
Centro di Risorse Biologiche Mario Negri	ANACC - Associazione Nazionale Angioma Cavernoso 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
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 NLS-D-M e Glicogenosi; Conquistando Escalones
BIObancaGENetica	A.C.A.R. onlus - Associazione conto alla rovescia

BIOBANCA	Denominazione associazioni di persone con malattia rara
Biobank of Siena	Associazione Sindrome di Alport (A.S.A.L.); Associazione Italiana Rett (AIRETT); Associazione italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili (ILA); Associazione AMA.le IQSEC2
Cell line and DNA Biobank from patients affected by Genetic Diseases	Associazione Italiana Sindrome di Poland; LND (Lesch-NyhanDisease); Famiglie italiane F.O.P. (Fibrodiplosia 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; MITOCON Onlus; Associazione Luigi Comini
Banca di cellule staminali mesenchimali fetali e di acidi nucleici	Associazione "Piera Cutino" ONLUS - Palermo
Banca CRO	Andos; Angolo

Approfondimenti

Consiglio Regionale della Puglia

A ottobre 2019 Il Consiglio regionale della Puglia ha sposato la ricerca sulle malattie rare in Puglia. Quasi 563.000 euro di risparmi dal contributo di solidarietà finanziarono progetti di ricerca individuati attraverso uno specifico avviso per un importo massimo di 100mila euro di contributo ciascuno. Le risorse derivano dalla Legge 15/2018 con la quale il Consiglio regionale ha sottoposto a contributo di solidarietà i vitalizi e gli assegni di reversibilità dei consiglieri regionali in essere fino al 2012, perché dal 1 gennaio 2013 sono stati del tutto aboliti.

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 EuroBio-Bank Network (<http://www.eurobiobank.org>), 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 2019 le biobanche genetiche che aderiscono alla Rete Telethon delle Biobanche Genetiche (TNGB) conservavano oltre 123 mila campioni, che includono DNA, RNA, tessuti e linee cellulari. I campioni biologici distribuiti da TNGB sono stati utilizzati in ricerche che hanno portato alla pubblicazione di 25 articoli originali di ricerca nel 2019, portando così a più di 630 pubblicazioni in totale dalla nascita del TNGB.

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 2019 sono attivi 14 accordi fra le biobanche afferenti a TNGB e le associazioni di persone con malattia rara.

Sara Casati, Romano Astolfo, Paola Bragagnolo

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-produzione del dato globale tra pazienti e clinici. È una rivoluzione che negli anni successivi 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. Gli anni recenti 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*²⁸ - l'Agenzia Regolatoria Europea - alla posizione della 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. 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"²⁹.

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 nazionale³⁰

Registro fibrosi cistica^{31*}; 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 le malattie mitocondriali; Registri tumori (anche rari); Registro Nazionale delle neoplasie rare del polmone; Registro dei tumori maligni primitivi dell'osso; Registri su Talassemie ed Emoglobinopatie; Registro Ipotiroidismo congenito (non rara)*; Registro italiano anemia Fanconi; Registro italiano distrofie miotoniche; Registro Italiano delle sindromi nefrotiche congenite; Registro Nazionale per la sindrome di Li-Fraumeni; Registro Nazionale della malattia esostosante; Registro Italiano per le displasie scheletriche; Registro dell'Osteogenesi Imperfetta; Registro Italiano delle pneumopatie infiltrative diffuse; Registro Italiano dei pazienti e delle famiglie affetti da Pseudoxanthomaelasticum; Registro Italiano per l'Atassia Teleangiectasia (RIAT); Registro Italiano per le forme Varianti di Atassia Telangiectasia; Registro Italiano della Sindrome Emolitico-Uremica*; Registro Nazionale della legionellosi; Registro nazionale italiano della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate; Registro italiano della Distrofia Muscolare di Duchenne e Becker e Distrofia Muscolare Spinale; Registro Italiano della febbre mediterranea familiare nei giovani; Registro italiano di pazienti adulti affetti da febbre mediterranea familiare; Registro Italiano Neuroblastoma; Registro Italiano per l'Emiplegia Alternante; Registro Miastenia Grave; Registro della sindrome nefrosica steroide-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 steroide-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 Ipotiroidi Congeniti; Registro Italiano dei Centri di Emofilia; GLATIT: Registro italiano dei pazienti con trombostenia di Glanzmann; Registri regionali SLA; Regi-

stro AIDS*; Registro italiano Artroprotesi*; Registro nazionale degli ipotiroidi 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 del 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), Registro per la Ricerca Scientifica e Clinica sulla malattia di Lesch-Nyhan*, Registro Sindrome di Prader-Willi*, Registro Sindrome di Angelman* e Registro Spina bifida*.

Note

Ricerca

- 1 <http://www.ejprarediseases.org/>.
- 2 Per FAIRcation si intende il complesso processo che permette ad un dato di essere a tutti gli effetti fruibile, accessibile, interoperabile e riproducibile.
- 3 <https://www.ejprarediseases.org/index.php/training-and-empowerment/>
- 4 https://www.ejprarediseases.org/wp-content/uploads/2019/10/EJP-RD_WP20_ECRIN-Clinical-trial_Rare-Diseasespdf-2.pdf
- 5 http://download2.eurordis.org.s3-eu-west-1.amazonaws.com/clinical_trials/charter-for-collaboration-in-clinical-research.pdf
- 6 <http://solve-rd.eu/>
- 7 Il riferimento è alle sole sperimentazioni cliniche dei medicinali.
- 8 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"; AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia - 18° Rapporto Nazionale - 2019"
- 9 Vd. nota precedente.
- 10 AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia - 13° Rapporto Nazionale - 2014".
- 11 AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia - 15° Rapporto Nazionale - 2016".
- 12 Il dato si riferisce al numero di Paesi che forniscono i dati, non al numero di Paese aderenti ad Orphanet.
- 13 Il dato si riferisce al numero di Paesi che forniscono i dati, non al numero di Paese aderenti ad Orphanet.
- 14 Orphanet, "Orphanet - 2014 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, May 2015.
- 15 Il computo include anche progetti approvati negli anni precedenti e realizzati nell'anno considerato.
- 16 In caso di finanziamenti di durata pluriennale, è stata indicata solo la quota relativa all'anno considerato.
- 17 Nel computo non sono inclusi i progetti relativi a tumori rari che sono indicati in una colonna successiva.
- 18 Nel computo non sono inclusi i progetti relativi a tumori rari che sono indicati in una colonna successiva.
- 19 Escludere dal computo i progetti relativi a tumori rari che vanno indicati nelle successive colonne.
- 20 Escludere dal computo i progetti relativi a tumori rari che vanno indicati nelle successive colonne.
- 21 L'anno di bilancio della Fondazione Telethon fino al 30.6.2017 andava dal 1 luglio al 30 giugno dell'anno successivo. Dal 2018 l'anno di bilancio corrisponde all'anno solare (gennaio-dicembre).
- 22 Si ringrazia il CNMR-ISS per il contributo
- 23 Si ringrazia l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù per il contributo
- 24 Per maggiori informazioni consultare il sito www.playdecide.eu.
- 25 www.bbmri.it.
- 26 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".
- 27 <https://directory.bbmri-eric.eu/menu/main/app-molgenis-app-biobank-explorer/biobankexplorer?type=RD>.
28. 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.
29. <https://ec.europa.eu/jrc/en/news/pooling-data-combat-rare-diseases>
30. Elenco, non necessariamente esaustivo, fornito dal CNMR-ISS, dei registri di malattia rara (ad esclusione del RNMR e dei RRMR).
31. I Registri gestiti dall'Istituto Superiore di Sanità sono contrassegnati con un asterisco.

Romano Astolfo, Paola Bragagnolo

3. Assistenza

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.

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

I. PIANI E STRATEGIE NEL SETTORE DELLE MALATTIE RARE

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

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

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

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

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

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

proprie vicinanze;

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

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/PPAA, nel 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/PPAA da raggiungere 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 2012-2019:

- Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera
- EUCERD "Raccomandazioni sui criteri di qualità per i centri di competenza per le malattie rare nei Paesi membri", 24 ottobre 2011
- EUCERD "Raccomandazioni sulle reti europee di riferimento per le malattie rare", 31 gennaio 2013
- Decisione delegata della Commissione del 10.3.2014 relativa ai criteri e alle condizioni che devono soddisfare le reti di riferimento europee e i prestatori di assistenza sanitaria che desiderano aderire a una rete di riferimento europea
- Decisione di esecuzione della Commissione del 10.3.2014 che stabilisce criteri per l'istituzione e la valutazione delle reti di riferimento europee e dei loro membri e per agevolare lo scambio di informazioni e competenze in relazione all'istituzione e alla valutazione di tali reti

Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2019:

- 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 Rete per le malattie rare e Centri di competenza



Obiettivo informativo

Presenza di un Piano¹ 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 ⁴ - 2020	2019
UNIAMO, progetto "Carosello" ⁵	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/PPAA che hanno proceduto a recepire con un proprio atto formale 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 2019), mentre è meno diffusa l'adozione di uno specifico PRMR anche in ragione del fatto che il recepimento del PNMR 2013-2016 è stato da molti inteso come esso stesso una programmazione regionale di settore.

Obiettivo informativo

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



Fonte	Periodo di riferimento
UNIAMO Rilevazione 2019 ¹ - 2020	2019
UNIAMO, progetto "Carosello" ²	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/PPAA. 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.

Obiettivo informativo

Numero di Centri di Competenza/presidi della rete per Regione/PA in valore assoluto e in rapporto alla popolazione (2017, 2018, 2019)

Regione/ PA	2017		2018 ⁶		2019	
	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	6 ⁷	4,5	6 ⁸	4,6	6 ⁹	4,6
Basilicata	4	7,0	4	7,1	4	7,1
Calabria	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	4	2,1
Campania	11	1,9	11	1,9	11	1,9
Emilia-Romagna	11	2,5	11	2,5	11	2,5
Friuli-Venezia G.	n.d. ¹⁰	n.d.	n.d. ¹¹	n.d.	6 ¹²	4,9
Lazio	n.d.	n.d.	19	3,2	19	3,2
Liguria	9 ¹³	5,7	13	8,3	13	8,4
Lombardia	46	4,6	54	5,4	54	5,4
Marche	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2	1,3
Molise	4	12,9	4	13,0	3	9,8
PA Bolzano	1	1,9	1	1,9	1	1,9
PA Trento	1	1,9	1	1,9	1	1,8
Piemonte e Valle d'Aosta	24	5,3	24	5,3	24	5,4
Puglia	25	6,2	6	1,5	6	1,5
Sardegna	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	20	12,2
Sicilia	9	1,8	10 ¹⁴	2,0	9 ¹⁵	1,8
Toscana	n.d. ¹⁶	n.d.	9 ¹⁷	2,1	9	2,4
Umbria	4	4,5	4	4,5	4	4,5
Veneto	14	2,9	14	2,9	14	2,9
ITALIA	178	4,0	191	2,7	221	3,7

Fonte

UNIAMO Rilevazione 2018- 2019 -2020
Estrapolazione da www.malattierare.gov.it ¹⁸

Periodo di riferimento

2017-2018-2019

Tipologia di informazione

Output

Area del PNMR di riferimento

1, 4

Commento

In accordo alle previsioni dell'art. 2 comma 2 DM 279/2001, «i presidi della Rete per le malattie rare sono individuati tra quelli in possesso di documentata esperienza di attività diagnostica o terapeutica specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedono, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico-molecolare». Per le malattie cd. "rarissime" la cui prevalenza è inferiore a 1 caso su 1.000.000 di abitanti, è successivamente intervenuto il Decreto del Ministro della Salute del 15 aprile 2008 che ha definito centri inter-regionali 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.

Grazie alle informazioni presenti nel portale istituzionale www.malattierare.gov.it è ora possibile avere un quadro aggiornato della distribuzione dei complessivi 221 centri di competenza/presidi della rete malattie rare nel territorio. La situazione a fine 2019 è abbastanza diversificata fra le varie Regioni/PPAA: il numero di centri/presidi per milione di abitanti, a fronte di un dato medio nazionale pari a 3,7, varia dal minimo - 1,3 - in Regione Marche, al 9,8 della Regione Molise fino al massimo - 12,2 - della Regione Sardegna. Ad essere diversi sono, però, anche i 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, la maggioranza delle Regioni/PPAA abbia 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 a livello territoriale, il numero di Centri ad oggi individuati è complessivamente in linea con quello definito in altri Paesi europei, per esempio la Francia, solitamente citati come Paesi che hanno effettuato accreditamenti restrittivi. In 10 Regioni italiane l'accreditamento è avvenuto per gruppi di patologie, in 8 Regioni è stato effettuato per singola patologia, in due regioni sia per singola patologia che per gruppo, prevalendo però la logica di gruppo. Questo dato è molto importante perché in linea con l'approccio europeo di istituire reti di riferimento per gruppi di patologie e non per singole entità. 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 dai registri di patologia che 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 alle ERN

Regione/PA	Numero di presidi della rete malattie rare della Regione/PA membri di una ERN (al 31.12.2019)	% di presidi della rete malattie rare della Regione/PA membri di una ERN (al 31.12.2018) sul totale dei Presidi della rete malattie rare accreditati in Regione/PA (al 31.12.2019)	% di presidi della rete malattie rare della Regione/PA membri di una ERN sul totale di HCP italiani nelle ERN (al 31.12.2019)	Numero di ERN in cui è presente almeno un presidio della Regione/PA (al 31.12.2019)	% di ERN in cui è presente almeno un presidio della Regione/PA (al 31.12.2019)
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	36,4%	6,1%	9	41,7%
Emilia-Romagna	7	63,6%	10,6%	9	37,5%
Friuli-Venezia G.	4	66,7%	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	0,0%	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	0,0%	0,0%	0	0,0%
Sicilia	4	44,4%	6,1%	4	16,7%
Toscana	6	66,7%	9,1%	17	70,8%
Umbria	1	25,0%	1,5%	1	4,2%
Veneto	6	42,9%	9,1%	19	79,2%
ITALIA	66	29,9%	100,0%	23	95,8%

Fonte

Periodo di riferimento

UNIAMO Rilevazione 2020

2019

https://ec.europa.eu/health/ern_it³

Tipologia di informazione

Area del PNMR di riferimento

Output

1, 4

Commento

Come già approfonditamente esposto nella Sezione A di questo rapporto, le ERN sono network europei di Health Care Provider - 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 2019 era abbastanza diversificata su questo punto, infatti si passa da Regioni/PPAA come Abruzzo, Basilicata, Calabria, Marche, Molise, PA di Bolzano, PA di Trento e Sardegna in cui nessuno dei presidi della rete è entrato a far parte di una ERN fino ad arrivare ad oltre la metà dei centri in Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia e Toscana. Si riscontrano forti differenze anche rispetto al grado di copertura delle 24 ERN nelle varie Regioni/PPAA: 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 pari a 21 (87,5% degli ERN) per la Regione Lombardia con un forte gradiente nord-sud nel grado di copertura delle 24 ERN. La diseguità 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.

Per monitorare l'attività svolta dalle ERNs a settembre 2019 è stato rilasciato il documento "Set of ERN core indicators (18) - Version V.7" con il quale si è definito un sistema di monitoraggio continuo e di miglioramento della qualità: l'"ERN Continuous Monitoring and Quality Improvement System (ERN CMQS)". Il sistema di monitoraggio è articolato su 8 obiettivi e consta di 18 indicatori, 16 dei quali sono già stati elaborati e utilizzati per il monitoraggio dell'attività svolta nel triennio 2017-2019 (vd. box di approfondimento). Il sistema è stato elaborato dal gruppo di lavoro sul monitoraggio continuo delle ERNs dei coordinatori delle ERNs, quindi approvato dal Board degli Stati Membri delle ERNs a settembre 2018 e poi presentato a fine 2018 alla quarta Conferenza delle Reti di riferimento europee. I dati relativi al triennio 2017-2019, come confermato direttamente dalla DG SANTE a inizio di giugno 2020, sono ancora in fase di validazione e verranno resi disponibili solo al completamento di questa operazione.

Uno degli indicatori più significativi di funzionamento delle ERNs è sicuramente rappresentato dal numero di persone con malattia rara che sono oggetto di valutazione congiunta attraverso il sistema di gestione clinica del paziente (Clinical Patient Management System - CPMS)¹⁹, una applicazione internet fornita dalla Commissione alle ERNs nel novembre 2017. Questa applicazione consente al panel di medici riunito in maniera virtuale di condividere informazioni, dati e immagini sui singoli pazienti, previo consenso di questi ultimi, e di ricevere consulenza per la diagnosi e la cura. La possibilità di consultare i dati dei pazienti utilizzando questo sistema è uno dei progressi significativi consentiti dal funzionamento delle ERNs. Tuttavia, il ricorso alle consultazioni transfrontaliere attraverso il CPMS ha evidenziato il problema del riconoscimento del tempo dedicato dai medici alla diagnosi e alla cura di pazienti di un altro Stato membro: per questo motivo, come testimoniato dai dati della Corte dei Conti Europea²⁰, a fine

2018 il 73 % dei membri delle ERNs si era registrato per utilizzare l'applicazione ma erano stati creati solo 333 panel. Nelle risposte della Commissione alla relazione speciale della Corte dei conti europea tale dato era salito a 471 panel a fine febbraio 2019 e, a maggio 2019, risultavano aperti in qualche modo 623 panel²¹, di cui 245 nel frattempo chiusi e archiviati. Quasi 1.300 gli utilizzatori attivi registrati nel CPMS a metà 2019.

La messa a disposizione dei dati relativi agli indicatori "core" delle ERNs permetterà di verificare se il successivo periodo abbia o meno confermato questo trend di graduale crescita in maniera analoga a quanto è possibile verificare, ad esempio, per le cure transfrontaliere grazie al rapporto annuale predisposto dalla Commissione Europea (vd. box di approfondimento).

(ERN CMQS)". Il sistema di monitoraggio è articolato su 8 obiettivi e consta di 18 indicatori, 16 dei quali sono già stati elaborati e utilizzati per il monitoraggio dell'attività svolta nel triennio 2017-2019 (vd. box di approfondimento). Il sistema è stato elaborato dal gruppo di lavoro sul monitoraggio continuo delle ERNs dei coordinatori delle ERNs, quindi approvato dal Board degli Stati Membri delle ERNs a settembre 2018 e poi presentato a fine 2018 alla quarta Conferenza delle Reti di riferimento europee. I dati relativi al triennio 2017-2019, come confermato direttamente dalla DG SANTE a inizio di giugno 2020, sono ancora in fase di validazione e verranno resi disponibili solo al completamento di questa operazione.

Approfondimento

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

A fine 2019 erano 189 - dato sostanzialmente invariato rispetto all'anno precedente - gli Health Care Providers italiani membri di un ERN su un totale di 953 HCP²² (19,7%), collocando l'Italia al primo posto, seguita da Francia, Germania, Inghilterra, Olanda e Belgio. Se consideriamo come base del calcolo gli ospedali di afferenza degli HCP, i membri italiani sono il 21,1% del totale (66 su 313). Gli HCP italiani sono presenti in tutti gli ERNs ad eccezione della Rete di riferimento europea per le sindromi tumorali di predisposizione genetica²³ (ERN Genturis): 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 (ERK-Net, 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.

ID	Acronimo ERN	Descrizione ERN	N° HCP Totale ²⁴	N° HCP Italia ²⁵	N° ePAG Totale ²⁵	N° ePAG Italia ²⁶
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	15	2
3	ERN ReCONNET	Rete di riferimento europea per le malattie del tessuto connettivo e muscolo-scheletriche	25	8	8	1
4	ERN CRANIO	Rete di riferimento europea per le anomalie cranio-facciali e le patologie otorinolaringoiatriche	29	6	10	0
5	Endo-ERN	Rete di riferimento europea per le malattie endocrine	70	11	17	5
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	7	1
8	ERN PaedCan	Rete di riferimento europea per i tumori pediatrici (emato-oncologia)	57	9	5	0
9	ERN Euro BloodNet	Rete di riferimento europea per le malattie ematologiche	66	21	8	1
10	ERN RARE-LIVER	Rete di riferimento europea per le malattie epatiche	28	3	11	0
11	MetabERN	Rete di riferimento europea per patologie metaboliche ereditarie	69	11	10	5
12	ERN RITA	Rete di riferimento europea per l'immunodeficienza, le malattie autoinfiammatorie e autoimmuni	25	5	13	4
13	ERN ITHACA	Rete di riferimento europea per le malformazioni congenite e le disabilità intellettive rare	37	8	20	2
14	VASCERN	Rete di riferimento europea per le malattie vascolari multisistemiche	31	6	33	5
15	ERN-RND	Rete di riferimento europea per le malattie neurologiche	31	4	10	1
16	ERN EURO-NMD	Rete di riferimento europea per le malattie neuromuscolari	61	15	10	3
17	ERKNet	Rete di riferimento europea per le malattie renali	38	11	15	1
18	ERN Skin	Rete di riferimento europea per le malattie cutanee	53	6	21	4
19	ERN eUROGEN	Rete di riferimento europea per le malattie e i disturbi urogenitali	29	4	12	3
20	ERN LUNG	Rete di riferimento europea per le malattie respiratorie	58	15	28	4
21	ERN GENTURIS	Rete di riferimento europea per le sindromi tumorali di predisposizione genetica	23	0	10	2
22	ERN EpiCARE	Rete di riferimento europea per l'epilessia	28	5	8	3
23	ERN TRANSPLANT-CHILD	Rete di riferimento europea per i trapianti pediatrici	18	4	12	1
24	ERN GUARD HEART	Rete di riferimento europea per le malattie cardiache	24	6	12	1
Totale			953	189	306	50

Sistema di monitoraggio continuo e miglioramento della qualità delle ERN Reti Europee di Riferimento (ERN CMQS)

Set di indicatori delle ERN (18) - Versione V.7

ERN set base di 18 Indicatori	
N	Indicatore
Obiettivo 1	Garantire che le ERN siano operative
1.1	All'interno di una ERN, il numero e la percentuale di Stati membri con HCPs quali full members
1.2	Numero di Health Care Providers presenti nella ERN
1.3	Numero di partners affiliati (AP) presenti nella ERN
1.4	Numero di associazioni di pazienti presenti nella ERN
Obiettivo 2	Migliorare l'accesso alla consulenza clinica, alla diagnosi, al trattamento e al follow-up dei pazienti all'interno delle ERN
2.1	Numero totale di nuovi pazienti indirizzati agli HCPs che fanno parte dell'ERN con diagnosi di una malattia / condizione che rientrano nell'ambito di applicazione dell'ERN
2.2	Numero di pazienti inseriti nel CPMS Clinical Management Patient System (volume totale)
Obiettivo 3	Ottimizzare gli esiti della salute dei pazienti -patient outcomes- combinando le competenze e le risorse utilizzate dagli operatori sanitari
3.1	Numero di pazienti inseriti nel CPMS e revisionati dall'ERN (una revisione del caso da parte del panel che conduca ad una relazione sugli esiti di salute)
3.2	Tempo impiegato per fornire la consulenza clinica multidisciplinare - casi non urgenti: giorni (mediana) tra l'invio alla ERN e la consulenza clinica multidisciplinare
Obiettivo 4	Aumentare la capacità dei professionisti di riconoscere e gestire i casi di patologie e malattie rare e complesse nell'ambito dell'ERN
4.1	Numero di webinar / video didattici rivolti agli operatori sanitari erogati dal coordinamento o dai HCPs membri dell'ERN
4.2	Numero di attività formative formali (vale a dire quelle che maturano crediti formativi superiori) rivolte agli operatori sanitari organizzati dall'ERN
Objective 5	Rafforzare la ricerca clinica nel campo di patologie e malattie rare e complesse raccogliendo dati e svolgendo attività di ricerca
5.1	Numero di studi clinici o studi prospettici osservazionali (con > 1 Stato membro e HCP all'interno della ERN)
5.2	Numero di pubblicazioni peer-reviewed accettate su riviste scientifiche riguardanti gruppi di malattie all'interno della ERN e che danno riconoscimento alla ERN
Obiettivo 6	Garantire che i pazienti indirizzati alle ERN abbiano pari accesso a servizi sanitari di alta qualità
6.1	Numero cumulativo di linee guida per la pratica clinica e altri tipi di strumenti per il processo decisionale clinico e il numero di quelli nuovi, adottati per le malattie che rientrano nell'ambito di applicazione dell'ERN

6.2.	Questo indicatore è suddiviso in due sotto indicatori: 6.2.a Numero cumulativo delle Linee guida per la pratica clinica e numero delle nuove scritte dall'ERN 6.2.b Numero cumulativo di altri tipi di strumenti per il processo decisionale clinico (dichiarazioni di consenso clinico o raccomandazioni di consenso) e il numero di nuovi, scritti dall'ERN per le malattie che rientrano nell'ambito di applicazione dell'ERN
Obiettivo 7	Garantire che le conoscenze siano diffuse all'esterno dell'ERN in modo che più persone possano beneficiare delle attività dell'ERN
7.1	Numero di congressi / conferenze / riunioni in cui sono state presentate le attività e i risultati dell'ERN
7.2	Numero di visualizzazioni dei singoli siti Web delle ERN
Obiettivo 8	Indicatori complessi e di lungo termine che richiedono ulteriore sviluppo
8.1	Livello di soddisfazione del paziente
8.3	Conformità del HCP alle linee guida cliniche

Assistenza Sanitaria Transfrontaliera

I dati che seguono sono relativi all'applicazione da parte degli Stati Membri 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 sono tratti dalle annuali pubblicazioni della Commissione Europea per il periodo 2015-2017²⁸. Pur non essendo disponibili dati specifici per le malattie rare, i dati sono sicuramente interessanti per farsi una prima idea dello stato dell'arte dell'assistenza sanitaria transfrontaliera che ha riguardato nell'ultimo anno disponibile oltre 200.000 persone a livello europeo, di cui meno di 200 in Italia.

Il numero di richieste di informazioni per l'assistenza transfrontaliera ricevute dal National Contact Point istituito presso il Ministero della Salute si aggira intorno alle 400 unità all'anno (428 nel 2015, 446 nel 2016, 375 nel 2017).

L'Italia si caratterizza per un livello decisamente più elevato di mobilità *attiva* (pazienti in entrata, circa 6.000 all'anno nel triennio considerato, ma con una media di 8.500 nell'ultimo biennio per il quale sono disponibili i dati) rispetto alla mobilità *passiva* (pazienti in uscita, circa 170 all'anno) per la quale si registra una leggera prevalenza delle richieste di rimborso per mobilità sanitaria non richiedenti l'autorizzazione preventiva (52,9% nel 2017) rispetto a quelle che invece richiedono un'autorizzazione preventiva. Per entrambe le tipologie si registra un incremento della percentuale di richieste autorizzate e dell'ammontare complessivo dei rimborsi effettuati.

Anno	Numero di pazienti in entrata	Numero di pazienti in uscita	Totale EU
	ITALIA (valore assoluto e % su totale)	ITALIA (valore assoluto e % su totale)	
2015	1.011 (1,62%)	139 (0,22%)	62.266
2016	9.335 (4,38%)	201 (0,09%)	213.096
2017	8.002 (3,91%)	172 (0,08%)	204.832

Anno	MOBILITÀ SANITARIA RICHIEDENTE L'AUTORIZZAZIONE PREVENTIVA PER L'ASSISTENZA TRANSFRONTALIERA			MOBILITÀ SANITARIA NON RICHIEDENTE L'AUTORIZZAZIONE PREVENTIVA PER L'ASSISTENZA TRANSFRONTALIERA		
	N° di richieste	% di richieste autorizzate	Ammontare complessivo del rimborso	N° di richieste	% di richieste autorizzate	Ammontare complessivo del rimborso
2015	194	37,6%	196.320,63	127	51,9%	21.633,66
2016	208	45,2%	383.369,64	138	77,5%	83.641,00
2017	142	57,0%	n.d.	108	84,3%	n.d.

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, Lettonia, Malta, Romania, Slovenia alle 40 in Italia come disposto dai provvedimenti di recente approvazione cui si riferisce sotto. A livello internazionale, va ricordato come ad inizio luglio 2019 sia stata approvata all'unanimità da parte della Commissione generale "Democrazia, Diritti umani e Questioni umanitarie" dell'Assemblea Parlamentare dell'OSCE, la [proposta di risoluzione](#) sulla cura neonatale quale obiettivo di sviluppo a livello sociale, che è quindi divenuta parte della [Dichiarazione finale](#) approvata a Lussemburgo e, dunque, posizione ufficiale dell'Organizzazione sul tema.

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 tandem massa (MS/

MS) ha introdotto la possibilità di effettuare lo screening di un più ampio gruppo di malattie metaboliche attraverso lo SNE utilizzando gli stessi cartoncini già in uso per lo screening neonatale regionale obbligatorio. Ogni anno un neonato su 3 mila circa nasce in Italia con una delle oltre 800 malattie metaboliche congenite e la tempestiva diagnosi consente di adottare, fin dai primi giorni di vita, le terapie necessarie in grado di migliorare il decorso della malattia. Anche in ragione dei progressi tecnologici, negli anni, le Regioni/PPAA 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'aumentata 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 malattie 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 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. Da ultimo, grazie ad un emendamento a firma dell'On. Noja, introdotto in sede di conversione del Decreto Legge 30 dicembre 2019, n. 162 "Disposizioni urgenti in materia di proroga di termini legislativi, di organizzazione delle pubbliche amministrazioni, nonché di innovazione tecnologica" (cd. "Milleproroghe") ad inizio 2020, modificando la Legge n. 167/2016, si è stabilito un termine preciso (fine giugno 2020) entro cui il Ministero della Salute dovrà completare il processo di revisione e ampliamento del panel di malattie diagnosticabili tramite screening e si è previsto un ulteriore aumento di fondi pari a 2 milioni di euro in più per l'anno 2020 e ulteriori 2 milioni per il 2021 per la diagnosi precoce tramite screening. Da ricordare, inoltre, che il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12/01/2017 per l'aggiornamento dei (LEA) garantisce anche a tutti i neonati lo screening uditivo e visivo per la sordità congenita e la cataratta congenita.

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 2012-2019

- Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD), "Raccomandazioni sui test genetici transfrontalieri delle malattie rare nell'Unione Europea", 19 novembre 2015
- OCSE "Luxembourg declaration and resolutions adopted by the OCSE Parliamentary Assembly at the twenty-eighth annual session", Luxembourg, 4-8 July 2019

Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2019

- 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"
- Legge 28 febbraio 2020, n. 8 di conversione del Decreto Legge 30 dicembre 2019, n. 162 "Disposizioni urgenti in materia di proroga di termini legislativi, di organizzazione delle pubbliche amministrazioni, nonché di innovazione tecnologica"

Obiettivo informativo

Stato di attuazione del Sistema Regionale SNE al 30.09.2018

REGIONE/PA	Stato di attuazione del sistema regionale SNE al 30.09.2018	Presenza di uno o più referenti regionali del programma SNE	Presenza di un Centro di Coordinamento Regionale del Sistema Screening
ABRUZZO	Attivo	Si	Si
BASILICATA	Attivo, in convenzione con altre Regioni	Si	Si
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	Si
LIGURIA	Attivo	Si	Si
LOMBARDIA	Attivo	Si	Si
MARCHE	Attivo	Si	Si
MOLISE	Attivo, in convenzione con altre Regioni	No	No
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

REGIONE/PA	Stato di attuazione del sistema regionale SNE al 30.09.2018	Presenza di uno o più referenti regionali del programma SNE	Presenza di un Centro di Coordinamento Regionale del Sistema Screening
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

"Screening neonatale esteso in Italia: stato dell'arte al 30 settembre 2018 (Rapporti ISTISAN 19/S2)	2018
--	------

Tipologia di informazione

Area del PNMR di riferimento

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 report di monitoraggio 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 settembre 2018, sono 20 le Regioni/Province Autonome che, alla data in oggetto, risultavano già avere avviato il sistema regionale SNE (era 18 a fine giugno 2017): 13 eseguivano lo screening nel territorio regionale, mentre 7 Regioni/PPAA 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 avevano già provveduto ad individuare uno o più referenti regionali del programma SNE, mentre 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 11 Regioni, alla data del 30.09.2018 avevano individuato e attivato il Centro di Coordinamento in questione. A settembre il sistema regionale SNE non risultava ancora attivo solamente in Calabria, anche se in fase di attivazione con il sistema SNE della Campania.

Regione/PA	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 al 31.12.2019	
	comprese nel DM 13 ottobre 2016	NON comprese nel DM 13 ottobre 2016 al 30.06.2017	comprese nel DM del 13 ottobre 2016 e nella Legge n. 145 del 30 dicembre 2018	NON comprese nel DM del 13 ottobre 2016 e nella Legge n. 145 del 30 dicembre 2018
Abruzzo	0	/	40	0
Basilicata	0	/	40 ²⁹	n.d.
Calabria	4	/	n.d.	n.d.
Campania	36	15	41	0
Emilia-Romagna	21	1	40	1 ³⁰
Friuli-Venezia G.	38	Malattie lisosomiali	44	0
Lazio	37	/	41 ³¹	0
Liguria	36	ADA SCID	36	0 ³²
Lombardia	36	2	40	1 ³³
Marche	38	/	40 ³⁴	n.d.
Molise	35	/	37	0
PA Bolzano	36	3	40	3
PA Trento	38	Sindrome surren genitale Malattie lisosomiali	44	1 ³⁵
Piemonte e Valle D'Aosta	38 ³⁶	3	41	3
Puglia	38	/	40	0
Sardegna	37	/	39 ³⁷	n.d.
Sicilia	36	/	40	0
Toscana	38	3 patologie lisosomiali + immunodeficienze severe combinate	40	5 ³⁸
Umbria	38	6	40	0
Veneto	38	3 + Alcune malattie lisosomiali (in via sperimentale)	40	4 ³⁹

Fonte	Periodo 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
"Screening neonatale esteso in Italia: stato dell'arte al 30 settembre 2018 (Rapporti ISTISAN 19/S2)	2018-2019
UNIAMO Rilevazione 2019-2020	
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	9

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 maniera analoga a quanto è possibile osservare nel confronto fra i Paesi Membri dell'Unione Europea (vd. Sezione B) del rapporto), 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). 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. 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 le 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 2019 tutte le Regioni hanno messo a regime lo Screening Neonatale Esteso delle malattie metaboliche ereditarie, tranne la Regione Calabria, 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.

Obiettivo informativo

Laboratori presenti in Italia, per Regione (al 2018)

Regione	Laboratori di screening neonatale	Laboratori di conferma diagnostica biochimica	Laboratori di conferma diagnostica molecolare	Centri clinici di riferimento
Abruzzo	1	0	1	1
Basilicata	1	1	n.d.	n.d.
Calabria	1	1	1	3
Campania	2	2	1	5
Emilia-Romagna	1	1	1	4
Friuli-Venezia G.	0	0	0	0
Lazio	1	2	2	4
Liguria	1	1	n.d.	2
Lombardia	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Marche	1	2	3	4
Molise	0	0	0	2
PA Bolzano	0	0	0	1
PA Trento	0	0	0	0
Piemonte	1	1	1	3
Valle D'Aosta	0	0	n.d.	0
Puglia	1	1	1	4
Sardegna	1	1	n.d.	1
Sicilia	2	3	6	3
Toscana	3	3	2	3
Umbria	0	1	0	1
Veneto	2	2	2	3

Fonte	Periodo di riferimento
Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia 2018 (SIMMESN)	2018
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Input	9

Fonte	Periodo di riferimento
Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia 2018 (SIMMESN)	2018
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
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, 6 laboratori hanno cessato la loro attività. Al 31 dicembre 2018, quindi, in Italia erano attivi 19 laboratori di screening in 15 Regioni. Non in tutte le Regioni/PPAA è quindi presente un laboratorio di screening neonatale, infatti il Trentino Alto Adige, il Friuli Venezia Giulia⁶⁷, il Molise⁶⁸ e l'Umbria⁶⁹ (oltre alla Valle d'Aosta⁷⁰) 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

Obiettivo informativo

Neonati esaminati per Iperfenilalanemia, Iper-tiroidismo congenito, Fibrosi cistica e Screening esteso e relativa copertura (Anni 2014-2015-2016-2017-2018)

Anno	Nati Vivi	Neonati Esaminati				Copertura %			
		HPA	IC	FC	SNE	HPA	IC	FC	SNE
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
2018	364.054⁹⁶	n.d.⁹⁷	373.467	351.346	345.564	n.d.	102,6	96,5	98,3

Fonte

Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018 (SIMMESN)

Periodo di riferimento

2014-2018

Tipologia di informazione

Output

Area del PNMR di riferimento

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 90,5% del 2014 al 96,5% del 2018) e una crescita decisa della copertura dello screening neo-natale esteso per le malattie metaboliche ereditarie, aumentato di quasi 50 punti percentuali nel quinquennio 2014-2018 (dal 50,4% del 2015 al 98,3% del 2018), ancorché il numero di patologie presenti nel pannello di screening nelle diverse Regioni/PPAA presenti ancora alcune differenze per il diverso grado di attivazione sul tema precedentemente alla Legge n. 167/2016 e successivi provvedimenti nonché per la diversa velocità di implementazione delle previsioni della nuova normativa.

Obiettivo informativo

Neonati esaminati e casi diagnosticati per Iperfenilalanemia, Iper-tiroidismo congenito e Fibrosi cistica, Screening esteso, Iperplasia surrenalica congenita, Galattosemie e Deficit di biotinidasi (Anni 2014-2015-2016-2017-2018)

Programma	Anno	Casi esaminati	Casi diagnosticati	%
HPA	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 ⁹⁸	2014	514.774	461	0,090%
	2015	486.765	514	0,106%
	2016	470.450	549	0,117%
	2017	444.917	329	0,074%
	2018	373.685⁹⁹	428	0,114%
FC ¹⁰⁰	2014	455.087	138	0,030%
	2015	428.926	131	0,031%
	2016	431.132	149	0,035%
	2017	402.955	102	0,025%
	2018	351.564¹⁰¹	122	0,028%
SNE	2014	212.291	71	0,033%
	2015	243.092	79	0,032%
	2016	253.124	96	0,038%
	2017	326.037	69	0,021%
	2018	368.724¹⁰³	113	0,032%
ISC	2016	193.371	9	0,005%
	2017	192.699	7	0,004%
SNE	2014	212.291	71	0,033%
	2015	243.092	79	0,032%
	2016	253.124	96	0,038%
	2017	326.037	69	0,021%
	2018	368.724¹⁰²	113	0,032%
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%
	2018	268.754	34	0,008%
Btd	2016	164.596	18	0,011%
	2017	184.665	22	0,012%
	2018	232.973	55	0,042%

Obiettivo informativo

Numero di laboratori clinici censiti nel sito www.orpha.net

Anno	Totale	... di cui in Italia
2015	1.693	277
2016	1.675	279
2017	1.653	278
2018	1.646	278
2019	1.653	278

Anno (dato al 31.12)	N° geni	... di cui in Italia	N° malattie	... di cui in Italia
2015	2.196	1.101 ¹⁰⁴	3.491	1.165
2016	2.954	1.353 ¹⁰⁵	4.464	1.497
2017	3.074	1.371	4.580	1.503
2018	3.130	1.353	4.829	1.999
2019	3.166	1.354	4.873	2.282

Fonte	Periodo di riferimento
(Dato complessivo) Rapporto Attività Orphanet (2015) ¹⁰⁶	2015-2019
Dato Orphanet 2016- 2019	

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	4, 9

Commento

I dati indicati nelle tabelle evidenziano in maniera chiara la crescita avvenuta in questi ultimi cinque anni, sia a livello europeo che italiano, soprattutto con riferimento al numero di geni e di malattie testate nei più di 1.650 laboratori clinici censiti nel database di Orphanet, passati rispettivamente da 2.196 a 3.166 e da 3.491 a 4.873 con un costante incremento anche nell'ultimo biennio.

Approfondimenti

Documento di posizione delle associazioni delle persone con malattia rara sullo screening neonatale esteso

Nell'ambito del progetto "NS² - Nuove Sfide, Nuovi Servizi" (vd. box di approfondimento), UNIAMO ha promosso un percorso di approfondimento e confronto sul tema dello screening neonatale con associazioni delle PcMR e con gli altri portatori di interesse del settore, in primis le istituzioni. Gli spunti emersi sono stati raccolti e sistematizzati in un documento di posizione che rappresenta una sorta di "decalogo" di quello che è il percorso ideale proposto dai rappresentanti delle PcMR su questa tematica (disponibile al link <http://www.uniamo.org/wp-content/uploads/2019/12/Position-Paper-UNIAMO-SNE-2019-12-09.pdf>).

A seguire le 10 raccomandazioni sullo screening neonatale esteso:

- Garantire la tutela dei diritti della persona nei processi di realizzazione dello screening neonatale esteso. Per questo i test di screening per le malattie rare devono essere:
 - tempestivi: essere effettuati entro le tempistiche indicate dalla normativa;
 - specifici: ottenere un basso numero di falsi positivi per evitare inutili ansie e stress ai genitori;
 - sensibili: ottenere un basso numero di falsi negativi per ridurre i ritardi diagnostici;
 - predittivi: avere un'alta probabilità che un test positivo sia indicatore della malattia;
 - accettabili: prevedere un basso livello di rischio e di disagio procurato;

I programmi di screening neonatale esteso devono:

- eliminare o minimizzare qualsiasi danno al neonato;
- garantire il diritto alla privacy e all'autodeterminazione;
- considerare gli aspetti sociali, etici e legali.

2. Garantire il tempestivo inserimento nel pannello dello screening neonatale esteso di tutte le patologie metaboliche ereditarie, delle malattie neuromuscolari di origine genetica, delle immunodeficienze congenite severe e delle malattie da accumulo lisosomiale o comunque di tutte quelle patologie 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.

3. Assicurare la completa implementazione del percorso di screening neonatale in tutte le Regioni/Province Autonome anche attraverso accordi interregionali. Va dunque assicurata l'operatività di:

- laboratorio di screening neonatale con un adeguato bacino di popolazione di riferimento;
- laboratorio per il test di conferma diagnostica;
- centro clinico per le patologie screenate;
- coordinamento regionale o interregionale del sistema screening.

A livello regionale/provinciale deve essere altresì garantita:

- la presenza nel panel regionale di tutte le patologie individuate dalla Legge n. 167/2016 e nei successivi aggiornamenti nel pannello delle patologie;
- l'individuazione di un referente regionale per il programma regionale di screening neonatale esteso;
- l'implementazione di un archivio regionale sugli esiti degli screening neonatali che alimenti regolarmente l'archivio nazionale;
- l'aggiornamento dei Registri Regionali/Interregionali delle malattie rare con i casi positivi allo screening neonatale esteso per i quali sia stata confermata la diagnosi e l'invio dei casi al Registro Nazionale Malattie Rare.

4. Prevedere e garantire l'uniformità nella realizzazione dello screening neonatale esteso su tutto il territorio nazionale (nei dispositivi di raccolta, nelle informazioni raccolte, nel trasporto, nelle metodiche di laboratorio, nel numero di patologie oggetto di screening, nelle tempistiche, nell'informazione data ai genitori e nella gestione dell'informativa/consenso informato, ...) attraverso l'emanazione di specifiche raccomandazioni.

5. Prevedere e garantire la formazione sullo screening neonatale esteso di tutti gli operatori sanitari coinvolti nel percorso nascita (ginecologi, neonatologi, consultori, infermieri, ecc.), inclusi i Pediatri di Libera Scelta e i Medici di Medicina Generale, nonché dei professionisti ed operatori coinvolti nel percorso screening che si relazionano con i genitori dal periodo pre-concezionale al momento della realizzazione del test.

6. Prevedere e garantire un'adeguata informazione sullo screening neonatale esteso alla cittadinanza e in particolare alle famiglie, dal periodo pre-concezionale al momento della realizzazione del test.

7. Prevedere e garantire un'adeguata comunicazione degli esiti dello screening neonatale esteso ai genitori, prevedendo tempi, modalità, setting e figure professionali che ne favoriscano la comprensione da parte dei genitori e assicurino loro l'eventuale e opportuna consulenza genetica.

8. In caso di esito positivo dello screening neonatale esteso:

- a) garantire un tempestivo richiamo
- b) in caso di successiva conferma diagnostica garantire un'adeguata e tempestiva presa in carico, con l'identificazione del centro di riferimento, i follow-up e i ricoveri con la formulazione del trattamento e/o della dieta e il rapporto tra il centro di riferimento e il PLS/MMG.

9. Prevedere una comunicazione ai genitori anche nel caso di esito negativo del test.

10. In base alla Legge 11/01/2018 n. 3 art. 1 comma f e Decreto Legislativo 14 Maggio 2019 n. 52, Art. 1 B, prevedere la possibilità di optare consapevolmente per la conservazione, distribuzione e utilizzo del materiale biologico residuo dello screening e dei dati personali per scopi di ricerca, anche in ottica epidemiologica, e di diagnosi ulteriori, anche oltre 2 anni dall'esecuzione del test, previa acquisizione del consenso informato, come richiesto dalla normativa europea (Reg. UE n.679/2016, Legge 3/2018, comma f). A tal riguardo è necessario regolamentare specificatamente le modalità di conservazione e utilizzo, a scopi di ricerca, del materiale residuo dello screening neonatale. Si auspica che i campioni possano essere conservati in una biobanca (preferibilmente in una biobanca nazionale facente parte della rete BBMRI) per garantire l'uniformità delle condizioni di conservazione e le modalità di accesso.

Vi è anche uno spunto di riflessione da parte delle Associazioni, nel quale si auspica l'opportunità dell'inserimento di nuove patologie geneticamente trasmissibili, anche attualmente incurabili, nel pannello dello screening neonatale esteso, al fine di garantire decisioni consapevoli da parte dei genitori in ambito procreativo.

3.3 Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

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 della tele-medicina e della tele-consulenza, garantire le competenze necessarie all'assistenza anche lontano dal centro di riferimento. Rimane ancora rilevante la necessità di lavorare alla gestione della fase di transizione del paziente dall'età pediatrica all'età adulta, in modo da assicurare la continuità assistenziale. Nel definire il paniere di prestazioni fruibili dalla persona con malattia rara rivestono chiaramente, una rilevanza notevole, l'aggiornamento dell'elenco MR allegato al DM n. 279/2001 e l'aggiornamento dei LEA con particolare riguardo ai bisogni assistenziali delle persone con malattia rara, 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 tera-*

Obiettivo informativo

Numero di PDTA approvati sulle malattie rare per Regione

Regione	N° di PDTA per le malattie rare approvati al 31.12.2015	N° di PDTA per le malattie rare approvati al 31.12.2016	N° di PDTA per le malattie rare approvati al 31.12.2017	N° di PDTA per le malattie rare approvati al 31.12.2018	N° di PDTA per le malattie rare approvati al 31.12.2019	N° di PDTA per le malattie rare approvati anno 2019
Abruzzo	0	0	0	0	0	0
Basilicata	0	4	4	4	n.d.	n.d.
Calabria	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Campania	n.d.	n.d.	0	0	0	0
Emilia-Romagna	8	8	8	7	8	1
Friuli-Venezia G.	3	4	1	1	1 ⁵⁴	0
Lazio	33	50	57	55	56	1
Liguria	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Lombardia	110	111	113	113	114 ⁵⁵	1
Marche	0	1	1 ⁵⁶	3	n.d.	n.d.
Molise	0	0	0	0	0	0
PA Bolzano	1	14	14	14	15	1
PA Trento	4	5	1	1	1	0
Piemonte e Valle d'Aosta	4	5	5	5	14	9
Puglia	0	0	0	1	1	0
Sardegna	0	0	1	2	n.d.	n.d.
Sicilia	4	5	5 ⁵⁷	3	3	0
Toscana	17	17	17	17	18	1
Umbria	1	1	0	0	0	0
Veneto	1	14	14	14	15	1

Fonte

Periodo di riferimento

UNIAMO, progetto "Carosello" ⁴	2015
UNIAMO Rilevazione 2016-2020	2015-2019

Tipologia di informazione

Area del PNMR di riferimento

Output	4
--------	---

Commento

A parte la Sclerosi Laterale Amiotrofica, beneficiaria di una linea di finanziamento dedicata derivante dall'Accordo n. 56 Conferenza Unificata del 25 maggio 2011 concernente "presa in carico globale delle persone con malattie neuromuscolari e malattie analoghe dal punto di vista assistenziale" che prevedeva espressamente la definizione di Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali, la realizzazione dei PDTA non è ancora una pratica omogeneamente diffusa nel territorio, seppure si possa facilmente osservare una lenta ma continua crescita del numero di PDTA definiti complessivamente: dai 186 del 2015 agli oltre 240 del 2019, un dato leggermente in crescita rispetto a quello dell'anno precedente. Complessivamente, il numero di PDTA approvati nell'anno 2019 sono 15, di cui 9 in Piemonte. L'approvazione formale di un PDTA è, però, solo l'ultima tappa di un complesso percorso di confronto fra tutti gli stakeholder interessati: per questo è importante segnalare anche come in Friuli Venezia Giulia nel corso del 2019 siano

stati elaborati 20 PDTA che sono ora in fase di revisione e approvazione da parte della Regione mentre altri 10 sono attualmente in corso di elaborazione (come da previsione della DGR n. 1002/2017 che aveva previsto la definizione di 2 PDTA per ogni gruppo di malattie rare di cui ai nuovi LEA). Analogamente dicasi per la Sicilia dove sono in corso di approvazione i PDTA su angioedema ereditario, trombocitopenie e Malattia di Fabry. In Lombardia, invece, nel corso dell'ultimo anno si sono costituiti 22 gruppi di lavoro per la redazione di altrettanti nuovi PDTA. Da ricordare, infine, come i PDTA richiedano anche un'opera di continua "manutenzione evolutiva": ad esempio, nel corso del 2019, in Lombardia sono stati rivisti in maniera sostanziale il PDTA relativo alla Corea di Huntington e quello relativo alla Polineuropatia Cronica Infiammatoria Demielinizzante e Sindrome di Lewis Sumner.

peutici 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 2012-2019

- 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

Fra gli elementi di disomogeneità delle esperienze sinora realizzate va ricordata, pur nel comune rispetto della definizione di PDTA, un'elevata eterogeneità delle modalità e dei contenuti che rimanda alla necessità di condividere significati, contenuti e modalità di definizione dei PDTA. Al riguardo si segnala l'interessante lavoro promosso dall'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR) che ha dedicato il proprio quarto quaderno - "Proposte di strutturazione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali delle malattie rare" - proprio a questo tema con la finalità di suggerire linee di indirizzo a quanti sono impegnati nella progettazione e attuazione di PDTA a livello regionale e locale per le malattie rare. Grazie al contributo di un board scientifico, sono stati indicati dei suggerimenti utili a definire una struttura dei PDTA per le malattie rare⁵, sperabilmente utili alla loro stesura e omogeneizzazione, non ultimo con riferimento al fondamentale ruolo delle associazioni di rappresentanza dell'utenza nel processo di elaborazione

Approfondimenti

Le caratteristiche dei PDTA

All'interno del proprio quarto quaderno⁶⁰ OSSFOR ha prodotto, a fine 2019, una sinossi dei PDTA censiti a livello italiano da cui è stata elaborata la tabella di sintesi che evidenzia il grado di diffusione di alcuni elementi caratterizzanti il processo di lavoro e la struttura dei PDTA nei percorsi approvati dalle diverse Regioni.

Ambito	% di Regioni nei cui PDTA è considerato l'ambito
Previsione gruppo di lavoro	68,8%
Multidisciplinarietà del gruppo di lavoro	43,8%
Esplicitazione degli obiettivi e dell'ambiente di applicazione dei PDTA	43,8%
Descrizione della patologia o delle caratteristiche dei pazienti	56,3%
Epidemiologia della malattia e criteri diagnostici	87,5%
Descrizione del percorso sanitario e delle risorse assorbite	75,0%
Descrizione del percorso sociale e delle risorse assorbite	18,8%
Valutazione economica	0,0%
Indicatori di monitoraggio	43,8%
Rapporto con le associazioni pazienti	37,5%
Flowchart percorso organizzativo	37,5%
Bibliografia/Documentazione di supporto	50,0%

I

Il progetto "Anagrafe PDTA"

La Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO), durante il 40° Congresso nazionale svoltosi a novembre 2019 a Genova ha lanciato un nuovo progetto con l'obiettivo di costruire un'anagrafe di respiro nazionale dei percorsi diagnostici e di cura delle malattie rare per poi effettuare un'analisi di Health Technology Assessment. L'obiettivo ultimo è quello di definire un modello organizzativo condiviso, superando le difformità nella erogazione dell'assistenza. Il progetto, che nasce in continuità con il precedente progetto di SIFO sul tema delle malattie rare ("Grandangolo malattie rare") è svolto in stretta collaborazione con UNIAMO, con l'Osservatorio

farmaci orfani OSSFOR, con le istituzioni e con le associazioni. La Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO), durante il 40° Congresso nazionale svoltosi a novembre 2019 a Genova ha lanciato un nuovo progetto con l'obiettivo di costruire un'anagrafe di respiro nazionale dei percorsi diagnostici e di cura delle malattie rare per poi effettuare un'analisi di Health Technology Assessment. L'obiettivo ultimo è quello di definire un modello organizzativo condiviso, superando le difformità nella erogazione dell'assistenza. Il progetto, che nasce in continuità con il precedente progetto di SIFO sul tema delle malattie rare ("Grandangolo malattie rare") è svolto in stretta collaborazione con UNIAMO, con l'Osservatorio farmaci orfani OSSFOR, con le istituzioni e con le associazioni.

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

UNIAMO, progetto "Carosello"⁶⁴

Periodo di riferimento

2015

UNIAMO Rilevazione 2016-2020

2015-2019

Tipologia di informazione

Output

Area del PNMR di riferimento

10

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 "Carosello6"	2015
UNIAMO Rilevazione 2016-2020	2015-2019

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	10

Commento

L'approfondimento degli specifici provvedimenti normativi che a livello regionale disciplinano l'erogazione di prestazioni extra-LEA a favore delle persone con malattia rara restituisce un quadro in cui le differenze sono molto più articolate e complesse di quelle che la semplice ispezione grafica delle figure precedenti potrebbero lasciare intendere anche perché in gran 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. Da registrare come aggiornamenti di rilievo l'intervenuta approvazione in Valle d'Aosta della DGR n. 1241/2019 che all'art. 2 dell'Allegato D ha previsto la fornitura, con oneri a carico del SSR, ai pazienti affetti da malattie rare di farmaci di fascia C, prodotti galenici, farmaci off label e farmaci esteri prescritti nel Piano Terapeutico, avente validità massima di 12 mesi, dal medico specialista del Centro di riferimento. Analogamente in Regione Molise la DGR n. 181/2019 ha introdotto delle prestazioni di carattere sociale in favore di cittadini affetti da malattie rare e per la fornitura di farmaci di

fascia C, così come la Legge Regionale 10 maggio 2019 n° 5 ha disposto la fornitura di alimenti aproteici per persone con malattia rara che ne necessitano. Si ricordano anche i provvedimenti presi da Regione Puglia (Nota Dipartimento Salute Servizio Politiche del Farmaco n° AOO_081/0144 del 10 gennaio 2010 e n° AOO 081/0547 del 10 febbraio 2019).

Un'analisi più approfondita rivela 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 alcuni specifiche caratteristiche (ovvero su base di ulteriori criteri).

Obiettivo informativo

Esistenza di provvedimenti per la prescrizione, impiego ed erogazione off - label¹ di farmaci per le malattie rare per Regione

Fonte	Periodo di riferimento
UNIAMO, progetto "Carosello1"	2015
UNIAMO Rilevazione 2016-2020	2015-2019

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 Pkar, in Toscana solo per l'ambito reumatologico); b) alle modalità di autorizzazione. In alcuni casi l'accesso alla prestazione extra-LEA non è soggetto ad ulteriori verifiche, in altri casi è stato definito un percorso autorizzativo, attraverso la cui valutazione è necessario passare, per poter accedere alla prestazione in questione. 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 Re-

gioni 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.

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 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02) ha chiaramente evidenziato la necessità di lavorare per accelerare la negoziazione sui prezzi dei farmaci orfani a livello nazionale, riducendo i tempi di attesa per l'accesso ai

medicinali per i pazienti che soffrono di malattie rare.

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

V. RIUNIRE A LIVELLO EUROPEO LE COMPETENZE SULLE MALATTIE RARE

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 subordinato a valutazione da parte della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA;
- la Legge 326 del 2003, art.48 che disciplina modalità di accesso a farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della

commercializzazione, per particolari e gravi malattie attraverso l'accesso al fondo AIFA del 5%;

- il D.M. 8 maggio 2003 (uso terapeutico di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica) che disciplina l'accesso a medicinali ancora in fase di sperimentazione clinica e in attesa di AIC;
- e la Legge 94 del 1998 (ex Legge Di Bella), art. 3 comma 2, così come modificata dall'introduzione delle due Leggi finanziarie rispettivamente del 2007e del 2008 che disciplina, sempre in ambito nazionale, l'uso off-label dei medicinali.

In particolare, la Legge 326/2003, Art. 48 (Fondo AIFA), prevede l'istituzione di un Fondo Nazionale per l'impiego di farmaci orfani per le malattie rare e di medicinali che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie (art. 48 comma 19 lettera a, del DL 30 settembre 2003 n. 269 convertito dalla Legge n. 326 del 24 novembre 2003). Tale fondo è alimentato dal 5% delle spese annuali per attività di promozione delle aziende farmaceutiche che sono destinate ai medici (seminari, workshops, ecc). 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 per favorire l'accessibilità ai farmaci destinati alla cura delle patologie rare e la riduzione dei tempi d'attesa per la loro disponibilità e l'effettivo utilizzo, che rappresentano gli obiettivi principali sul tema del PNMR 2013-2016.

Per accelerare la disponibilità dei farmaci orfani sul territorio, la Legge Balduzzi (L.189/2012, art.12, comma 3) ha definito che l'azienda farmaceutica possa presentare domanda di prezzo e rimborso all'AIFA non appena venga rilasciato il parere positivo del CHMP (Committee for Medicinal Products for Human use) e quindi prima ancora che la Commissione europea abbia rilasciato l'autorizzazione comunitaria alla commercializzazione del farmaco in questione.

Infine, con il Decreto legge 69/2013, art. 44 "Disposizioni per la classificazione dei farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica", l'AIFA valuta, ai fini della classificazione e della rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale, i farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica, per i quali è stata presentata la relativa domanda corredata della necessaria documentazione, in via prioritaria e dando agli stessi precedenza rispetto ai procedimenti pendenti alla data di presentazione della domanda di classificazione. In tal caso, il termine per la valutazione è ridotto a cento giorni (cd. «fast track autorizzativo»). In caso di mancata presentazione entro trenta giorni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco orfano e di eccezionale rilevanza terapeutica, l'AIFA sollecita l'azienda titolare della relativa autorizzazione all'immissione in commercio a presentare la domanda di classificazione e di rimborsabilità entro i

successivi trenta giorni. Decorso inutilmente tale termine, viene data informativa nel sito istituzionale dell'AIFA e viene meno la collocazione nell'apposita classificazione "Cnn" (fascia C non negoziata).

Il DDL di stabilità 2014 aveva 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. Questa previsione è stata successivamente modificata con la legge di bilancio 2019 (Articolo 1, commi 574 e ss., della Legge 31 dicembre 2018, n. 145) con la quale è stato disposto che i farmaci che beneficeranno dell'esclusione dalle procedure di ripiano saranno solo i farmaci orfani autorizzati dall'EMA, escludendo i cosiddetti "orphan like", i farmaci inseriti nel registro Orphanet e tutti i farmaci che erano autorizzati come orfani dall'EMA ma che hanno esaurito il periodo di esclusività del mercato. Se, da un lato, è vero che la nuova disposizione non incide direttamente sulle garanzie di cura assicurate a tutti i pazienti, in quanto le persone con malattie rare continueranno a ricevere le terapie di cui hanno bisogno a totale carico del SSN, dall'altro lato va considerato l'impatto che la modifica delle modalità di ripiano dello sfondamento del tetto della spesa farmaceutica per gli acquisti diretti da parte delle strutture del SSN (c.d. payback), possa contribuire a modificare gli orientamenti delle aziende rispetto alla ricerca e sviluppo di farmaci, con potenziali importanti conseguenze per le persone con malattia rara. Al riguardo va anche ricordato che la stessa legge di bilancio ha introdotto, ai fini del calcolo della quota di ripiano, una franchigia di 3 milioni di euro a tutela delle piccole imprese. Si tratta di un incentivo che favorisce la ricerca e lo sviluppo di nuove molecole, in particolare per quelle malattie rare che richiedono investimenti alti ma generano un piccolo volume di vendite.

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 (SCFM) 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 in accordi di collaborazione con AIFA.

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 2012-2019

- 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 2012-2019
- 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"
- Legge 30 dicembre 2018, n. 145 (Legge di Bilancio 2019)

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)⁶⁶

Anno	Numero di farmaci orfani complessivamente disponibili in Italia (dato al 31.12)	Numero di farmaci orfani autorizzati dall'EMA inseriti nel registro comunitario
2014	52 (72,2%)	72
2015	66 (75,9%)	87
2016	71 (78,0%)	91
2017	92 ¹⁶⁶ (92,9%)	99
2018	109 (80,7%)	135

Obiettivo informativo

Spesa e consumo di farmaci orfani in Italia negli ultimi 5 anni e confronto con il totale dei consumi e della spesa farmaceutica⁶⁷

Anno	Consumi di farmaci orfani (in DDD) (Mln)	% sul totale dei consumi	Totale della spesa per farmaci orfani (Mln €)	% sul totale della spesa
2014	8,5	0,03%	1.060	5,31%
2015	1 0,3	0,04%	1.212	5,49%
2016	11,4	0,04%	1.393	6,12%
2017	12,7	0,05%	1.599	7,19%
2018	12,2	0,05%	1.781	8,10%

Fonte

Periodo di riferimento

AIFA

2014-2018

Tipologia di informazione

Area del PNMR di riferimento

Output

10

Commento

Negli ultimi anni, l'industria biofarmaceutica si è impegnata molto per lo sviluppo di nuovi farmaci per le persone con malattia rara; tale sforzo che è reso evidente anche dal numero di farmaci per le malattie rare attualmente in pipeline: secondo le elaborazioni di The European House - Ambrosetti su dati Phrma (2019), a fine 2018 erano più di 560 i farmaci in sviluppo per le malattie rare: le aree terapeutiche con il numero

maggiore di farmaci in sviluppo erano il cancro (151 farmaci), le malattie genetiche (148 farmaci), il cancro al sangue (82 farmaci), seguiti dai disturbi neurologici (38 farmaci) e dalle malattie infettive (31 farmaci)⁶⁸.

In ragione del complesso percorso che va dalla designazione di farmaco orfano⁶⁹ all'autorizzazione sono ancora pochi i farmaci designati orfani che hanno raggiunto successivamente

l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC): al 28 aprile 2020 su 1.364 prodotti designati orfani solo 113 hanno raggiunto l'AIC, ovvero poco più del 8%⁷⁰. Secondo le recenti elaborazioni dell'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR), a livello Europeo si è assistito ad un raddoppio del tempo che intercorre tra la designazione orfana e la richiesta di autorizzazione, attraverso la procedura centralizzata all'EMA: dai 34 mesi per i farmaci autorizzati dall'EMA fra il 2003 ed il 2004, ai 70 mesi per i farmaci autorizzati tra il 2015 ed il 2016. L'ultimo biennio considerato nell'analisi OSSFOR - 2017/2018 - registra una lieve riduzione a 58 mesi che si auspica possa costituire un'inversione di tendenza⁷¹. Come riportato ancora nel primo rapporto OSSFOR, "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"⁷². 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 14 mesi nel triennio 2016/2018⁷³ che rimane su livelli ben più elevati di Germania (4 mesi) e Regno Unito (8 mesi) ma inferiori a quelli di Spagna (17 mesi) e Francia (18 mesi) e diversi altri Paesi. Come anticipato nella Sezione B), l'Italia risulta essere fra i Paesi europei con la maggiore disponibilità di farmaci orfani (76% risultano disponibili).

Sempre con riferimento alla dimensione temporale va osservato come, i risultati dell'ultimo rapporto OSSFOR citato in precedenza evidenzino un allungamento dei tempi di definizione del prezzo e rimborso del farmaco che passa dai da 256 giorni nel 2012/2014 a 239 giorni nel periodo 2015/2018 rispetto ai 100 giorni dalla data di presentazione della domanda previsti dalla L. 98/2013 per la conclusione della procedura negoziale per i farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica.

In Italia nell'ultimo periodo è progressivamente cresciuto il numero di farmaci orfani complessivamente disponibili: a fine 2018 erano 109 i farmaci orfani disponibili⁷⁴ (compresi 9 in fascia Cnn⁷⁵) su 135 autorizzati dall'EMA: erano 92 su 99 (compresi 7 in fascia Cnn) al 31.12.2017. Per 6 dei 26 medicinali orfani rimanenti non è stata presentata la relativa domanda di rimborsabilità e prezzo da parte dell'azienda produttrice; per altri 11 medicinali la domanda di negoziazione della rimborsabilità e del prezzo è stata fatta ma non si è ancora concluso il percorso di negoziazione; 2 farmaci sono inseriti in classe C (quindi disponibili ma non rimborsati dal SSN), mentre, gli altri 7 farmaci sono comunque accessibili sul territorio, tramite ulteriori canali di erogazione (Legge 648/1996 e Art. 8 della Legge 326/2003) che l'AIFA 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. Considerando questi ultimi, gli orphan-like e i farmaci per il trattamento di malattie rare presenti nel registro Orphanet la lista dei farmaci disponibili sul territorio nazionale diventa più ampia e da 100 medicinali (esclusi quelli in classe Cnn) passa a 104 farmaci orfani autorizzati.

Le nuove autorizzazioni da parte di AIFA nel corso del 2018 sono state 17, sostanzialmente in linea con il dato del triennio precedente (15 all'anno mediamente dal 2014 al 2017). 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 (DDD⁷⁶), che è passato dai 8,5 milioni del 2014 ai 12,2 milioni del 2018 (+44%, anche se in leggero calo rispetto ai 12,7 milioni del 2017), sia della spesa per i farmaci orfani che è passata dai 1.060 milioni di € del 2014 ai 1.781 milioni di € del 2018 (+68%), con un trend in continua crescita. In termini di DDD/1000 abitanti die, nel 2018 si osserva un maggior consumo di farmaci orfani nelle Regioni del Sud, e conseguentemente anche una maggiore spesa (vd. box di approfondimento).

Nel quinquennio 2014-2018, l'incidenza del consumo dei farmaci orfani sul totale del consumo di farmaci è passata dallo 0,03% allo 0,05% mentre l'incidenza della spesa per i farmaci orfani sul totale della spesa è salita dal 5,3% al 8,1%, con un ulteriore crescita nel 2018 rispetto all'anno precedente, anche se con un incremento marginale decrescente.

Obiettivo informativo

Numero⁷⁷ 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) ⁷⁸	Numero di nuovi inserimenti nell'anno
2015	27	5 ⁷⁹
2016	27	1
2017	28	2
2018	31 ⁸⁰	4 ⁸¹
2019	29	1

Obiettivo informativo

Richieste di riconoscimento di utilizzo off-label di farmaci per malattie rare presentate negli ultimi 5 anni e stato delle relative richieste al 31.12 di ogni anno

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	
		Commento	
2015	16	5	Accolte
		2	In valutazione
		9	Rifutate
2016	15	1	Accolte
		4	In valutazione
		10	Rifutate
2017	13	5	Accolte
		0	In valutazione
		8	Rifutate
2018	14	6 ⁸²	Accolte
		2	In valutazione (approfondimento)
		6	Rifutate
2019	17	9	Accolte
		4	In valutazione
		4	Rifutate

Fonte: AIFA | Periodo di riferimento: 2015-2019

Tipologia di informazione: Area del PNMR di riferimento
Output: 10

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 29 del 2019 (con un picco di 31 nel 2018); 4 nuovi inserimenti sono avvenuti nel corso del 2018 e 1 nel corso dell'ultimo anno: si tratta del medicinale Elapegademase-lvr (Revcovi) per il trattamento della immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosindeaminasi. Nel corso del 2019 non sono stati inseriti nuovi farmaci nell'elenco per i tumori rari: il numero di farmaci per i tumori rari compresi nell'elenco di cui alla Legge 648/1996 rimane quindi pari a 1.

Nell'anno 2019 sono stati esclusi dell'elenco i seguenti medicinali per le malattie rare in ragione delle motivazioni di seguito specificate:

- Trientine dicloridrato per il trattamento del Morbo di Wilson per i pazienti per i quali la D-penicillamina sia inefficace, insufficientemente efficace, non tollerata o controindicata. Il medicinale è stato escluso per l'avvenuta commercializzazione sul territorio italiano del medicinale Cuprior avente le medesime indicazioni terapeutiche.
- Adagen per il trattamento della immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosindeaminasi: il medicinale è stato escluso considerata la cessazione della produzione a causa della carenza permanente del principio attivo. Nell'elenco della Legge n. 648/1996 è stato inserito il Revcovi con la stessa indicazione.
- Triossido di arsenico (Trisenox) per il trattamento della Leucemia acuta promielocitica (LAP) come terapia di prima linea, in combinazione con ATRA (Acido All-Trans Retinoico) in pazienti con diagnosi confermata geneticamente e non ad alto rischio (globuli bianchi $\leq 10 \times 10^9 /L$): il medicinale è stato escluso a seguito della pubblicazione del provvedimento relativo alla rimborsabilità del medicinale Trisenox per l'indicazione inserita nell'elenco della Legge n. 648/1996.
- Ataluren per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne causata da una mutazione nonsense del gene per la distrofina in pazienti di età pari o superiore a 5 anni: l'esclusione del medicinale è legata alla pubblicazione del provvedimento relativo alla definizione del regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Translarna».

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 75 con una media in lieve crescita nel 2019: sono infatti state 17 le richieste (di cui 9 accolte, 4 in fase di valutazione e 4 rifiutate). 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 appropriatezza⁸².

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
2015	7	1.094.130
2016	20	7.410.210
2017	82	14.086.684
2018	164 ⁸³	n.d.
2019	991 ⁸⁴	n.d.

Fonte	Periodo di riferimento
AIFA	2015-2019
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	10

Commento

Come ricordato sopra la Legge 326/2003, Art. 48 (Fondo AIFA), ha disciplinato l'istituzione di un Fondo Nazionale per l'impiego di farmaci orfani per le malattie rare e di medicinali che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie. Il fondo nel 2016 ammontava 32 milioni di euro nel 2016, per poi crescere fino a 35,5 milioni di euro nel 2017 e circa 36 milioni di euro nel 2018. Nel 2019 il fondo era circa di 33,5 milioni di euro la metà di queste risorse (16.762.289 €) 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, 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 nel 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%⁸⁷) - 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 era

già registrato un forte aumento 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. Le PcMR beneficiarie del Fondo AIFA nel 2018 erano raddoppiate 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%). Nel corso del 2019 si è registrato un aumento ancora più marcato del numero di pazienti che hanno avuto risposta positiva alla richiesta di accesso al fondo AIFA: 991 con malattia rara (cui vanno aggiunti 760 persone con tumori rari per un totale di 1.751 pazienti) su un totale di 2.151 pazienti (di cui 1.248 con malattia rara) che hanno presentato richiesta di accesso al fondo (81,4%; 79,4% per le malattie rare e 84,1% per i tumori rari). Il dato relativo alla spesa riferita agli accessi al fondo 5% per l'anno 2019 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 anche 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).⁸⁶

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 ⁸⁷
2016	328	13
2017	213	10
2018	n.d.	n.d.
2019	975 ⁸⁸	

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.
2019 ⁸⁹	n.d.	n.d.

Obiettivo informativo

Uso non ripetitivo di terapie avanzate di cui al D.M. 16 gennaio 2015 (anni 2016-2019)

Anno	Numero di richieste presentate ai sensi del D.M. 16 gennaio 2015	Numero di autorizzazioni AIFA ai sensi del D.M. 16 gennaio 2015	Numero di autorizzazioni AIFA ritirate ai sensi del D.M. 16 gennaio 2015
2016	7	7	0
2017	11	10	1
2018	10	9	1
2019	6	6	0

Fonte

AIFA, Rapporto OSMED 2015-2019

Periodo di riferimento

2014-2019

Tipologia di informazione

Output

Area del PNMR di riferimento

10

Commento

Nonostante i notevoli progressi della medicina nella diagnosi e nella terapia di molte malattie, esistono ancora delle aree terapeutiche così dette di "nicchia" che si riferiscono a bisogni clinici insoddisfatti e che rappresentano per la medicina moderna contemporaneamente una sfida ed un obiettivo assistenziale. E' proprio in questa posizione di nicchia che si inserisce il cosiddetto "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). Il dato relativo all'ultimo anno, riferito alla disciplina ridefinita con l'approvazione del Decreto del Ministero della Salute 7 settembre 2017 "Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica", riporta un totale di quasi 1.000 persone per le quali sono state aperte dei programmi di uso compassionevole nel corso del 2019.

Dopo un anno (2017) in cui si era assistito ad una decisa inversione di tendenza, invece, nel 2018 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 era ritornato sui livelli di poco inferiori a quelli del 2016 (n=211). Il dato 2019 non è disponibile per le motivazioni indicate in nota.

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 stati molto bassi - una media di meno di 10 richieste nel triennio - ma con un elevato livello di approvazione (superiore al 90%), che raggiunge il massimo - 100,0% - nel 2019 dove le richieste sono state in tutto 6.

Approfondimento

Consumi e spesa per farmaci orfani (lista AIFA) per Regione nel 2018⁹⁰

Regione	Spesa	DDD	Inc. % ⁹¹ spesa	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die
Piemonte	123.802.013	853.797	7,0	26,9	0,51
Valle d'Aosta	1.097.835	15.158	0,1	14,7	0,32
Lombardia	247.784.161	1.602.052	13,9	24,7	0,44
PA Bolzano	12.079.813	90.686	0,7	24,4	0,50
PA Trento	11.866.663	74.035	0,7	22,3	0,38
Veneto	145.626.135	943.808	8,2	29,5	0,52
Friuli VG	38.758.960	263.031	2,2	29,9	0,56
Liguria	50.352.233	364.095	2,8	29,0	0,57
Emilia-Romagna	146.593.916	1.033.834	8,2	32,1	0,62
Toscana	116.298.644	745.203	6,5	29,6	0,52
Umbria	32.184.291	248.426	1,8	34,8	0,74
Marche	51.147.779	395.949	2,9	32,3	0,68
Lazio	179.447.542	1.215.230	10,1	31,0	0,57
Abruzzo	41.737.777	308.361	2,3	31,1	0,63
Molise	8.823.270	75.937	0,5	27,8	0,66
Campania	178.752.156	1.155.183	10,0	33,4	0,59
Puglia	139.158.104	1.023.339	7,8	35,2	0,71
Basilicata	19.134.908	144.866	1,1	33,7	0,70
Calabria	62.791.509	431.017	3,5	33,2	0,62
Sicilia	135.515.137	871.094	7,6	28,1	0,49
Sardegna	37.149.354	322.426	2,1	22,0	0,52
Italia	1.780.912.201	12.177.527	100,0	29,4	0,55
Nord	778.771.729	5.240.496	43,7	27,5	0,51
Centro	379.078.257	2.604.808	21,3	31,0	0,58
Sud e Isole	623.062.215	4.332.224	35,0	31,3	0,60

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 2015	Quantità prodotte 2016	Quantità prodotte 2017	Quantità prodotte 2018	Quantità prodotte 2019
Ketoconazolo 200 mg capsule	Sindrome di Cushing	Si	2008	Vendita sospesa a luglio 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	949.400	934.950	1.000.000	1.100.000	1.390.000
Colestiramina 3 g buste	Sindrome di Crigler Najjar	Si	2010	3.100	3.021	5.000	5.200	5.300
D-Penicillamina 150 mg - capsule -	Terapia Morbo di Wilson	No	2011	1.037.750	1.309.100	1.250.000	1.300.000	1.100.00
Niaprazina bustina polvere per soluzione orale 15 mg/5ml	P. Neurologiche Infantili - Disturbi del sonno	No	2014	1.720	5.031	6.700	7.000	7.500
Tiopronina 250 mg compresse	Cistinuria	No	2014	484.000	691.500	700.000	800.000	600.000
Mexiletina 50 mg capsule	Miotonie - Aritmie	N.A.	5/2014	-	-	166.250	-	-
Tremaril	Distonie Focali	Si	2015	35.144	-	-	-	-

Fonte

Periodo di riferimento

Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare | 2015-2019

Tipologia di informazione

Area del PNMR di riferimento

Output | 10

Commento

Il ruolo dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare⁹² 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 24/4/2006 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.

Approfondimenti

“Lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze (SCFM), unità produttiva dell’Agenzia Industrie Difesa, vigilata dal Ministero della Difesa, garantisce, su richiesta dell’ISS e dell’AIFA, la produzione dei farmaci per la cura di patologie rare o poco frequenti, non prodotti della grossa industria farmaceutica per ragioni di non remunerabilità (es. 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)

3.5 Servizi socio-sanitari, sociali, scolastici 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 malattie rare 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, 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)⁹³ 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 Eupolis 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 rara⁹⁴. 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 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 quattro anni esatti dall’approvazione della legge i passi in avanti ci sono stati e gli interventi cominciano ad essere visibili, anche se con ritardo specie in alcuni territori dove gli indirizzi regionali di attuazione della Legge sono stati approvati con forti allungamenti dei tempi rispetto alle previsioni; basti qui ricordare che la seconda Relazione al Parlamento sullo stato di applicazione della legge è stata diffusa solo ad inizio 2020 e, in premessa, specifica che lo stato di attuazione non è ancora tale da permettere una compiuta rappresentazione degli interventi programmati in quanto per 6 Regioni su 19 le informazioni raccolte sono ancora parziali, in particolare rispetto a beneficiari e strutture finanziate. 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. 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 del prezioso supporto del Consiglio Nazionale del Notariato che, in collaborazione con diverse associazioni dei consumatori, ha anche nel frattempo realizzato una guida informativa sul tema⁹⁵. 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. 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. Per quanto riguarda 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”, si registrano lievi progressi. Ancora in fieri, però, come riportato nel par.1.1 della Sezione C) gran parte dei provvedimenti attuativi di questi decreti: al 21 aprile 2020 circa il 66% (era l’80% nel 2018 e il 75% nel 2019) doveva essere ancora approvato, un dato che rappresenta al momento un forte limite alla portata innovativa della riforma avviata nel 2016. Da registrare positivamente al riguardo l’intervenuta approvazione del Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del 4 luglio 2019 “Adozione delle Linee guida per la redazione del bilancio sociale degli Enti del Terzo Settore”, del Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali 23 luglio 2019 “Linee guida per la realizzazione di sistemi di valutazione dell’impatto sociale delle attività svolte dagli Enti del Terzo settore” e del Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali 28 novembre 2019 “Erogazioni liberali in natura a favore degli Enti del Terzo Settore”.

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 ONU⁹⁶”.

Il fatto che le malattie rare siano un fattore di impoverimento delle famiglie (e conseguentemente di esclusione sociale) rende doveroso prestare attenzione affinché le famiglie possano effettivamente accedere al sistema di protezione e

tutele sociali che è stato definito negli anni dal legislatore. Per questo motivo, nell'ambito del progetto "Carosello" UNIAMO F.I.M.R. Onlus ha realizzato, 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 differenza 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 minorente 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 pediatrici 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). Nel corso del 2019 sono stati 3.120 i riconoscimenti avvenuti di invalidità civile (indennità di frequenza, assegno di invalidità, pensione di invalidità, indennità di accompagnamento) per le 16 malattie rare considerate⁹⁷. Un dato in crescita (di circa il 10%) rispetto al dato medio osservato nel quinquennio 2014-2018 (media 2.850 casi annui) e di poco superiore anche al triennio 2016-2018 (media di poco superiore ai 3.000 casi annui). Per il periodo 2014-2018 sono stati messi a disposizione dall'INPS anche ulteriori dati: due terzi dei riconoscimenti sanitari avvenuti nel 2014-2018 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. 1 riconoscimento sanitario 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. I riconoscimenti sanitari per malattia rara nel 2019 sono stati lo 0,39 del totale: un dato assolutamente in linea con quello del periodo 2014-2018 dove era stato pari a 0,40% 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 che la legge di bilancio 2018 (Legge 27 dicembre 2017, n. 205, art. comma 338), ha istituito, per il triennio 2018-2020, un Fondo per l'assistenza dei bambini affetti da malattia oncologica, con una dotazione di un 1 milione di euro annui per ciascuno degli anni 2018 e 2019 e di 5 milioni di euro per l'anno 2020. Al fondo possono accedere le associazioni che svolgono attività di assistenza psicologica, psico-sociologica e sanitaria in tutte le forme a favore dei bambini affetti da malattia oncologica e delle loro famiglie. L'utilizzo del fondo è disciplinato dal Regolamento adottato con Decreto del Ministero del lavoro e delle politiche sociali 9 ottobre 2019 n. 175. Nel corso del 2020 è stato pubblicato il primo bando per la selezione dei progetti.

La legge di bilancio 2018 ha istituito anche 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). Pertanto, la rimodulazione complessiva della dotazione del Fondo prevedeva 25 milioni nel 2019 e 2020 e 5 milioni per il 2021. Il sostegno è 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 finora una natura solo teorica: come già evidenziato nella precedente edizione di MonitoRare,

gli interventi legislativi, che non esistevano al momento dell'approvazione del Fondo, sono ancora a tutt'oggi mancanti. Di più, mentre originariamente le somme residue e non impiegate del Fondo, al termine di ciascun esercizio finanziario, avrebbero dovuto essere versate all'entrata del bilancio dello Stato per essere riassegnate al medesimo Fondo, con il decreto legge 86/2018 di riordino delle competenze dei ministeri, è stato disposto il trasferimento della dotazione del Fondo caregiver dallo stato di previsione del Ministero del lavoro e delle politiche sociali al bilancio della Presidenza del Consiglio dei ministri finalizzandola a più generici interventi in materia, adottati secondo criteri e modalità stabiliti con decreto del Presidente del Consiglio, ovvero del Ministro delegato per la famiglia e le disabilità, di concerto con il Ministro del lavoro e delle politiche sociali, sentita la Conferenza unificata. La dotazione del Fondo per il 2020 è attualmente pari a 23,8 milioni di euro (Sezione II della legge 160/2019).

La legge di bilancio 2019 (art. 1, commi 489-491 della Legge 145/2018) ha inoltre istituito, presso il Ministero delle infrastrutture e dei trasporti, il Fondo per l'accessibilità e la mobilità delle persone con disabilità, in attuazione della Legge 18/2009 di ratifica della Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità. Il Fondo è destinato alla copertura finanziaria di interventi volti alla innovazione tecnologica delle strutture, contrassegno e segnaletica per la mobilità delle persone con disabilità di cui all'articolo 381 del regolamento di cui al DPR 495/1992. La dotazione del Fondo per il 2019 è pari a 5 milioni di euro. Per emanare il decreto il Ministro delle infrastrutture e dei trasporti dovrà operare di concerto con il Ministro per la famiglia e le disabilità, il Ministro dell'economia e delle finanze e il Ministro dell'interno, previa intesa in sede di Conferenza unificata (Stato/Regioni/Enti locali), sentiti l'Automobile Club d'Italia (ACI) e le associazioni delle persone con disabilità comparativamente più rappresentative a livello nazionale. A giugno 2020 il decreto non risulta emanato.

La legge di bilancio 2019 (art. 1, commi da 456 a 458 della legge 145/2018) ha istituito, nello stato di previsione del MEF, un Fondo per l'inclusione delle persone sorde e con ipoacusia il cui stanziamento è trasferito al bilancio autonomo della Presidenza del Consiglio dei Ministri. Il Fondo è finalizzato, tra l'altro, a dare attuazione alla Risoluzione del Parlamento europeo n. 2952 del 23 novembre 2016 sulle lingue dei segni e gli interpreti di lingua dei segni professionisti, ovvero a promuovere la piena ed effettiva inclusione sociale delle persone sorde e con ipoacusia, anche attraverso la realizzazione di progetti sperimentali per la diffusione di servizi di interpretariato in Lingua dei segni italiana (LIS), video-interpretariato a distanza, nonché per favorire l'uso di tecnologie innovative finalizzate all'abbattimento delle barriere alla comunicazione. La dotazione prevista è di 3 milioni per il 2019, 1 milione per il 2020 e 3 milioni per il 2021. La definizione dei criteri e delle modalità per l'utilizzo delle risorse del Fondo deve essere definita da un decreto del Ministro delegato per le politiche della famiglia e delle disabilità, di concerto con i Ministri dell'economia e delle finanze e del Lavoro e delle politiche sociali, sentite le altre amministrazioni interessate, nonché la Conferenza unificata. A giugno 2020 il decreto non risulta ancora emanato.

Da ultimo si ricorda che con la legge di bilancio 2020 (art. 1, comma 330, della legge 160/2019) è stato istituito, nello stato di previsione del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, un fondo denominato "Fondo per la disabilità e la non autosufficienza", con una dotazione pari a 29 milioni di euro

per il 2020, a 200 milioni di euro per il 2021, a 300 milioni di euro annui a decorrere dal 2022. Le risorse di tale fondo sono indirizzate all'attuazione di interventi a favore della disabilità finalizzati al riordino e alla sistematizzazione delle politiche di sostegno in materia. Tali interventi, ai sensi della norma istitutiva, dovranno essere attuati con appositi provvedimenti normativi, nei limiti di spesa previsti. Come indicato nel documento del 16 giugno 2020 "Le misure a sostegno della famiglia e i fondi per le politiche sociali" elaborato dal Servizio studi della Camera dei Deputati, la Nota di aggiornamento al Documento di Economia e Finanza, a completamento della manovra di bilancio 2020-2022, prevede quale collegato, un disegno di legge in materia di disabilità al quale sembrano destinate le risorse accantonate nel 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";

- 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.

Approfondimenti

Regione/PA	2016 (D.M. 23.11.2016)	2017 (D.M. 21.06.2017)	2018 (D.M. 15.11.2018)	2019 (D.M. 21.11.2019)
Abruzzo	1.980.000	842.600	1.124.200	1.239.810
Basilicata	900.000	383.000	511.000	544.170
Calabria	3.060.000	1.302.200	1.737.400	1.873.740
Campania	9.090.000	3.868.300	5.161.100	5.688.540
Emilia Romagna	6.570.000	2.795.900	3.730.300	4.162.620
Friuli Venezia Giulia	1.800.000	766.000	1.022.000	1.110.780
Lazio	9.090.000	3.868.300	5.161.100	5.660.490
Liguria	2.250.000	957.500	1.277.500	1.391.280
Lombardia	15.030.000	6.396.100	8.584.800	9.492.120
Marche	2.340.000	995.800	1.277.500	1.413.720
Molise	450.000	191.500	255.500	291.720
Piemonte	6.480.000	2.757.600	3.679.200	4.005.540
Puglia	6.210.000	2.642.700	3.525.900	3.848.460
Sardegna	2.610.000	1.110.700	1.481.900	1.587.630
Sicilia	7.740.000	3.293.800	4.394.600	4.790.940
Toscana	5.490.000	2.336.300	3.117.100	3.438.930
Umbria	1.350.000	574.500	766.500	807.840
Valle D'Aosta	180.000	76.600	102.200	117.810
Veneto	7.380.000	3.140.600	4.190.200	4.633.860
Totale	90.000.000	38.300.000	51.100.000	56.100.000

Malattie rare e invalidità civile - riconoscimenti sanitari 2019 Invalidità civile: riconoscimenti sanitari per malattie rare 2014-2019(Fonte: INPS)

Periodo di riferimento	I.F.	Assegni	Pensioni	I.A. < 18	I.A. 18-65	I.A. >65	Tutte
Media annuale 2014-2018	422	643	518	310	395	548	2.836
2019	445	725	640	298	418	594	3.120

Invalidità civile: incidenza dei riconoscimenti sanitari 2015-2019 per malattie rare sul totale per anno (2015-2019) (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%
2019	3.120	0,39%

Invalidità civile: stima della spesa per riconoscimenti sanitari per malattie rare per anno (2015-2018) (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

Progetto "integRARE - Interventi e servizi per l'inclusione delle persone con malattie rare"

Il progetto è promosso da UNIAMO F.I.M.R. (capofila), in collaborazione con ABC Associazione Bambini Cri du chat, AIDEL 22 - Associazione Italiana Delezione del Cromosoma 22 APS, AISAC - Associazione per l'informazione e lo Studio dell'Acondroplasia e Mitocon Insieme per lo studio e la cura delle malattie mitocondriali. L'iniziativa, co-finanziata dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali ai sensi dell'articolo 72 del Decreto Legislativo 3 luglio 2017, n.117 - Anno 2018, è stata attivata il 14 agosto 2019 ed ha una durata prevista di 18 mesi ed è esteso a tutto il territorio nazionale: i primi mesi di attività sono stati dedicati alla definizione del piano esecutivo del progetto e al successivo avvio delle attività sul territorio/a distanza.

L'idea progettuale prende spunto dallo slogan che è stato individuato per la Giornata Mondiale delle Malattie Rare 2019 ovvero "Integrare l'assistenza sanitaria e l'assistenza sociale". Per raggiungere questo importante obiettivo è necessario promuovere una serie di interventi che consentano di agire simultaneamente su cinque tipologie fondamentali di attori del settore delle malattie rare che rappresentano i principali destinatari del progetto:

- la persona con malattia rara (PcMR);
- il familiare della PcMR
- i volontari e /o caregiver che supportano le PcMR;
- le associazioni di PcMR e loro rappresentanti;
- le comunità di cui fanno parte le PcMR (es. scuole).

Obiettivi e Azioni specifiche:
1. rispetto alle persone con malattia rara (PcMR) e ai loro familiari;

- consolidare e innovare il Servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento sulle malattie rare già attivato negli scorsi anni da UNIAMO attraverso a) l'introduzione di una linea specificatamente dedicata all'informazione e alla consulenza sull'ambito dei cd. "diritti esigibili" in ambito socio-assistenziale e sociale e b) la realizzazione di una guida informativa ai diritti delle PcMR;

2. rispetto ai familiari delle PcMR;

- offrire attività di sostegno psicologico, anche a distanza, ai genitori/familiari di PcMR, sia attraverso interventi individuali che mediante l'attivazione di gruppi di carattere psico-educazionale;
- offrire opportunità di informazione e formazione per i familiari di PcMR sul tema del progetto di vita e sull'accesso ai diritti esigibili ai fini di una piena inclusione della PcMR nei diversi contesti di vita (scuola, lavoro, assistenza educativa territoriale, ...);

3. rispetto ai caregiver di PcMR e ai volontari che supportano le PcMR;

- offrire delle opportunità di formazione per familiari, caregiver e volontari di supporto alle PcMR sulla base dei diversi bisogni assistenziali che caratterizzano le varie patologie, con particolare riferimento, ad esempio, all'utilizzo a domicilio di strumentazioni medico-sanitarie
- ad alta complessità o alla somministrazione di medicinali anche attraverso interventi di supporto con personale qualificato a domicilio;

4. rispetto alle associazioni di PcMR

- qualificare il ruolo di UNIAMO come rete associativa di riferimento del mondo delle malattie rare anche attraverso la promozione di attività di analisi, di interventi formativi sulla Riforma del Terzo Settore nonché di azioni di networking associativo su base locale (attraverso la promozione di laboratori di progettazione partecipata) e, a livello internazionale, attraverso un processo di formazione e coordinamento dell'attività dei rappresentanti ePAG nell'ambito delle Reti Europee di Riferimento (ERN).

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 12 settembre 2019 l'entrata in vigore del Decreto legislativo n. 66/2017 con il Decreto legislativo 96/2019, "Disposizioni integrative e correttive al decreto legislativo 13 aprile 2017, n. 66".

Nell'anno scolastico 2018/2019⁹⁸ gli alunni con disabilità che hanno frequentato le scuole di ordine e grado sono stati poco più di 284 mila, pari al 3,3% del totale degli iscritti dato in costante crescita negli ultimi 10 anni (di circa 91 mila unità). Su un totale di 55.209 scuole, solamente una scuola su tre risulta accessibile per gli alunni con disabilità, con una situazione che appare migliore nel Nord (38% di scuole accessibili) e nettamente peggiore al Sud (29% di scuole accessibili). Sempre nello stesso anno scolastico, solamente il 2% delle scuole dispone di ausili senso-percettivi per favorire l'orientamento all'interno della struttura per gli alunni con disabilità sensoriali e il 18% dispone di almeno un ausilio. Anche in questo caso è evidente il gradiente Nord-Sud. Una scuola su quattro, inoltre, è priva di postazioni informatiche adatte alle esigenze degli alunni con disabilità.

Nell'anno scolastico 2018/2019, gli insegnanti per il sostegno nelle scuole italiane sono stati quasi 173 mila e il rapporto alunno-insegnante (pari a 1,6 alunni ogni insegnante per il sostegno) è migliore di quello previsto dalla Legge 244/2007 che prevede un valore pari 2. Tuttavia mancano gli insegnanti specializzati e il 36% dei docenti per il sostegno viene selezionato dalle liste curricolari; sono docenti che rispondono ad una domanda di sostegno non soddisfatta, ma non hanno una formazione specifica per supportare al meglio l'alunno con disabilità. Questo fenomeno è più frequente nelle regioni del Nord, dove la quota di insegnanti curricolari che svolge attività di sostegno sale al 47%, e si riduce nel Mezzogiorno attestandosi al 21%.

Il numero medio di ore settimanali di sostegno fruito da ciascun alunno del primo ciclo ammonta a 14,1 ma si possono notare delle differenze fra la scuola primaria (15,4 ore) rispetto alla scuola secondaria di primo grado (12,3). A livello territoriale si osservano differenze per entrambi gli ordini scolastici, con un numero di ore maggiore nelle scuole del Mezzogiorno: mediamente 2 ore settimanali in più rispetto a quelle rilevate nelle scuole del Nord.

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 2018/2019 il servizio di scuola in ospedale è stato attivo in 139 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 181 sezioni ospedaliere. Gli studenti sono stati complessivamente 61.516, in lieve diminuzione rispetto all'a.s. 2017/2018, quando erano stati 68.724. La maggior parte degli studenti è iscritta alla scuola prima primaria (39,6%) e, a seguire, alla scuola dell'infanzia (32,2%) mentre gli ordini di scuola successiva sono residuali (19,1% per la scuola secondaria di primo grado e 9,1% per la scuola secondaria di secondo grado). Gli studenti delle scuole dell'infanzia in ospedale sono stati l'1,4% del totale degli alunni delle scuole dell'infanzia. Al crescere dell'ordine di scuola questa percentuale tende a diminuire: 0,9% 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 0,7%). Praticamente 1 studente su 2 (52,6%) ha avuto una degenza breve (da 2 a 7 giorni) mentre quasi 1 su 3 (31,6%) ha frequentato la scuola in ospedale in day-hospital; 9,2% le degenze di media durata (da 8 a 15 giorni) e 5,7% quelle che hanno superato i 15 giorni di durata.

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. Il numero di studenti che hanno fruito dell'istruzione domiciliare nell'anno scolastico 2018/2019 sono stati complessivamente 1.396, in leggero aumento rispetto all'a.s. precedente (in cui gli studenti erano 1.306).

REGIONE/P.A.	Scuola in Ospedale (a.s. 2018/2019)			Studenti
	N° ospedali	N° sezione ospedaliere	Studenti	
ABRUZZO	9	9	3.252	20
BASILICATA	2	2	2.212	8
CALABRIA	5	5	2.774	3
CAMPANIA	16	23	8.725	109
EMILIA-ROMAGNA	9	13	2.550	130
FRIULI VENEZIA GIULIA	4	8	137	36
LAZIO	8	15	3.786	86
LIGURIA	1	3	4.528	87
LOMBARDIA	33	40	9.849	280
MARCHE	1	1	1.992	64
MOLISE	1	1	187	11
P.A. BOLZANO	-	-	-	-
P.A. TRENTO	-	-	-	-
PIEMONTE	8	11	2.599	76
PUGLIA	6	8	1.535	89
SARDEGNA	7	7	1.123	31
SICILIA	9	10	8.142	96
TOSCANA	7	9	912	64
UMBRIA	2	2	1.235	31
VALLE D'AOSTA	-	-	-	-

Note

Note di chiusura

- 1 Per le Regioni Basilicata e Marche
- 2 Per la Regione Calabria.
- 3 Dati consultati il 22.6.2020.
- 4 Per i dati riguardanti la Regione Calabria.
- 5 In particolare, data la natura delle malattie rare, i relativi PDTA dovrebbero prevedere, oltre al percorso sanitario, anche quello sociale (oggi largamente assente), contenente tutti gli adempimenti/tutele ai quali il paziente può accedere (ottenimento dell'esenzione, riconoscimento di invalidità, assegni di cura etc.): a tal riguardo gli autori propongono la formulazione di PDTA-SS "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale - Sociosanitario".
- 6 Per i dati riguardanti la Regione Calabria.
- 7 Per i dati riguardanti la Regione Calabria.
- 8 I dati relativi all'anno 2019 non sono ancora disponibili.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 The European House - Ambrosetti (2019), Meridiano Sanita 2019.
- 12 Traguardo raggiunto nel 2019 anche da Fondazione Telethon per i prodotti di terapia genica in-vivo per Emofilia B e per malattia di Stargardt.
- 13 Fonte: European Medicines Agency/Rare disease (orphan) designations
- 14 Osservatorio Farmaci Orfani, "III Rapporto Annuale OSSFOR - La presa in carico dei pazienti con MR: l'impatto dei nuovi LEA e l'accorpamento delle ASL", Novembre 2019.
- 15 Osservatorio Farmaci Orfani, "I Rapporto Annuale OSSFOR - Impatto e Governance delle malattie rare e dei farmaci orfani", Novembre 2017.
- 16 The European House - Ambrosetti (2019), Meridiano Sanita 2019.
- 17 Il dato indicato, sulla base dei criteri deliberati dal Consiglio di Amministrazione dell'AIFA, include anche gli orphan-like.
- 18 Il medicinale classificato Cnn (classe C non negoziata) può essere commercializzato in Italia, anche prima della presentazione della domanda di negoziazione e prezzo da parte dell'azienda produttrice, ma la spesa per l'acquisto non è rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale.
- 19 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.whooc.no/ddd/definition_and_general_considera/).
- 20 Il dato è riferito solo ai medicinali inseriti nella lista 648/1996 e soggetti a monitoraggio clinico e di spesa e non a quelli con uso consolidato.
- 21 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.
- 22 Il dato non è comprensivo di 2 farmaci per i tumori rari.
- 23 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.
- 24 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.
- 25 Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016.
- 26 Il dato sale a 575 includendo anche i tumori rari.
- 27 Il dato sale a 1.751 includendo anche i tumori rari.
- 28 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.
- 29 I dati relativi all'anno 2018 non sono ancora disponibili.
- 30 Uno di questi principi attivi ha quattro indicazioni terapeutiche diverse.
- 31 Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" di cui al D.M. 7 settembre 2017 (cd. "uso compassionevole"): programmi aperti nel corso del 2019.
- 32 A causa dell'emergenza sanitaria da COVID-19 non è stato possibile fornire il dato richiesto da parte degli uffici preposti in quanto necessita di elaborare il dato relativo a singole richieste su base nominale.
- 33 Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019
- 34 Calcolata sul totale della spesa dei farmaci orfani a livello nazionale
- 35 www.farmaceuticomilitare.it
- 36 UNIAMO F.I.M.R. Onlus, "MonitoRare. Primo rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia",

2015.

- 37 Eupolis Lombardia - Istituto superiore per la ricerca, la statistica e la formazione "Malattie rare: rilevazione dei bisogni assistenziali e definizione di misure a sostegno", 2013.
- 38 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).
- 39 Il riferimento è ovviamente alla *Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità (2006)*.
- 40 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.
- 41 Istat "L'inclusione scolastica degli alunni con disabilità. Anno Scolastico 2018-2019", 6 febbraio 2020
- 42

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



Romano Astolfo, Paola Bragagnolo, Marco Stocco

1. 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. Come documentato anche nell'ultima edizione di MonitoRare, 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). Non risulta un atto formale di recepimento per le PA di Trento e per le Regioni Piemonte, Valle d'Aosta e Sardegna, mentre, per la Regione Friuli Venezia Giulia 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.

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 1).

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 adeguata-

mente gli esiti del PNMR con questo impianto. Dal punto di vista dello stato dell'arte al 31.12.2019 si osserva una sostanziale stabilità rispetto all'analoga fotografia realizzata nel 2018, anno che è stato caratterizzato da alcuni significativi passi in avanti legati principalmente all'attuazione dei contenuti del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 18 marzo 2017, che, fra le altre cose, 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). Un altro fronte di attività dell'ultimo triennio è stato 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 metaboliche 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 neo-natale esteso delle malattie metaboliche ereditarie, su cui quasi tutte le Regioni/P.A. si sono attrezzate.

Figura 1. Gli indicatori di monitoraggio previsti dal PNMR 2013-2016: confronto 2015-2019

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	Valore dell'indicatore al 31.12.2019
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 ¹	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
3.1 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	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 RRMR	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	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	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	Orpha code utilizzato in 10 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	DPCM approvato in data 12 gennaio 2017 + adeguamento Reti Regionali MR e Registri Regionali MR

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	Valore dell'indicatore al 31.12.2019
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	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	Rappresentante associazioni PcMR nominato in Gruppo di lavoro per nuovo PNMR ² (livello nazionale). Rappresentanti associativi delle persone con malattia rara presenti in 17 organismi di partecipazione a livello regionale
3.6. Ricerca	Numero di nuovi progetti di ricerca sulle malattie rare finanziati da Ministero e Regioni, AIFA, ISS, Agenas	167 sperimentazioni cliniche sulle malattie rare (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)	216 sperimentazioni cliniche sulle malattie rare (32,1% 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	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)	73 (parole chiave: malattia/e rara/e)

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	Valore dell'indicatore al 31.12.2019
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	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)	108	-
3.10 Farmaci	Numero dei farmaci introdotti nell'elenco allegato alla Legge n. 648/1996	27	27	28	31	29

Come detto sopra, il quadro rimane sostanzialmente stabile rispetto all'anno scorso: indicazioni positive si possono trarre sia rispetto al tema dell'accessibilità al farmaco e per l'area dell'informazione relativamente all'esistenza di help-line istituzionali di riferimento per le malattie rare in ambito nazionale, dove è presente il CNMR-ISS con il Telefono Verde Malattie Rare a cui si affiancano le numerose help-line promosse attraverso i Centri di Coordinamento Regionale delle Malattie Rare in ottemperanza a quanto previsto dall'Accordo Conferenza Stato Regioni del 10 maggio 2007. Da valutare positivamente nell'ultimo anno è l'avvenuta nomina del gruppo di lavoro per la definizione del nuovo Piano Nazionale Malattie Rare, nel quale UNIAMO rappresenta la comunità delle persone con malattia rara.

Non mancano ovviamente anche alcuni aspetti negativi. 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=10), 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 perso-

ne con malattia rara: basti qui citare il tema dell'accessibilità dei farmaci (solo parzialmente toccato dal PNMR che fra gli obiettivi si pone "la riduzione 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 EUCERD) 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/interregionale per le malattie rare³, 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"⁴: 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 31.12.2019⁵. Le azioni sono presentate distintamente secondo le aree di obiettivo del PNMR⁶. 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 stata oggetto di un provvedimento formale di approvazione e/o sia in fase di avvio dell'implementazione;
4. realizzata/in corso, nel caso in cui l'azione in questione sia già stata realizzata o sia attualmente in corso di implementazione.

Per facilitare il confronto con la situazione "fotografata" nella precedente edizione di MonitoRare (aggiornata al 31.12.2018), 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 - 31.12.2019 - è di tre anni successiva al termine temporale di riferimento per la chiusura del PNMR, entro il quale avrebbero, quindi, dovuto concretizzarsi tutte le previsioni del Piano, sottolineatura che rende ancora più indifferibile, l'adozione del nuovo Piano Nazionale Malattie Rare.

Per quanto attiene l'area di intervento relativa alla "Rete" (3.1)⁷, negli anni si sono osservati dei progressivi avanzamenti nello stato di attuazione delle singole azioni previste dal PNMR: 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; da segnalare la Toscana che con la DGR 839/2019 ha avviato un processo di gestione dei pazienti adulti con malattie metaboliche e transitional care e l'Emilia Romagna con la Determina 14521/2019 sui disturbi del movimento e, più in generale, con la previsione di inserire il tema della transizione dall'età pediatrica all'età adulta in tutti i nuovi PDTA. Tale transizione può essere chiaramente facilitata dalla condivisione del sistema informativo basato su una posizione unica del paziente, aspetto che nel 2019 appare in miglioramento: 11 Regioni/P.A. (nel 2018 erano 9) dichiarano di avere già implementato soluzioni tecnologiche per supportare la condivisione dell'informazione clinica (es. telemedicina, teleconsulto) e per ridurre la mobilità dei pazienti. Il versante più critico nell'implementazione delle azioni previste per quest'area di intervento si conferma essere quello relativo all'adozione di nuovi strumenti amministrativi per riconoscere e garantire l'adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza da parte dei presidi/centri di riferimento, peraltro già oggetto dell'Accordo n. 4 Conferenza Stato-Regioni del 22 gennaio 2015.

Rispetto all'area di intervento "Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio: Registro Nazionale Malattie Rare, Registri regionali, interregionali e flusso informativo" (3.2), si può osservare come l'obiettivo di estendere la raccolta dei dati contenuti nel RRMR anche alle nuove patologie compre-

se nell'Allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017 sia ormai raggiunto in tutte le Regioni/PPAA. In ragione dell'ampliamento del numero di patologie comprese nei LEA, sono meno della metà (n=9) 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 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 10 il totale) è stata la Campania nel corso del 2019, 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 5 Regioni, con un ingresso della Liguria, nel corso del 2018-2019, nell'ambito di progetti specifici relativi l'ottimizzazione delle cartelle cliniche informatizzate di pazienti con malattie rare. 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.rdcodes.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.); "**Percorso diagnostico-terapeutico**"

Sezione C) par. 3.4) e con evidenti diversità dei modelli di riferimento. Da segnalare, in particolare, tre territori: a) il Piemonte, nel quale, nel corso del 2019 sono stati approvati 9 PDTA; b) la Lombardia dove nel corso del 2019 è stato approvato 1 nuovo PDTA mentre altri 2 sono stati oggetto di revisione/aggiornamento sostanziale ma, soprattutto, nel corso dell'anno si sono costituiti 22 gruppi di lavoro per la redazione di altrettanti nuovi PDTA; c) infine, il Friuli Venezia Giulia dove nel corso del 2019 sono stati elaborati 20 PDTA che sono ora in fase di revisione e approvazione da parte della Regione mentre altri 10 sono attualmente in corso di elaborazione (come da previsione della DGR n. 1002/2017 che aveva definito un target di 2 PDTA per ogni gruppo di malattie rare). Sono diffusi in più della metà delle Regioni/PPAA, anche gli accessi degli specialisti e professionisti 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. Da ricordare, ad esempio, l'intervento della Regione Emilia Romagna (DGR n.857/2019) sulle cure palliative pediatriche, dove sono state previsti interventi di

formazione sui caregiver per pazienti con complessità assistenziale. 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; nell'anno 2019 la Regione Abruzzo ha implementato questo percorso anche con l'avvio di seminari specifici nelle scuole.

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 organizzazioni dei pazienti da includere nei processi decisionali. Pur se travalica i confini del settore delle malattie rare è da ricordare la Deliberazione della Giunta Regionale del Lazio n. 736/2019 con la quale è stato definito un Participation Act, attraverso il quale si è voluto rafforzare e valorizzare la partecipazione delle associazioni di tutela dei pazienti nella programmazione e valutazione dei servizi sanitari regionali. In Emilia Romagna è, invece, da tempo stata formalizzata la partecipazione delle associazioni dei pazienti nelle determinazioni di istituzione dei gruppi tecnici per le diverse malattie rare. Nelle altre Regioni la discussione è stata quanto meno avviata, eccezion fatta per il Molise e Valle d'Aosta 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 mantengono i segnali positivi registrati negli anni precedenti: innanzitutto si conferma l'inserimento del tema delle malattie rare nei contenuti della formazione ECM regionale da parte di 17 Regioni/PPAA, spesso attraverso l'organizzazione di corsi da parte direttamente del Centro di Coordinamento Regionale. Sono sostanzialmente sovrapponibili - dal 2019 Abruzzo compreso - i 17 ambiti territoriali che hanno previsto l'inserimento del tema delle malattie rare nei piani formativi delle Aziende sanitarie di ciascuna regione. Un segnale dell'attenzione sul versante formativo è rappresentato 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 (in fase di avvio in Campania). 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. Da segnalare, per la Regione Emilia Romagna, l'avvio di interventi di formazione rivolti al caregiver di pazienti con complessità nell'ambito delle Cure Palliative Pediatriche.

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/PA 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. Complessivamente sono stati 14.234 i contatti telefonici ricevuti dalle help line regionali/provinciali nel 2019 ma si registrano altrettanti contatti ricevuti via e-mail, sms, messaggistica istantanea e social.

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/PA avesse già messo in pratica nel 2018 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.

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/PPAA aveva dichiarato di aver già proceduto ad approvare o di avere in corso di approvazione misure atte a semplificare e omogenizzare le modalità prescrittive, di approvvigionamento, erogazione e somministrazione dei trattamenti, in linea con le azioni già da tempo attivate su questo fronte. Da registrare come aggiornamenti di rilievo l'intervenuta approvazione in Valle d'Aosta della DGR n. 1241/2019 che all'art. 2 dell'Allegato D ha previsto la fornitura, con oneri a carico del SSR, ai pazienti affetti da malattie rare di farmaci di fascia C, prodotti galenici, farmaci off label e farmaci esteri prescritti nel Piano Terapeutico, avente validità massima di 12 mesi, dal medico specialista del Centro di riferimento. Analogamente in Regione Molise la DGR n. 181/2019 ha introdotto delle prestazioni di carattere sociale in favore di cittadini affetti da malattie rare e per la fornitura di farmaci di fascia C, così come la Legge Regionale 10 maggio 2019 n° 5 ha disposto la fornitura di alimenti aprotici per persone con malattia rara che ne necessitano. 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 specificamente destinate all'implementazione del Piano: 4 Regioni riferiscono di avere avviato sperimentazioni gestionali ed amministrative tendenti a valutare la fattibilità di modalità di remunerazione che considerino la complessità della gestione assistenziale del malato raro nel setting ospedaliero e territoriale e 4 Regioni/PA (di cui Friuli Venezia Giulia e Toscana dal 2019 e la Campania in fase di avvio) dichiarano di avere avviato sperimentazioni gestionali ed amministrative tendenti a valutare la fattibilità di tariffe riguardanti prestazioni specifiche di telemedicina e teleconsulto. Su questo fronte uno degli elementi più rilevanti di novità è da ricondursi all'emergenza COVID-19: la Regione Veneto con Deliberazione di Giunta Regionale n. 568/2020 ha riconosciuto agli enti del SSR la possibilità di erogare servizi sanitari con modalità di telemedicina, in

coerenza con le Linee di indirizzo nazionali di cui all'Intesa del 20 febbraio 2014 (rep. atti n.16/CSR): le prestazioni sanitarie di cui al vigente Nomenclatore Tariffario Regionale della specialistica ambulatoriale erogate in modalità di telemedicina sono state identificate attraverso l'aggiunta alla descrizione delle prestazioni in uso dell'opzione "eseguibile in Telemedicina" con tariffa (e possibilità di esenzione) invariate.

Pur nei limiti dell'impianto di analisi utilizzato e dei dati disponibili è possibile evidenziare come, accanto ad alcune situazioni di raggiunta "maturità" del sistema, il cammino da percorrere per raggiungere pienamente gli obiettivi del PNMR 2013-2016 sia per alcune reti regionali delle malattie rare ancora lungi dal completarsi: una diseguità sulla quale non si può non richiedere un supplemento di impegno a tutte le istituzioni, ai diversi livelli di governo, e che rende quanto mai 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
a) Accordi interregionali per realizzare "alleanze/coalizioni" per le malattie più rare e complesse dal punto di vista diagnostico e terapeutico	(3) Lombardia, Sardegna, Sicilia	(1) Emilia Romagna	(2) Basilicata, Campania*	(14) Abruzzo** ⁸ , Friuli V.G., Lazio, Liguria, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
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
c) 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
d) Utilizzo di soluzioni tecnologiche per supportare la condivisione dell'informazione clinica (es. telemedicina, teleconsulto) e per ridurre la mobilità dei pazienti		(5) Basilicata, Lombardia, Marche, Molise*, Umbria*	(4) Abruzzo*, Puglia, Campania, Toscana*	(11) Emilia Romagna, Friuli V.G.*, Lazio*, Liguria*, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Sardegna, Sicilia, Valle d'Aosta, Veneto
e) Adozione di nuovi strumenti amministrativi per riconoscere e garantire l'adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza dei centri di riferimento	(6) Campania, Lazio, Molise, P.A. Trento, Puglia, Umbria	(10) Abruzzo*, Basilicata, Emilia Romagna, Liguria, Lombardia, P.A. Bolzano, Piemonte, Sardegna, Sicilia*, Valle d'Aosta	(3) Friuli V.G.*, Toscana*, Veneto	(1) Marche
f) Sviluppo di programmi assistenziali in grado di garantire la transizione dall'età pediatrica all'età adulta		(6) Abruzzo*, Lombardia, Molise*, Sardegna, Sicilia, Umbria	(2) Piemonte, Puglia	(12) Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G.*, Lazio, Liguria, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Toscana*, Valle d'Aosta, Veneto

3.2 Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio: Registro Nazionale Malattie Rare, Registri regionali, interregionali e flusso informativo

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata/in fase di avvio	Realizzata/ in corso
a) Raccolta nel RRMR anche di dati ulteriori rispetto al dataset minimo di riferimento concordato con RNMR	(1) Sicilia	(5) Basilicata, Campania, Friuli V.G., Marche, Molise		(14) Abruzzo, Emilia Romagna, Lazio, Liguria*, Lombardia, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata/in fase di avvio	Realizzata/ in corso
1) Estensione della raccolta dei dati contenuti nel RRMR alle nuove patologie comprese nell'Allegato 7 del DM 279/2001 ⁹				(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
2) 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, Lazio, Lombardia, Marche, Molise, Sicilia, Valle d'Aosta	(4) Basilicata, Friuli V.G., Liguria, Puglia		(9) Abruzzo, Campania*, P.A. Bolzano, P.A. Trento*, Piemonte, Sardegna, Toscana, Umbria, Veneto
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, Sicilia, Umbria, Valle d'Aosta	(3) Campania, Liguria, Molise	(3) Basilicata*, Friuli V.G., Toscana	(9) Abruzzo, Emilia Romagna, Lazio, Lombardia, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte ¹⁰ , 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 dei codici ORPHA nel RRMR	(3) Abruzzo, Molise, Sicilia	(5) Friuli V.G., Lazio, Marche, Piemonte, Valle d'Aosta	(2) Liguria, Toscana	(10) Basilicata, Campania*, Emilia Romagna, Lombardia, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Puglia, Sardegna, Umbria, Veneto
b) Utilizzo dei codici ORPHA in flussi informativi sanitari correnti	(9) 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		(5) Basilicata, Liguria*, Puglia, Sardegna, Veneto

3.4 Formazione - Professionisti

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata/in fase di avvio	Realizzata/ in corso
a) la) Definizione di interventi e strumenti capaci di guidare ed orientare i medici verso il sospetto di MR per ridurre il ritardo diagnostico		(3) Molise, Sardegna, Sicilia	(1) Campania	(16) Abruzzo*, 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) Inserimento del tema delle MR nei Piani Formativi delle Aziende sanitarie della regione/PA	(1) Valle d'Aosta	(3) P.A. Bolzano, Sicilia, Valle d'Aosta	(3) Abruzzo, Campania, Sardegna	((14) Basilicata, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sicilia, Toscana, Umbria, Veneto
c) Creazione di sistemi di valutazione dell'efficacia della formazione continua nel modificare le prassi assistenziali dei professionisti	(2) Lombardia, Umbria	(3) Campania, Molise, Sardegna	(3) Basilicata*, Friuli V.G., Lazio	(12) Abruzzo, Emilia Romagna, Liguria ¹ , Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sicilia, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
d) d) Regolamentazione della somministrazione di terapie farmacologiche e non in ambito scolastico	(4) Lazio, P.A. Bolzano, Sardegna, Sicilia	(5) Campania, Friuli V.G., Marche, Molise, PA Trento	(1) Puglia	(10) Abruzzo*, Basilicata, Emilia Romagna, Liguria, Lombardia, Piemonte, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
e) e) Possibilità di brevi ricoveri di sollievo presso strutture di degenza competenti non ospedaliere per le persone con MR	(3) Abruzzo, Sardegna, Sicilia	(7) Basilicata, Campania, Friuli V.G., Lazio, Marche, Molise, P.A. Bolzano*, Puglia*	(3) Emilia Romagna, Lazio, Veneto	(8) Liguria, Lombardia, P.A. Trento, Piemonte, Toscana*, Umbria, Valle d'Aosta
f) f) Azioni di sostegno alla famiglia e/o al caregiver che si prendono cura di persone con MR con necessità di elevata intensità	(1) Lazio	(3) Basilicata, Campania, Molise	(1) Sicilia	(15) Abruzzo, Emilia Romagna, Friuli V.G., Liguria, Lombardia, Marche, P.A. Bolzano

3.5 Associazioni/Empowerment

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata/in fase di avvio	Realizzata/ in corso
a) 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	(1) Campania	(16) Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, 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		(3) P.A. Bolzano, Sicilia, Valle d'Aosta		(17) Abruzzo*, 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	(7) Emilia Romagna, Lombardia, P.A. Trento, Sardegna, Sicilia, Umbria, Valle d'Aosta	(5) Abruzzo*, Molise, P.A. Bolzano, Piemonte, Toscana*	(1) Campania*	(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	(1) P.A. Bolzano	(2) Basilicata, Campania	(13) Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Marche, Molise*, 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		(17) Abruzzo, Basilicata, Campania*, 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 istituzionale a livello regionale/provinciale sulle malattie rare		(3) Marche, Molise, Sicilia		(17) Abruzzo, Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto

3.9 Prevenzione

3.9.1 Prevenzione primaria

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata/in fase di avvio	Realizzata/ in corso
a) Erogazione del counselling preconcezionale alle coppie in età fertile che stanno pianificando una gravidanza ed il monitoraggio in gravidanza		(1) 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, Toscana, Umbria, 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	(3) Campania, Sicilia, Umbria	(14) 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 ² , Umbria, Valle d'Aosta, Veneto

a) 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
b) Accreditamento e certificazione delle strutture e dei laboratori di genetica che si occupano di diagnosi prenatale			2) Abruzzo, Campania	(18) Basilicata, 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 Farmaci¹⁴

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

Approfondimento

cessibilità dei farmaci orfani a livello nazionale. Nonostante i diversi segnali positivi evidenziati, va riscontrato, come l'uniformità nell'accesso alle cure sia una questione ancora aperta e delicata per il servizio sanitario nazionale al pari di quella, già evidenziata, relativa ai tempi di approvazione più lunghi di altri Stati per il recepimento delle decisioni dell'EMA (Agenzia Europea per i Medicinali).

Per i farmaci designati orfani, come noto, è obbligatorio il ricorso alla procedura centralizzata coordinata dall'EMA per il rilascio dell'Autorizzazione all'immissione in commercio. L'AIC così ottenuta è valida in tutti i paesi dell'UE e nei tre Stati dell'Associazione europea di libero scambio (European Free Trade Association, EFTA) dello Spazio Economico Europeo: Islanda, Liechtenstein e Norvegia. Come riportato in figura, però, questo rappresenta solo il primo passo per arrivare all'effettivo uso negli ospedali italiani dei farmaci orfani: una volta che l'azienda produttrice ottiene l'AIC, bisogna chiedere l'omologazione e la definizione del prezzo e della classe di rimborsabilità all'AIFA con successiva pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della relativa determina. Affinché il farmaco sia disponibile per il cittadino è poi preliminarmente necessario anche l'inserimento nei Prontuari terapeutici regionali/aziendali, laddove presenti (vd. tabella). Questo filtro, laddove esistente, può contribuire ad ampliare le difformità interregionali nel processo di recepimento dei farmaci sia rispetto alle decisioni prese che ai tempi con i quali le stesse vengono prese. Questo comporta che spesso farmaci nuovi presenti in una Regione non possono ancora essere prescritti nello stesso momento in un'altra, determinando una disomogeneità nell'accesso alle cure.

Per far fronte a tale disomogeneità la Conferenza Stato-Regioni e il Ministero della Salute attraverso l'accordo della Conferenza Unificata Stato-Regioni del 18 novembre 2010 hanno previsto, proprio per i Prontuari terapeutici regionali/aziendali, un cambiamento nel meccanismo di recepimento dei farmaci. Infatti l'Accordo ha reso obbligatorio l'inserimento dei farmaci valutati innovativi nei Prontuari terapeutici regionali/aziendali in modo che possano essere immediatamente prescrivibili dalle strutture sanitarie del territorio nazionale non appena AIFA ne riconosce il requisito di innovatività. Questo

processo, anche perché non tutti i territori dimostrano la stessa velocità di recepimento. Al riguardo, riportiamo in questo approfondimento le prime evidenze dell'analisi in corso sui dati resi disponibili dalla Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici con riferimento ai prodotti inseriti da AIFA nell'elenco dei medicinali orfani di classe A e H nel corso del 2018 (3 dei quali sono tuttora - al 22 giugno 2020 - ancora inseriti nell'elenco dei farmaci innovativi dell'AIFA, mentre altri 3 hanno avuto riconosciuta l'innovatività condizionata). In particolare, per ciascuno dei farmaci orfani inseriti in fascia H, si è proceduto ad analizzare il tempo intercorrente fra la data di efficacia della determina AIFA di classificazione ai fini della rimborsabilità ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537 - ovvero il giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - alla data di individuazione dei centri utilizzatori da parte delle Regioni/PPAA.

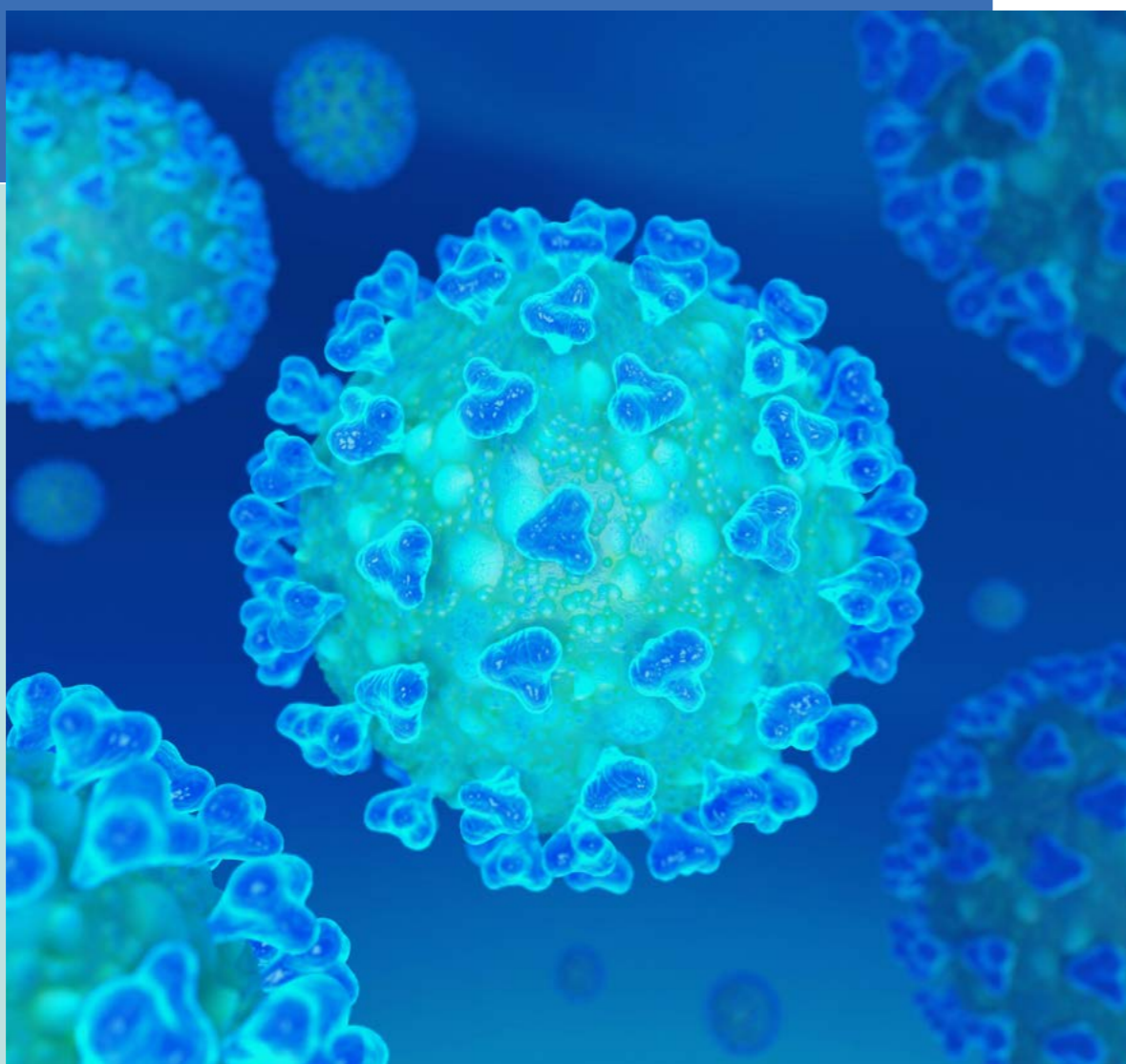
I risultati confermano il persistere di una forte disomogeneità territoriale nell'accesso alle cure: nel caso di alcuni dei farmaci orfani considerati - è il caso di Kanuma e Revestive - ad oltre 2 anni di distanza dalla classificazione del medicinale sono oltre un terzo le Regioni/PPAA che non hanno ancora provveduto ad individuare i centri utilizzatori. I tempi di individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione presentano inoltre una variabilità molto elevata: il minimo è generalmente inferiore al mese mentre il massimo è generalmente superiore ai 10 mesi con un campo di variazione sistematicamente superiore ai 9 mesi. La tempistica media per l'individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione da parte delle Regioni/PPAA è di circa 4 mesi (la mediana è di 3 mesi scarsi). Da ultimo, l'efficacia della previsione sui farmaci innovativi di cui alla Legge n. 189/2012 trova conferma nei dati empirici: i tempi per la definizione dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione dei farmaci orfani inseriti da AIFA nell'elenco dei medicinali orfani di classe H nel corso del 2018 dei farmaci innovativi (inclusi quelli che hanno avuto riconosciuta l'innovatività condizionata) sono, infatti, inferiori rispetto agli altri (in media di circa 2 mesi).

Note

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

1. Alcune regioni/PA da anni procedono ad una valutazione periodica dei presidi della rete regionale delle malattie rare utilizzando dati oggettivi di attività come quelli forniti dal RNMR e anche da altri flussi informativi sanitari. Il processo di individuazione dei centri da candidare per le ERNs ha stimolato ad un processo simile anche in altre territori.
2. Il tavolo di lavoro svolge anche funzioni di Organismo di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo degli ERNs
3. Ai Centri di coordinamento regionale/interregionale per le malattie rare è stata inviata una scheda di rilevazione per monitorare lo stato di attuazione al 31.12.2019 delle azioni di competenza previste dal PNMR 2013-2016 alla quale hanno risposto tutte le Regioni/PA ad eccezione di Calabria, Basilicata e Marche: per le ultime due sono disponibili dati aggiornati al 31.12.2018.
4. 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"*.
6. 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.
6. L'area di intervento relativa alla ricerca (Par. 3.6 del PNMR 2013-2016) non è stata oggetto di analisi.
7. La numerazione fa riferimento al relativo paragrafo degli obiettivi del PNMR 2013-2016.
8. È stata definita una convenzione con l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù per le malattie metaboliche rare.
9. Fino alla data di approvazione del provvedimento di adeguamento ai nuovi LEA di cui al DPCM del 12 gennaio 2017.
10. Parzialmente realizzata.
11. Prassi non formalizzata.
12. Non è 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 D.G.R. 909/2018, in aggiunta a quelle del DM 16/10/2016.
13. Con la D.G.R. 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.
14. Non sono disponibili informazioni per la Regione Umbria su questo punto.
15. Elenco dei farmaci innovativi ai sensi dell'articolo 10, comma 2, Legge 8 novembre 2012, n. 189, come definito dall'art.1 comma 1 e 2 dell'accordo Stato Regioni del 18 novembre 2010 (Rep.Atti n.197/CSR).
16. Ritirato ad Ottobre 2019 dal Registro Europeo dei Prodotti Medicinali Orfani.
17. Innovatività condizionata.
18. Ritirato a Gennaio 2012 dal Registro Europeo dei Prodotti Medicinali Orfani.
19. Innovatività condizionata.
20. Innovatività condizionata.
21. L'analisi non considera i dati di Molise, Piemonte, Sardegna, Trentino Alto Adige, Valle d'Aosta.

E. L'impatto del COVID-19 sulle persone con malattia rara



Romano Alfonso, Paola Bragagnolo

1. L'impatto del COVID-19 sulle persone con malattia rara

1. I bisogni delle persone con malattia rara in Europa

L'ultima sezione di questa edizione rappresenta una novità assoluta per il Rapporto MonitoRare che, ci auspichiamo, non sia necessario riprendere anche nelle prossime edizioni: ci riferiamo, come chiaramente indicato nel titolo, all'emergenza epidemiologica da COVID-19. Anche la comunità delle persone con malattia rara ha, infatti, necessariamente dovuto confrontarsi con la nuova, inaspettata e problematica situazione originatesi dalla emergenza pandemica, per la quale nel nostro Paese è stato dichiarato lo stato di emergenza dal 31 gennaio 2020 al 31 luglio 2020. Infatti, lo sviluppo della pandemia ha sollevato una serie di problemi per le persone con malattia rara e le loro famiglie, che vanno dalla difficoltà di continuità assistenziale alla possibile interazione tra infezione da COVID-19 e le manifestazioni cliniche di singole malattie rare. Ne parliamo con il principale obiettivo di capitalizzare alcune esperienze sperimentate in questo periodo che, oltre a tanti problemi e lutti, hanno portato, fortunatamente, anche ad un'accelerazione di alcuni processi di innovazioni che tardavano ad affermarsi (es. telemedicina). Nelle pagine che seguono cercheremo di fornire un primo quadro dei principali bisogni emersi attraverso specifiche indagini condotte a livello internazionale (par. 1) e italiano (par. 2) per poi riportare una breve analisi dei principali interventi istituzionali, con particolare riferimento a quelli effettuati dalle Regioni/PPAA, che maggiormente hanno inciso sulle persone con malattia rara.

Nel contesto della lotta contro la pandemia di coronavirus, la Commissione Europea ha promosso un sistema di supporto alla gestione clinica del COVID-19, attivo dal 23 marzo 2020. L'obiettivo era quello di supportare medici, infermieri e altri operatori sanitari negli ospedali che attualmente si occupano di casi COVID-19 in tutti i paesi dell'Unione Europea. Questo sistema consente ai professionisti di comunicare facilmente con i colleghi, scambiare conoscenze, discutere casi e migliorare la formazione.

Sulla base dell'esperienza con le reti di riferimento europee, l'iniziativa aiuta a creare collegamenti rapidi in tutta Europa tra tutti gli operatori sanitari e gli ospedali coinvolti nella gestione di COVID-19. Gli operatori sanitari possono fare affidamento su un helpdesk dedicato gestito dalla direzione generale della Salute e della Sicurezza Alimentare della Commissione Europea per organizzare conferenze web e scambiare opinioni con i loro colleghi in Europa su possibili trattamenti e su come gestire casi gravi e complessi. Anche le ERN si trovano ad affrontare una sfida senza precedenti per aiutare i pazienti affetti da malattie rare che sono anche infette dal nuovo coronavirus a ricevere cure adeguate alla loro specifica situazione. Numerose sono infatti le ERN che hanno avviato iniziative mirate durante la pandemia.

È proprio da questa attenzione che Eurordis, attraverso l'iniziativa Rarebarometer, ha promosso un'indagine sull'impatto del COVID-19 sulle persone con malattia rara attraverso un questionario on line al quale dal 18 aprile 2020 al 31 maggio 2020 hanno risposto oltre 8.500 persone, da tutta Europa e non solo (799 i rispondenti per l'Italia), con 1366 diverse patologie rappresentate (il 16% delle quali di natura respiratoria). Nel seguito si presentano alcune delle principali evidenze emerse dall'indagine che sono state presentate in un webinar tenutosi lo scorso 25 giugno: per un maggiore approfondimento dei risultati si rimanda ad Eurordis.

Praticamente tutti i rispondenti hanno sperimentato nei loro Paesi la chiusura dei servizi educativi e scolastici, le misure di isolamento e distanziamento sociale rispetto alle quali le eccezioni per le persone con disabilità e i loro caregiver non sono, invece, state uniformi in quanto riferite solo da un rispondente su 3. Le misure di prevenzio-

ne implementate hanno permesso di ridurre fortemente l'esposizione al rischio di contagio da parte dei soggetti più fragili come conferma il fatto che solo una percentuale di poco superiore al 7% delle persone con malattia rara che hanno collaborato all'indagine (o i cui caregiver hanno risposto al questionario) è stata sottoposta al test per il COVID-19 e solo lo 0,5% (n=45 persone) è risultato positivo (mentre altrettante persone erano ancora in attesa dei risultati del test al momento in cui hanno risposto all'indagine).

Gli impatti sono, invece, stati molto più rilevanti per quanto attiene l'interruzione dei percorsi di cura e assistenza: 6 persone con malattia rara su 10 hanno visto annullata o postposta l'esecuzione di test diagnostici e quasi 7 su 10 si sono viste cancellare degli appuntamenti con i medici che ne seguono il percorso di cura. Più della metà delle persone che avevano bisogno di un intervento chirurgico o di un trapianto hanno visto cancellati o postposti questi interventi; interrotte nella maggioranza dei casi che le stavano seguendo anche le cure psichiatriche. 6 persone su 10 di quelle interessate hanno, infine, visto annullate o postposte le terapie domiciliari o ospedaliere (7 su 10 in Italia).

Gli effetti di queste interruzioni del percorso quotidiano di vita, cura e assistenza della persone con malattia rara sono percepiti come molto rilevanti: in quasi 7 casi su 10 si ritiene che siano state dannose per il benessere psicologico e sociale della persona con malattia rara mentre in 6 casi su 10 si ritiene che lo siano stati anche per la salute fisica e, addirittura, in un caso su 10 abbiano addirittura messo a rischio la vita stessa della persona con malattia rara. In questa situazione di forzato isolamento, un supporto è venuto dalle tecnologie digitali che hanno permesso di fruire in 1 caso su 2 di consulti on line (o telefonici) o altre forme di telemedicina e di ricevere ricette via e-mail, mentre sono meno diffuse - 1 caso su 5 - le esperienze riferite di formazione a distanza come i webinar per aumentare le capacità di gestione in autonomia della malattia rara. Poco meno del 90% delle persone che hanno sperimentato queste soluzioni le hanno ritenute utili a tal punto che l'assistenza da remoto è stata riportata come l'esperienza positiva più frequentemente sperimentata durante la pandemia e ritengono che i teleconsulti dovrebbero divenire uno strumento di routine nel loro percorso di cura. Molto utili anche l'utilizzo di alcune app e/o di tutorial di supporto all'attività riabilitativa

come anche di factsheet inviati dai professionisti, anche se l'empowerment del caregiver viene comunque ritenuto complementare e non sostitutivo dell'intervento dei professionisti sanitari.

Quasi 5 persone su 10 hanno rinunciato ad andare negli ospedali per timore di essere contagiati dal COVID-19 o per chiusura delle unità operative di riferimento. Quanti hanno avuto modo di recarsi negli ospedali hanno particolarmente apprezzato gli sforzi aggiuntivi profusi dal personale medico-sanitario durante il periodo di emergenza e la loro gentilezza oltre che le misure di igiene adottate. Particolarmente apprezzate anche le iniziative di distribuzione a domicilio dei farmaci e gli altri interventi terapeutico-riabilitativi a domicilio.

La pluralità e la diversificazione di soluzioni adottate - come l'estensione della durata delle prescrizioni o il loro rinnovo automatico oppure l'invio delle prescrizioni via e-mail, - hanno permesso di contenere il numero di quanti hanno dovuto sospendere o trovare un'alternativa all'abituale terapia farmacologica (7%) e di quanti hanno dovuto interrompere anche solo temporaneamente la terapia (14%).

Dal punto di vista dell'accesso alle informazioni, 3 persone su 10 riferiscono di non aver sempre avuto disponibili le informazioni di interesse con particolare riferimento ai rischi specifici del COVID-19 in relazione alla propria patologia. Da questo punto di vista un particolare supporto alle persone con malattia rara è venuto dalle loro associazioni di riferimento non solo per la messa a disposizione di informazioni di carattere sanitario ma anche per il supporto psicologico fornito.

2. I bisogni delle persone con malattia rara in Italia

Fin dall'inizio dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, il Telefono Verde Malattie Rare (TVMR) del Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'ISS e il Servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento (SAIO) gestito da UNIAMO, hanno ricevuto numerose richieste specifiche sull'emergenza sanitaria da parte di persone con malattie rare e/o dei loro caregiver. Anche sulla spinta di ciò, il CNMR e UNIAMO, in collaborazione con Ufficio Stampa dell'ISS e con il supporto del portale istituzionale tematico (www.malattierare.gov.it) del Ministero della Salute,

hanno elaborato un'indagine conoscitiva per raccogliere i bisogni delle persone con patologie rare e dei loro caregiver. Lo scopo era evidenziare le necessità più cogenti, dimostrando non solo vicinanza e supporto, ma anche una rinnovata collaborazione fra istituzioni e associazioni per un fine di bene comune. L'indagine, promossa attraverso tutti i principali canali digitali di settore, è stata attiva dal 23 marzo 2020 al 5 aprile 2020 ed ha ottenuto la collaborazione di quasi 1.200 persone, con 321 patologie diverse. Si presentano qui alcune delle principali evidenze emerse dall'indagine, ma per una più estesa trattazione dei risultati si rimanda alla relativa pubblicazione disponibile online (<https://www.iss.it/rapporti-covid-19>) sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità.

Lo studio ha portato alla luce tutta la complessità delle malattie rare: 6 persone su 10 hanno segnalato di avere più di un bisogno nel contesto emergenziale. D'altro canto, come era plausibile attendersi, la pandemia da COVID-19 ha determinato un significativo impatto sulle condizioni di benessere psicofisico e relazionale delle persone, anche in ragione delle misure di isolamento sociale introdotte per limitare il contagio. Questa situazione difficile per tutti, è stata ancor più problematica per le persone con malattia rara, per i loro familiari e i caregiver a causa della sospensione di molti servizi di cura, di assistenza e di riabilitazione, oltre che dei servizi scolastici, sociali e socio-sanitari.

L'analisi delle risposte ha evidenziato una percezione di aumentato rischio di contagio del target di riferimento, dovuta a fattori quali difficoltà di reperire dispositivi di protezione individuale e trasformazione di alcuni centri ospedalieri in cd. ospedali "COVID-19" dedicati. Infatti, poco più di 1 persona su 2 (percentuale esattamente sovrapponibile a quella dell'indagine europea) ha rinunciato a terapie ospedaliere, in più della metà dei casi su consiglio del medico di riferimento. Analogamente, poco meno di 1 persona su 2 (541 su 1174, 46%) ha segnalato dei problemi nella continuità assistenziale o terapeutica legati alla chiusura delle strutture di riferimento. Le criticità nel 37% dei casi sono riconducibili alla sospensione delle terapie (sanitarie e riabilitative) mentre nel 31% si riferiscono alla mancanza, carenza o discontinuità di assistenza. Poco meno di 1 persona su 5 (16%) ha anche evidenziato difficoltà in merito alla possibilità di usufruire della consegna a domicilio di farmaci e/o dispositivi medici. Con percentuali più basse, sono stati poi riferiti

altri problemi attinenti il sostegno socio-sanitario, come ad esempio la necessità di interventi di supporto e di sollievo, la riabilitazione domiciliare, il sostegno scolastico; infine, in termini più contenuti, è stata segnalata anche la necessità di un maggiore sostegno da parte del medico curante.

La situazione emergenziale ha in parte confermato la difficoltà dei cittadini ad individuare e riconoscere adeguati canali di informazione specialmente su argomenti relativi ad interventi promossi nel periodo pandemico da vari enti e istituzioni. Ne sono un esempio le iniziative regionali sulla sospensione delle terapie riabilitative senza perdita di diritto, la proroga dei piani terapeutici, i permessi e certificati lavorativi; ciò ha rischiato di penalizzare il grosso sforzo profuso dagli operatori del SSN/SSR per rispondere all'emergenza.

I bisogni più segnalati sono stati, come era plausibile attendersi, quelli attinenti alla richiesta di informazioni sulla possibile correlazione fra il COVID-19 e la propria patologia (n=487, 41,5%), seguiti dalla richiesta di informazioni relative all'ottenimento di permessi e certificati lavorativi (n=310, 26,4%) e dalla richiesta di supporto psicologico (n=250, 21,2%). I bisogni qui illustrati non esauriscono le effettive necessità emerse dall'indagine, che anzi sono numerose e anche molto specifiche, in quanto strettamente correlate alla particolare situazione e alla condizione di gravità della persona con malattia rara.

Alla luce dei risultati di questa indagine e delle segnalazioni pervenute tramite i servizi telefonici, ISS e UNIAMO hanno promosso una serie di iniziative di informazione e formazione. Fra queste si segnalano gli incontri scientifici online (webinar) settimanali su specifiche tematiche legate alle malattie rare (vd. box di approfondimento) diretti sia a professionisti della salute sia ad associazioni dei pazienti e cittadini, cui si aggiungono altri incontri virtuali tecnico-scientifici pensati per condividere conoscenze, esperienze e buone pratiche con tutti gli stakeholder interessati. L'ISS, attraverso il lavoro di 22 Gruppi di lavoro tematici su COVID-19 (incluso quello specifico sulle malattie rare) ha inoltre realizzato varie iniziative, fra cui una serie di pubblicazioni (Rapporti ISS COVID-19) dedicati ad alcune specifiche patologie e ai servizi assistenziali di telemedicina. Analogamente UNIAMO ha messo in campo **altre iniziative oltre quelle congiunte: oltre alla partecipazione ai webinar organizzati settimanal-**

mente dall'ISS, infatti, la Federazione ha preso parte al gruppo di lavoro ELSI / BBMRI per un consenso informato durante l'emergenza COVID-19, poi confluito in un Rapporto "COVID" dell'ISS; ha redatto una lettera al Governo, sottoscritta da più di 100 associazioni, per tenere alta l'attenzione sul rispetto dei diritti di tutti durante la pandemia (<https://www.uniamo.org/lettera-aperta-al-governo-2/>); ha realizzato un'azione congiunta con un gruppo di associazioni per presentare al Governo istanze relative

al Terzo Settore e, sempre insieme con altre associazioni (FAVO, FISH e AIL), ha elaborato una proposta di emendamenti a favore dei lavoratori con disabilità.

Approfondimento

COVID-19 e Malattie Rare - I meeting organizzati dal Gruppo di Lavoro "Malattie Rare - COVID-19" dell'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con UNIAMO.

21 aprile 2020 (ore 15.00 - 16.00) - COVID-19 e Malattie Rare: risultati preliminare dell'indagine ISS- UNIAMO

28 aprile 2020 (ore 15.00 - 16.00) - COVID-19 e Malattie Rare: anemie rare e enzimopenia G6PD (favismo)

5 maggio 2020 (ore 16.00 - 17.00) - COVID-19 e la Malattia di Kawasaki e sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale

12 maggio 2020 (ore 15.00 - 16.00) - COVID-19 e le Neuropatie disimmuni

19 maggio 2020 (ore 15.00 - 16.00) - COVID-19 e l'impegno delle Regioni

26 maggio 2020 (ore 15.00 - 16.00) - COVID-19 e Malattie rare del tessuto connettivo ERN RECONNET

9 giugno 2020 (ore 15.00 - 16.00) - COVID-19 e Malattie rare neurologiche e neuromuscolari ERN RNM e NMD

16 giugno 2020 (ore 15.00 - 16.30) - COVID-19 e Malattie rare metaboliche MetabERN

23 giugno 2020 (ore 15.00 - 16.30) - COVID-19 e Malattie rare dell'osso ERN BOND

30 giugno 2020 (ore 15.00 - 16.30) - Il ruolo delle Reti di Riferimento Europee (ERN) e dei Rappresentanti dei pazienti europei (ePAG)

7 luglio 2020 (ore 15.00 - 16.30) - COVID-19: L'impegno della Regione Abruzzo

14 luglio 2020 (ore 15.00 - 16.30) - COVID-19: Malattie rare e Telemedicina

3. Gli interventi promossi dalle istituzioni

Senza entrare nel merito della più generale gestione da parte delle istituzioni competenti dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, si riporta di seguito una prima analisi dei principali interventi che hanno in qualche maniera interessato più da vicino la comunità delle persone con malattia rara a cominciare dal livello governativo che con il Decreto "Cura Italia" (DL n. 18 del 17 marzo 2020) ha introdotto da subito alcune misure a tutela dei cittadini più fragili, soprattutto per quel che riguarda l'ambito lavorativo, con particolare riferimento all'estensione dei permessi lavorativi di cui alla Legge 104/1992.

Il Ministero della Salute, oltre a garantire una costante azione informativa, non solo attraverso il sito web del Ministero ma anche attraverso il portale tematico istituzionale www.malattierare.gov.it ha, fra le altre cose, predisposto il Decreto "COVID-19: Raccomandazioni per la gestione dei pazienti immunodepressi residenti nel nostro Paese in corso di emergenza da COVID-19".

Non si può, inoltre, non ricordare la comunicazione dell'11 marzo 2020 dell'AIFA avente ad oggetto "Misure transitorie relative alla proroga dei piani terapeutici AIFA in tema di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19" con la quale è stata disposta la proroga delle scadenze dei piani terapeutici che le Regioni/PPAA hanno poi recepito con propri specifici atti. Da segnalare, al riguardo, l'esperienza della Regione Veneto nella quale le proroghe sono state realizzate direttamente nel sistema informativo malattie rare, realizzando quindi una copertura esaustiva dei casi necessitati di proroga ed evitando spostamenti delle persone con malattia rara e/o dei loro familiari, essendo i piani rinnovati visualizzati in tempo reale dai servizi farmaceutici deputati all'erogazione dei trattamenti. La stessa AIFA ha attivato ulteriori iniziative, come la Determinazione AIFA n. 341/2020 "Raccomandazioni a carattere eccezionale per la somministrazione domiciliare dei farmaci per terapia enzimatica sostitutiva - ERT", sulla quale ritorneremo più avanti.

Ma è sicuramente sul territorio che le persone con malattia rara hanno dovuto sperimentarsi con una situazione completamente nuova rispetto al passato. Per questo motivo, in occasione della predisposizione di questa edizione del rapporto, UNIAMO ha inteso effettuare anche

un ulteriore approfondimento attraverso i Centri di coordinamento regionale per le malattie rare per verificare se e quali azioni siano state implementate a livello territoriale per dare riscontro ai bisogni delle persone con malattia rara, dei loro familiari e caregiver in precedenza evidenziati: al momento non sono ancora disponibili le informazioni relative a 2 regioni (Calabria e Marche).

Come è possibile vedere dalla tabella tutti i Sistemi Sanitari Regionali, oltre a garantire un servizio continuo attraverso le help line regionali per le malattie rare in alcuni casi potenziate in ragione dell'emergenza, si sono impegnati in diverse iniziative a supporto della comunità delle persone con malattia rara. In alcuni casi questo è avvenuto attraverso interventi specifici e organici per le malattie rare, come nel caso della Regione Abruzzo nella quale con l'Ordinanza del Presidente della Giunta Regionale del 20 aprile 2020 n. 41 "Misure urgenti regionali durante l'emergenza COVID-19 - percorso assistenziale dei pazienti con malattia rara" sono state fornite indicazioni tecnico - organizzative di gestione dell'assistenza a pazienti con malattia rara nella situazione emergenziale da COVID-19 che spaziano dallo screening neonatale esteso, ai piani terapeutici, dalle cure domiciliari alla telemedicina e alla somministrazione per infusione a domicilio di farmaci ad alto costo. Analogamente dicasi per la Regione Toscana nella quale con la Deliberazione della Giunta Regionale del 14 aprile 2020 n° 510 "Raccomandazioni per l'integrazione e aggiornamento in corso di emergenza da COVID-19 della gestione dei percorsi assistenziali per le malattie rare, la disabilità, i pazienti oncologici, il percorso nascita e il paziente pediatrico" all'Allegato A sono state fornite "Indicazioni per la gestione del paziente affetto da Malattia Rara in corso di epidemia da COVID-19". In altri casi, gli interventi relativi alle malattie rare sono stati definiti all'interno di un quadro unitario più generale di intervento come nel caso della PA di Bolzano (Deliberazione di Giunta Provinciale del 17.3.2020 n. 198 "Disciplina derogatoria in ambito sanitario causa emergenza Covid-19") e della Regione Liguria (Deliberazione del Commissario Straordinario di A.Li.Sa. n. 95 del 18.03.2020 "Azioni per la gestione dell'emergenza epidemica da COVID-19"). In molti altri casi, anche in funzione delle norme e dell'organizzazione pre-esistenti, si è intervenuti, anche con più provvedimenti nel tempo, in maniera puntuale disciplinando esclusivamente gli aspetti del percorso assistenziale della persona con malattia rara più direttamente toccati dall'emergenza sanitaria.

Gli interventi regionali hanno riguardato non solo la proroga delle scadenze per il rilascio del certificato di esenzione per patologia dei codici di esenzioni - intervento messo in atto da 16 Regioni/PPAA su 19 rispondenti - o la proroga della validità temporale dei piani terapeutici e delle prescrizioni di assistenza integrativa e di assistenza protesica,

a cui solo il Molise dichiara di non avere dato seguito con un proprio atto formale. Sono ad esempio ben 14 le Regioni/PA che hanno disciplinato la possibilità di differire le terapie erogate presso i centri di riabilitazione per persone con disabilità, su richiesta dell'interessato, del tutore o del legale rappresentante, con mantenimento del diritto alla prestazione: fanno eccezione Lazio, Molise, Sardegna, Sicilia e Umbria.

Sono poi ben 8 le Regioni che in occasione dell'emergenza COVID-19 hanno introdotto la **dematerializzazione della ricetta rossa** (ovvero la trasmissione telematica di ricetta elettronica alle farmacie): si tratta di Basilicata, Campania, Friuli V.G., Liguria, Puglia, Sicilia, Umbria, Valle d'Aosta che vanno ad aggiungersi alle 10 Regioni/PPAA che già disponevano di questo intervento (Abruzzo, Lazio, Molise, Piemonte, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Veneto) o che lo hanno modificato per l'occasione come nel caso di Emilia Romagna, Lombardia e Toscana. In 5 di queste Regioni (Piemonte, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Toscana, Veneto) era già prevista anche la possibilità di accedere in farmacia senza dover esibire la ricetta/il promemoria cartaceo della ricetta: questa opzione è stata modificata per l'occasione in altre 4 Regioni (Abruzzo, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lombardia) e introdotta ex novo in anche in altre 8 Regioni (Basilicata, Campania, Lazio, Liguria, Puglia, Sicilia, Umbria, Valle d'Aosta).

Altri interventi, molto meno diffusi prima dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, sono stati introdotti ex novo da molte Regioni/PPAA: ci riferiamo, in particolare, alle **prestazioni di controllo e follow up in modalità di telemedicina (televisita, teleconsulto, telesorveglianza)**, in precedenza disciplinate solo in 2 Regioni (Lazio e Veneto) che sono state introdotte da altre 13 Regioni/PPAA (Abruzzo, Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lombardia, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta). Nella PA di Bolzano, in Liguria e in Sicilia le soluzioni di telemedicina sono state adottate solo da alcuni dei centri di riferimento per le malattie rare. In particolare, la Regione Veneto con Deliberazione di Giunta Regionale n. 568/2020 ha riconosciuto agli enti del SSR la possibilità di erogare servizi sanitari con modalità di telemedicina, in coerenza con le Linee di indirizzo nazionali di cui all'Intesa del 20 febbraio 2014 (rep. atti n.16/CSR): le prestazioni sanitarie di cui al vigente Nomenclatore Tariffario Regionale della specialistica ambulatoriale erogate in modalità di telemedicina sono state identificate attraverso l'aggiunta alla descrizione delle prestazioni in uso dell'opzione "eseguibile in Telemedicina" con tariffa (e possibilità di esenzione) invariate. Analogamente la Regione Toscana con Deliberazione di Giunta Regionale n. 464/2020 ha definito degli indirizzi operativi relativi all'Accordo Conferenza Stato Regioni sopra richiamato sulla telemedicina fornendo alle Aziende Sanitarie indicazioni omogenee e condivise in merito alle modalità attuative e gestionali per la effettuazione delle attività di tele-visita e di teleconsulto (Allegato A), al fine di consentire una

applicazione uniforme su tutto il territorio regionale delle azioni di prescrizione, accesso, erogazione, registrazione e individuazione della compartecipazione alla spesa relativamente alle prestazioni individuate di telemedicina individuate. Con lo stesso provvedimento sono state approvate le prestazioni integrative al Catalogo unico regionale delle prestazioni ambulatoriali (Allegato B) ed è stato anche stabilito che le prestazioni di tele-visita non siano soggette a compartecipazione alla spesa per tutta la durata dell'emergenza COVID-19. Lo stesso dicasi, ad esempio, anche per la Regione Abruzzo (con la già citata Ordinanza del Presidente della Giunta Regionale del 20 aprile 2020 n. 41) e per la Regione Friuli Venezia Giulia (Documento del 8 aprile 2020 dell'Azienda Regionale di Coordinamento per la Salute) nelle quali sono state disciplinate le prestazioni di "televisita" da erogare come "visite di controllo nell'ambito della specialistica ambulatoriale e in quanto tali soggette alle condizioni e tariffe previste dal nomenclatore tariffario regionale in vigore". In particolare, in Friuli Venezia Giulia le prestazioni di "televisita" sono state identificate a livello di catalogo prescrittore della specialistica ambulatoriale con l'aggiunta del suffisso "televisita". Da segnalare anche come in Regione Lazio sia attiva già dal 2019 la piattaforma unica di telemedicina "TELEADVICE" (Telemed e Advice), che permette il teleconsulto e la condivisione di immagini diagnostiche e di analisi di laboratorio tra i Pronto Soccorso regionali, per il trattamento di pazienti ad elevata criticità nell'ambito delle reti ospedaliere (emergenza-urgenza territoriale, cardiologica e cardiocirurgica, neonatologia, ictus e trauma, malattie infettive). Nel corso dell'emergenza sanitaria, è stato più volte raccomandato, a tutte le strutture che dispongono di questa piattaforma telematica, il ricorso per teleconsulti specialistici.

Analogo discorso, vale per la **consegna a domicilio** di farmaci, materiale di medicazione o materiale d'uso per la gestione delle patologie rare, alimenti proteici o altri alimenti speciali, dispositivi monouso soggetti ad autorizzazione mensile, che prima della pandemia erano disciplinati solo in due Regioni (Basilicata e Lombardia) e sono state successivamente oggetto di intervento in altre 13 Regioni (Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria - in collaborazione con Protezione civile, comuni, associazioni di volontariato -, Piemonte, P.A. Trento, Puglia, Sicilia, Toscana Valle d'Aosta, Veneto - in collaborazione con la Croce Rossa Italiana).

Da ultimo, una riflessione sulle **terapie infusionali domiciliari ad alto costo** (es. terapia enzimatica sostitutiva di cui alla Determinazione AIFA sopra ricordata) che, prima dell'epidemia da COVID-19, erano già previste in 11 Regioni che li hanno mantenuti inalterati (Basilicata, Lazio, Piemonte, Sardegna, Valle d'Aosta) o leggermente modificati (Campania, Emilia Romagna, Lombardia, Sicilia, Toscana, Veneto) e che sono state successivamente introdotte anche in altre 6 Regioni/PPAA (Abruzzo, Friuli V.G., Liguria, P.A. Trento, Puglia, Umbria), sempre con criteri selettivi rispetto ai soggetti eleggibili.

Agli interventi indicati in tabella vanno poi aggiunti ulteriori azioni promosse dalle Regioni/PPAA a tutela della comunità delle PcMR: basti qui citare, ad esempio, la nota della Regione Puglia "Misure di tutela alla ADI per bambini e persone MR in Regione Puglia" con la finalità di garantire la permanenza a domicilio dei pazienti altamente fragili ed a maggior rischio di complicanze da COVID-19 oppure le attività telematiche di assistenza all'autocura promosse da Regione Piemonte per alcune specifiche patologie (ad esempio i linfedemi primari).

Pur nella parzialità di queste prime informazioni, che andrebbero anche arricchite di ulteriori dettagli con riferimento da un lato alla specificità dei singoli provvedimenti adottati a livello di Regione/PPAA e dall'altro all'utenza raggiunta attraverso gli interventi in questione, da una lettura comparata delle azioni messe in atto, in un quadro di generale attivazione da parte dei vari SSR, traspare qualche maggiore profilo di criticità in alcuni territori.

Intervento	Intervento già previsto prima dell'emergenza COVID-19	Intervento già previsto prima dell'emergenza COVID-19 e modificato a causa dell'emergenza	Intervento introdotto in occasione dell'emergenza COVID-19	Intervento NON presente
a) Dematerializzazione della ricetta rossa (trasmissione telematica di ricetta elettronica alle farmacie)	(7; 36,8%) Abruzzo, Lazio, Molise, Piemonte, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Veneto	(3; 15,8%) Emilia Romagna, Lombardia, Toscana	(8; 42,1%) Basilicata, Campania, Friuli V.G., Liguria, Puglia, Sicilia, Umbria, Valle d'Aosta	(1; 5,3%) Sardegna
b) Possibilità di accedere in farmacia senza dover esibire la ricetta/il promemoria cartaceo della ricetta	(4; 21,1%) Piemonte, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Veneto	(5; 26,3%) Abruzzo, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lombardia, Toscana	(8; 42,1%) Basilicata, Campania, Lazio, Liguria, Puglia, Sicilia, Umbria, Valle d'Aosta	(2; 10,5%) Molise, Sardegna
c) Facoltà di differimento delle terapie erogate presso i centri di riabilitazione per persone con disabilità, su richiesta dell'interessato, del tutore o del legale rappresentante, con mantenimento del diritto alla prestazione			(14; 73,7%) Abruzzo, Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Liguria, Lombardia, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto	(5; 26,3%) Lazio, Molise, Sardegna, Sicilia, Umbria
d) Prestazioni di controllo e follow up in modalità di telemedicina (televisita, teleconsulto, telesorveglianza)	(1; 5,3%) Lazio	(1; 5,3%) Veneto	(13; 68,4%) Abruzzo, Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lombardia, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta	(4; 21,1%) Liguria, Molise, PA Bolzano, Sicilia ¹
e) Consegna a domicilio di farmaci, materiale di medicazione o materiale d'uso per la gestione delle patologie rare, alimenti proteici o altri alimenti speciali, dispositivi monouso soggetti ad autorizzazione mensile, etc. ²	(1; 5,3%) Basilicata	(1; 5,3%) Lombardia	(13; 68,4%) Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Piemonte, P.A. Trento, Puglia, Sicilia, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto	(4; 21,1%) Molise, P.A. Bolzano, Sardegna, Umbria
f) Terapie infusionali domiciliari ad alto costo (es. terapia enzimatica sostitutiva)	(5; 27,8%) Basilicata, Lazio, Piemonte, Sardegna, Valle d'Aosta	(5; 27,8%) Campania, Emilia Romagna, Sicilia, Toscana, Veneto	(6; 33,3%) Abruzzo, Friuli V.G., Liguria, P.A. Trento, Puglia, Umbria	(2; 11,1%) Molise, P.A. Bolzano

Note

E. L'impatto del COVID-19 sulle persone con malattia rara

1. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/archivioNormativaNuovoCoronavirus.jsp>

2. Le Regioni Molise e Puglia non dichiarano di aver adottato un provvedimento di questo tipo mentre la Sardegna, pur non essendo intervenuta dal punto di vista normativo, dichiara di aver risolto le richieste di esenzione per via telematica.

3. Protocollo con Croce Rossa Italiana - Comitato Regionale del Friuli Venezia Giulia

4. Regione Veneto, con la DGR n.425/2020 del 7.04.2020, ha approvato uno schema di convenzione con l'Associazione della Croce Rossa italiana - Comitato regionale del Veneto per la collaborazione nell'attività di consegna a domicilio di farmaci e dispositivi medici erogati attraverso i servizi ospedalieri e territoriali.

5. Si sono implementate le schede di monitoraggio ed il percorso informatizzato per la gestione della richiesta di somministrazione a domicilio ed il monitoraggio anche per i farmaci compresi nella Determinazione AIFA e che prima non erano somministrabili a domicilio per limitazioni in scheda tecnica.

6. Con attivazione nel SIMaRRP (Sistema Informativo Malattie Rare Regione Puglia) della funzione di sorveglianza per la somministrazione dei farmaci a domicilio.

F. Conclusioni



Annalisa Scopinaro

Annalisa Scopinaro

Presidente UNIAMO F.I.M.R.

L'anno 2019 si è concluso con alcuni segnali di positività e ha evidenziato alcune criticità che necessitano di un'attenzione speciale per poter essere avviate a risoluzione.

La notizia di un disegno di legge unificato, dopo la presentazione di alcune proposte singole da parte di più forze politiche, ha suscitato diverse speranze nella comunità delle persone con malattia rara. La più recente notizia della mancata calendarizzazione nei lavori del Parlamento non può che lasciarci, ancora una volta, amareggiati dalla poca attenzione prestata a questo argomento che, ricordiamocelo, interessa almeno due milioni di persone e le loro famiglie (stima in base alla prevalenza di 3,5-5,9 PcMR ogni 100 abitanti)¹.

L'implementazione dei sistemi regionali di screening neonatale esteso (SNE) è proseguita regolarmente, efficacemente supportata dal lavoro del Centro di coordinamento sugli screening neonatali, nel quale anche Uniamo ha un suo rappresentante. A dicembre 2019, con la sottoscrizione dell'accordo fra la Regione Calabria e la Regione Campania, si è completato il quadro delle regioni che hanno attivato il percorso SNE. Attendiamo la piena operatività di tutte le fasi del processo per poter dichiarare finalmente conclusa questa fase.

La rete sulle malattie rare è stata inoltre potenziata con l'inserimento nelle reti europee di riferimento (ERN) di circa 180 centri italiani; molti altri hanno presentato domanda per l'accreditamento con la call di novembre 2019, ancora in attesa della definitiva valutazione al momento in cui scriviamo.

Abbiamo chiesto alla DG Sanità alcuni dati di monitoraggio delle reti sulla base del modello di valutazione condiviso: ad oggi non sono disponibili perché ancora in corso di validazione. Auspichiamo al riguardo di poter darne conto nella prossima edizione del Rapporto.

Grazie alla costituzione di ePAG Italia (Bucarest maggio 2019), sigla che raggruppa i rappresentanti dei pazienti nominati a livello europeo come supporto alle reti ERN

e coordinati per la maggior parte da Eurordis, e ad una specifica survey, abbiamo qualche dato sulla distribuzione dei ruoli nella rete dei rappresentanti italiani. Uniamo, che ha fortemente sostenuto la creazione del gruppo, ne fa parte integrante con un proprio rappresentante.

Oltre la distribuzione dei ruoli, non ci sono ancora dati sul reale impatto dei rappresentanti dei pazienti sulle reti ERN: è in corso di sviluppo un modello di valutazione che ci permetterà nelle prossime edizioni di introdurre anche questo dato nel rapporto.

Le differenze regionali, in alcuni casi marginali ma in altri casi abbastanza spiccate, si acquisiscono quando prendiamo in considerazione l'accessibilità al farmaco. I risultati sui dati che ci sono pervenuti confermano il persistere di una forte disomogeneità territoriale nell'accesso alle cure. In alcuni casi, meglio specificati nel rapporto, il ritardo più che nell'approvazione nel prontuario riguardano l'individuazione dei centri utilizzatori (si arriva anche, in casi limite, a due anni di ritardo). Inoltre i tempi di individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione presentano una variabilità molto elevata: si va da meno di un mese fino a oltre 10 mesi, con un campo di variazione superiore ai 9 mesi.

Il percorso per il paziente che dovrebbe utilizzare, in maniera omogenea sul territorio nazionale, i farmaci approvati da AIFA è quindi, in alcuni casi, subordinato ad una serie di delibere regionali, acuendo le differenze territoriali e creando una situazione di evidente disparità.

A livello internazionale, è del 23 settembre la notizia dell'adozione da parte degli Stati Membri dell'Unione Europea della Dichiarazione politica sull'UHC (Universal Health Coverage), che include un impegno a intensificare gli sforzi a favore della causa delle malattie rare. Si tratta della prima volta che queste patologie compaiono in una Dichiarazione adottata da tutti i 193 Stati membri dell'ONU.

Dobbiamo rilevare con piacere che, grazie alla distanza sociale imposta dalla pandemia, molte strutture si sono attrezzate per attivare teleassistenza e telemedicina a favore dei propri pazienti. Alcuni referenti clinici hanno telefonato personalmente ai pazienti in follow-up per assicurarsi del loro stato di salute e raccogliere eventuali istanze: non possiamo che ringraziare i tanti professionisti che hanno cercato, anche in scarsità di risorse o sistemi di protezione, di rimanere accanto ai pazienti e assicurarsi del loro stato di salute. A livello più strutturato, diverse Regioni hanno emanato delibere di riconoscimento delle attività di teleassistenza (es. Regione Toscana, Veneto, Abruzzo, Friuli Venezia Giulia, ...) introducendo per la prima volta un sistema di tariffazione. Inoltre, nel documento pubblicato dall'ISS sulla telemedicina², grazie alla collaborazione con il GDL Covid-19 e Malattie Rare, sono state introdotte specificità relative alle malattie rare non previste in sede di prima stesura.

Ci auguriamo che questo inizio di percorso continui il suo iter, coinvolgendo tutto il territorio italiano con i dovuti atti amministrativi.

L'anno scorso ci eravamo lasciati sul "decalogo" del documento programmatico legato all'"*Accesso all'assistenza centrata sulla globalità delle persone per non lasciare indietro nessuno*".

A distanza di un anno dobbiamo rilevare che se alcuni di quei punti fossero stati sviluppati come richiesto, non avremmo dovuto affrontare quello che abbiamo rilevato nel questionario sviluppato in collaborazione con il Centro Nazionale delle Malattie Rare dell'Istituto superiore di sanità, i cui risultati sono diventati il Rapporto 39 ISS- COVID-19³, tradotto anche in inglese. Dalle analisi è emerso che almeno il 46% delle persone che hanno risposto al questionario hanno sperimentato problemi con la continuità assistenziale e terapeutica, anche per la chiusura delle strutture ambulatoriali: sospensione di terapie (sanitarie e riabilitative), mancanza di assistenza (non sufficiente o discontinua, psicologica, sospensio-

o alle patologie già esistenti, oltre che a scarsa informazione anche sulle delibere che le singole regioni, via via, emanavano per supportare le varie esigenze (proroghe dei piani terapeutici o delle terapie riabilitative senza perdita di diritto, per esempio).

Un sistema strutturato di teleassistenza e telemedicina; un approccio più deciso a favore delle terapie domiciliari; un maggior coinvolgimento della medicina territoriale nel PAI (piano di assistenza Individualizzato) in collegamento con il centro di competenza (regionale o extra-regionale) avrebbero creato un sistema che, anche di fronte ad una pandemia, poteva sicuramente alleviare alcune delle difficoltà che si sono invece riscontrate.

Inoltre abbiamo rilevato come anche nei provvedimenti legislativi di questo periodo, purtroppo, permanga una scarsa se non nulla attenzione alle persone con disabilità in genere.

Nel corso della pandemia siamo intervenuti per eliminare discriminazioni nell'accesso ad alcuni contributi previsti (i 600 euro che vedevano esclusi i titolari di pensione di invalidità). Abbiamo sottolineato come l'applicazione dell'art 26 del decreto "Cura Italia", che prevedeva la possibilità di esonero dal lavoro per particolari categorie di soggetti fragili, sia stata difficile se non impossibile in molti casi per mancanza di chiarezza nella formulazione del testo e nell'attribuzione di responsabilità: siamo intervenuti con emendamenti specifici, per chiarire il percorso, sia per il "Cura Italia" che per il successivo Decreto Rilancio.

Abbiamo dovuto prendere atto con amarezza come siano stati previsti incentivi per l'acquisto di monopattini ma nessun supporto ai tanti care-givers che hanno retto completamente da soli il peso dell'assistenza al proprio congiunto nel periodo di lockdown, senza aiuti di assistenza domiciliare o interventi di sollievo da centri diurni o abilitativi/riabilitativi. Persone che sono ancora in attesa della piena applicazione della legge che li riguarda.

Ci attendono molte sfide, nei prossimi mesi ed anni. Ci sono terapie avanzate e innovative che bussano alla nostra porta e promettono qualità di vita infinitamente migliori (e a volte proprio "la vita") di quelle inimmaginabili fino a poco tempo fa: il nostro desiderio sarebbe poterle vedere approvate e disponibili in tempi brevi in maniera omogenea in tutto il territorio (italiano, ma anche estero). Ci sono tecnologie e in sviluppo, sia per quello che riguarda gli ausili che le protesi, che consentono il superamento, almeno parziale, di molte diverse abilità o consentono di gestire al meglio la propria "diversa" quotidianità. Lo sviluppo di tecniche omiche consente e consentirà, se implementato nel nostro sistema sanitario, diagnosi in tempi brevissimi; l'ampliamento dello SNE salverà vite umane. L'uso dell'Intelligenza Artificiale consentirà di superare quelle che erano considerate barriere.

La possibilità di rinvigorire il nostro sistema sanitario nazionale con nuovi finanziamenti deve rappresentare un'occasione da non perdere per dare un vero impulso ad una razionalizzazione dell'organizzazione e ad un miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza dei processi. Serve una più pronta capacità di approvare in tempi brevi le leggi necessarie a tutto il settore e quanto di corollario. Serve trovare la giusta via di collaborazione fra pubblico e privato che sappia conciliare gli interessi collettivi di comunità con il profitto individuale.

Le revisioni dell'elenco delle malattie rare, del nomenclatore degli ausili, dei LEA, dovrebbero diventare routine e non eccezionalità.

Allo stesso tempo va strutturata una forma di vera integrazione fra i comparti sanità e sociale: gli interventi sulla persona non possono essere più pensati per silos ma guardati dal punto di vista dell'integrità di colei o colui che ne è soggetto e parte attiva. Devono essere coinvolti tutti nel progetto di vita tutti i soggetti che possono concorrere al ben-essere di ciascun individuo, come parti fondamentali per dare alle persone con malattia rara o diverse abilità il diritto alla piena cittadinanza.

Permettetemi di spendere una parola speciale per tutte le persone che, nell'ambito di una malattia rara ma non solo, hanno una disabilità cognitiva. Per loro non ci sono farmaci o terapie avanzate o innovative. E non si può parlare di "cura" (pensando a futuribili terapie geniche di innesto o sostituzione o "rabbocco") senza pensare che sarebbe un renderli diversi da quello che sono e negare quindi, in qualche modo, il loro valore assoluto di persona, qui e adesso.

Per loro sono si parla di cura quindi, ma di abilitazione e riabilitazione che possano sviluppare appieno le loro capacità, seguendo le inclinazioni personali e valorizzando i punti di forza. Una società civile e democratica deve saper trovare gli spazi e le aperture per dare pari dignità a tutti i cittadini, uguali davanti alla legge "senza distinzioni di sesso, razza, lingua, religione, opinioni politiche, **condizioni personali o sociali**".

La nostra Repubblica "richiede l'adempimento dei doveri inderogabili di **solidarietà** politica, economica e **sociale**": non dovremmo mai dimenticarcelo.

Parlare di malattie rare significa quindi anche parlare del complesso sistema di supporti socio-sanitari e assistenziali, che assicurino la piena uguaglianza e pari opportunità per tutti, senza differenze territoriali, con uniformità di procedure e riconoscimenti.

Nessuno deve essere lasciato indietro.

Note

F. Conclusioni

1. [Wakap S. N., Lambert D. M., Olry A., Rodwell C., Gueydan C., "Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database", European Journal of Human Genetics, 16 September 2019](#)

2. Rapporto ISS COVID-19, n. 12/2020.

3. (Censimento dei bisogni (23 marzo - 5 aprile 2020) delle persone con malattie rare in corso di pandemia da SARS-CoV-2).

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"*

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., *"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.

Ambrosetti, *"The European House"*, Meridiano Sanità 2019.

Camera dei Deputati, Commissione XII affari sociali, Documento conclusivo dell'indagine conoscitiva sulle malattie rare, 2015

Camera dei Deputati, *"Le misure a sostegno della famiglia e i fondi per le politiche sociali"*, 16 giugno 2020

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

ERN Continuous Monitoring Working Group of the ERN Coordinators Group & the Board of Member States, *“Set of ERN core indicators (18) Version V.7”*, Brussels September 2019

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

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”*, ottobre 2012

EUCERD, *“Raccomandazioni sui criteri di qualità per i centri di competenza per le malattie rare nei Paesi Membri”*, 24 ottobre 2011

EUCERD, *“Raccomandazioni sulle reti europee di riferimento per le malattie rare”*, 31 gennaio 2013

EUCERD, *“Recommendations on Rare Disease Patient Registration and Data Collection”*, 5 June 2013

EURORDIS (a cura di) Documento programmatico *“Accesso all’assistenza centrata sulla globalità della persona per non lasciare indietro nessuno”*, Maggio 2019

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 Commission, *“Member State data on cross-border healthcare following Directive 2011/24/EU”* Year 2015

European Commission, *“Member State data on cross-border patient healthcare following Directive*

2011/24/EU” Year 2016

European Commission, *“Member State data on cross-border patient healthcare following Directive 2011/24/EU”* Year 2017

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

Gabrielli F, Bertinato L, De Filippis G, Bonomini M, Cipolla M. *“Indicazioni ad interim per servizi assistenziali di telemedicina durante l’emergenza sanitaria COVID-19”*. Versione del 13 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 12/2020).

Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19 *“Indicazioni ad interim su acqua e servizi igienici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2”* Versione del 7 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 10/2020).

Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19, *“Indicazioni ad interim per una appropriata gestione dell’iposurrenalismo in età pediatrica nell’attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2.”* Versione del 10 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 24/2020)

Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19 e Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19, *“Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 1: normativa e tipologie.”* Versione del 18 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 28/2020)

Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19 *“Censimento dei bisogni (23 marzo - 5 aprile 2020) delle persone con malattie rare in corso di pandemia da SARS-CoV-2”*. Versione del 30 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. Rapporto ISS COVID-19, n. 39/2020

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)

ISS, *“Notiziario ISS, Volume 30 n.3”*, Marzo 2017

ISTAT *“L’inclusione scolastica degli alunni con disabilità. Anno Scolastico 2018-2019”*, 6 febbraio 2020

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)

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 della Salute - *“Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016”*, 16 ottobre 2014

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

Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali – Osservatorio nazionale sulla condizione delle persone con disabilità, "Il programma di azione biennale per la promozione dei diritti e l'integrazione delle persone con disabilità in attuazione della legislazione nazionale e internazionale ai sensi dell'art. 3, co. 5, della legge 3 marzo 2009, n. 18." Roma 18 ottobre 2016

OCSE, "Luxembourg declaration and resolutions adopted by the OCSE Parliamentary Assembly at the twenty-eighth annual session", Luxembourg, 4-8 July 2019

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 OSSFOR – Impatto e Governance delle malattie rare e dei farmaci orfani", Novembre 2017

Osservatorio Farmaci Orfani, "III Rapporto Annuale OSSFOR – La presa in carico dei pazienti con MR: l'impatto dei nuovi LEA e l'accorpamento delle ASL", Novembre 2019.

Osservatorio Malattie Rare, *Malattie rare. Guida alle nuove esenzioni. L'aggiornamento dei LEA e l'entrata in vigore del DPCM 12 gennaio 2017*, 2017

Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali, *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015*, Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016

Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali, *"L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018"*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019

Osservatorio Farmaci Orfani OSSFOR "Proposte di strutturazione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali delle malattie rare", Novembre 2019

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

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 diseguaglianze 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, "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, "Help Line per le Malattie Rare. Una guida operativa", 2019

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, "MonitoRare. Quinto rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia", 2019

UNIAMO F.I.M.R. Onlus, "Guida al supporto psicologico e informativo per l'orientamento nella rete delle malattie rare", 2017

Wakap S. N, Lambert D. M., Olry A., Rodwell C, Gueydan C., "Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database", European Journal of Human Genetics, 16 September 2019

Associazioni Affiliate

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 per Crescere
 Ass. Emofilici del Lazio
 AFADOC Ass. Famiglie di Soggetti con Deficit dell'Ornone della Crescita ed Altre Patologie
 AFSW Ass. Famiglie Sindrome di Williams
 AIALD Ass. It. Adrenoleucodistrofia
 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. Linfoistocitosi Emofagocitica HLH
 AILIP Ass. It. Lipodistrofie
 AILU Ass. It. Leucodistrofie Unite e Malattie Rare
 AIMA CHILD Ass. It. Malformazione di Chiari
 AIMAKU Ass. It. Malati di Alcaptonuria
 AIMAR Ass. It. per le Malformazioni Anorettali
 AIMEN 1 E 2 Ass. It. per gli Studi e le Ricerche sulle Neoplasie Endocrine Multiple di tipo 1 e 2
 AIMNR PUGLIA Ass. It. Malattie Neurologiche Rare Puglia
 AIMW Ass. It. Mowat Wilson
 AINP Ass. It. Niemann Pick
 AINPU Ass. It. Neuropatia del Pudendo
 AIP Ass. Immunodeficienze Primitive
 AIPASIM Ass. It. Pazienti con Sindrome Mielodisplastica
 AIPi Ass. Ipertensione Polmonare Italiana
 AIPIT Ass. It. Porpora Immune Trombocitopenica
 AISAC Ass. per l'informazione e lo studio dell'Acondroplasia
 AISED Ass. It. Sindrome di Ehlers Danlos
 AISMAC Ass. It. Siringomielia e Arnold Chiari
 AISME Ass. It. Studio Malformazioni ed Epilessia
 AISMME Ass. It. Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie
 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
 AIXP Ass. It. Xeroderma Pigmentoso
 ALFA 1 AT Ass. Nazionale Alfa 1 At
 Ass. ALTRO DOMANI

AMA FUORI DAL BUIO Ama Fuori dal Buio Ass. Malati Autoimmuni
 AMAF Ass. Malattie Autoimmuni del Fegato Monza
 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"
 AMMEC Ass. Malattie Metaboliche Congenite
 AMORHI Ass. It. Morbo di Hirschsprung
 AMOUR Ass. Malati Orfani Uniti nel Rispetto
 AMRI Ass. per le Mal. Reum. Infantili
 ANACC Ass. Naz. Angioma Caverno Cerebrale
 ANAT Ass. Nazionale Atassia Telangectasia "Davide De Marini"
 ANDP Un Filo Per La Vita Ass. Nutrizione Artificiale Domiciliare Insufficienza Intestinale Cronica Benigna
 ANF Ass. Neuro Fibromatosi
 ANGELI DI NOONAN Ass. It. Sindrome di Noonan
 APMMC Ass. Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 APWI Associazione Persone Williams Italia
 ARCOIRIS Ass. Arcoiris Diamo Colore alla Speranza
 ARIS Ass. Retinopatici ed Ipovedenti Siciliani
 ASAMSI Ass. per lo Studio delle Atrofie Muscolari Spinali Infantili
 ASM 17 Ass. Smith Magenis Italia
 ASMARA Ass. Malattia Rara Sclerodermia e altre Malattie Rare "Elisabetta Giuffrè"
 ASROO Ass. Scientifica Retinoblastoma ed Oncologia Oculare
 ASSAI Ass. Sindrome di Alström
 ASSI GULLIVER
 ASSIEME Ass. per il Sostegno e l'Integrazione degli Emofilici 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 Ass. It. dei Pazienti di Polineuropatia Cronica Infiammatoria Demielinizzante
 COL6 Ass. Collagene VI Italia
 COSTELLO CFC Ass. It. Sindrome di Costello e Cardiofaciocardica
 DBA Italia Gruppo di Sostegno DBA
 DEBRA Italia
 Ass. DIVERSAMENTE GENITORI
 DORITA Ass. Donare Ricevere Tanto
 ESEO Italia Ass. It. Famiglie Contro l'esofagite Eosinofila
 FED. PWS Fed. It. delle Associazioni per l'aiuto ai Soggetti con Sindrome di Prader Willi e alle loro Famiglie
 FEDEMO Fed. delle Associazioni Emofilici
 Ass. I FIORI DI VERNAL
 FIRI Fed. It. Retina e Ipovisione
 FITHAD Fond. It. Leonardo Giambone per la Guarigione dalla Talassemia e Drepanocitosi
 FOP ITALIA Ass. It. Fibrodisplasia Ossificante Progressiva
 GOCCE DI VITA Ass. per la Talassemia
 HHT Ass. It. Teleangectasia Emorragica Ereditaria
 HHT Onilde Carini Ass. Fond. It. per la Teleangectasia Emorragica Ereditaria o Sindrome di Rendu Osler Weber
 Ass. I COLORI DEL VENTO
 IAGSA International Aicardi Goutières Syndrome Association
 Ass. IL VIAGGIO DI CARMINE
 ILA Ass. It. Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili
 IPASSI Incontinentia Pigmenti Associazione Italiana
 IRIS Ass. Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche
 KOOL KIDS ITALIA Kool Kids Kansl 1 Italia

Ass. LINFA Lottiamo Insieme contro la Neurofibromatosi
 LIRH Fond. Lega Italiana Ricerca Huntington e Malattie Correlate
 LIRH Toscana Lega Italiana Ricerca Huntington e Malattie Correlate
 LNF2 Lega Per La Neurofibromatosi 2
 Ass. LYME Italia e Coinfezioni
 MIA Miotonici in Associazione
 MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali
 NAEVUS Ass. It. Nevo Congenito Gigante
 NON SOLO 15 Ass. Sindrome Dup15q
 Ass. OLTRE LE MURA
 P63 EEC Syndrome International Association
 PANDAS Italia Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder
 PWS Ass. per l'aiuto a Persone con Sindrome di Prader Willi e Famiglie Emilia Romagna
 PIU' UNICI CHE RARI Ass. It. Sindrome di Alexander
 PKS KIDS Italia Ass. It. Sindrome di Pallister Killian
 PRADER WILLI Puglia Ass. "Francesco Pio" per l'aiuto ai Soggetti con Sindrome di Prader Willi ed alle loro Famiglie Sezione Puglia
 PROGETTO GRAZIA Ass. It. per la Ricerca sulla Leucodistrofia di Krabbe
 PTEN Italia Ass. It. per la Lotta alle PHTS
 Ass. RARI MA SPECIALI Malattia di Kawasaki
 RESPIRANDO Ass. Famiglie Bambini medicalmente complessi
 RMR Ass. Rete Malattie Rare
 SINDROME DI NOONAN Ass. Naz. Sindrome di Noonan e Rasopatie
 SPRINT Ass. Sostegno Prevenzione Ricerca Intervento
 SYNGAP1 Italia Ass. Famiglie Syngap1
 Ass. TARLOV Italia
 Ass. THE COSMIC TREE
 UNIPHELAN Sindrome di Phelan McDermid
 UNITI Unione It. Ittiosi
 VITE DA COLORARE Ass. Jonica Malattie Rare e Neurologiche Gravi
 VIVA ALE Fond. Alessandra Bisceglia
 VOA VOA Ass. Amici di Sofia
 X FRAGILE Ass. It. Sindrome X Fragile
 XLPDR International Association

Ringraziamenti

Documento elaborato da Sinodé
per UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare APS Onlus

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

BBMRI - Biobanking and Biomolecular Resources Research
Infrastructure

Centro Nazionale Malattie Rare - Istituto Superiore di Sanità

Centri di Coordinamento Regionale/Interregionali
per le Malattie Rare

EURORDIS - Rare Disease Europe

Fondazione Telethon

ePag Italia

INPS - Istituto Nazionale Previdenza Sociale

Ministero dell'Istruzione

Ministero della Salute
Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali

Orphanet Italia

Presidenza del Consiglio dei Ministri

SIFO – Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi
Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

SIMMESN - Società Italiana per lo Studio
delle Malattie Metaboliche Ereditarie
e lo Screening Neonatale

Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

Elenco acronimi utilizzati

Agenas	Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
AIC	Autorizzazione all'immissione in commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AO	Azienda Ospedaliera
ASL	Azienda Sanitaria Locale
ATIMP	Advanced Therapy Investigational Medicinal Products
BBMRI	Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure
CAB	Community Advisory Board
CARD	Confederazione Associazioni Regionali di Distretto
CAT	Comitato Terapie Avanzate
CCM	Centro nazionale per il Controllo delle Malattie
CCMR	Centro di coordinamento regionale per le malattie rare
CdC	Centro di competenza
CEF	Consiglio delle Federazioni Europee
CEQ	Controllo Esterno di Qualità
CEGRD	Commission Expert Group on Rare Diseases
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use
CIPE	Comitato interministeriale per la programmazione economica
CoE	Center of expertise
CNMR	Centro Nazionale Malattie Rare
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CPMS	Clinical Patient Management System
CREA	Consorzio per la Ricerca Economica Applicata
CRISP	Centro di Ricerca Interuniversitario per i Servizi di Pubblica Utilità
CSR	Conferenza Stato -Regioni e Province Autonome
CSS	Consiglio Superiore di Sanità
CU	Conferenza Unificata Stato -Regioni e Province Autonome, Enti Locali
DDD	Defined Daily Dose
DM	Decreto Ministeriale
DPCM	Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri
EBB	EuroBioBank Network
ECM	Educazione Continua in Medicina
ECRD	European Conference on Rare Disease
ECRIN	European Clinical Research Infrastructure Network
EJP	European Joint Programme
ELSI	Ethical Legal Societal Issues
EMA	European Medicines Agency
ENRDHL	European Network of Rare Diseases Help Lines
ERN	European Reference Network
ERN CMQS	ERN Continuous Monitoring and Quality Improvement System
ePAG	European Patient Advocacy Group
EUCERD	European Union Committee of Experts on Rare Diseases
EUPATI	European Patients Academy on Therapeutic Innovation
EUROPLAN	European Project for Rare Disease Plans Development
EURORDIS	European Rare Diseases Organisation

EXP	Screening esteso alle malattie metaboliche ereditaria
FAD	Formazione a distanza
FAVO	Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia
FIMMG	Federazione Italiana Medici di Medicina Generale
FIMP	Federazione Italiana Medici di Medicina Pediatri
FIMR	Federazione Italiana Malattie Rare
FSN	Fondo Sanitario Nazionale
FNNA	Fondo Nazionale per le Non Autosufficienze
FNPS	Fondo Nazionale per le Politiche Sociali
GDPR	General Data Protection Regulation
HCP	Health Care Provider
HPA	Iperfenilalaninemia
HTA	Health Technology Assessment
JA	Joint Action
IMI	Innovative Medicines Initiative
INPS	Istituto Nazionale Previdenza Sociale
ISS	Istituto Superiore di Sanità
IRCCS	Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
IRDiRC	International Rare Diseases Research Consortium
LEA	Livelli Essenziali di Assistenza
LIS	Lingua Italiana dei Segni
MAE	Ministero degli Affari Esteri
MEC	Malattie Emorragiche Congenite
MEF	Ministero dell'Economia e delle Finanze
MIUR	Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca
MLPS	Ministero del lavoro e delle politiche sociali
MMG	Medico di Medicina Generale
MOCA	Mechanism of Coordinated Access to Orphan Drugs
MR	Malattie Rare
MRND	Malattie rare non diagnosticate
NGS	Next Generation Sequencing
NIH	National Institute of Health
NORD	National Organization for Rare Disorders
OMaR	Osservatorio Malattie Rare
OMP	Orphan Medicinal Product
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
ONG	Organizzazioni Non Governative
ONU	Organizzazione Nazioni Unite
OPBG	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
OSSC	Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica
OSSFOR	Osservatorio Farmaci Orfani
PAI	Piano Assistenziale Personalizzato
PBL	Problem Based Learning
PcD	Persone con Disabilità
PcMR	Persona con Malattia Rara

PCWP	Gruppo di lavoro dei pazienti e dei consumatori
PDCO	Comitato Pediatrico
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PIN	Personal Identification Number
PLS	Pediatra di Libera Scelta
PPAA	Province Autonome
PNMR	Piano Nazionale Malattie Rare
PSN	Piano Sanitario Nazionale
RDD	Rare Disease Day
RDI	Rare Diseases International
ReLMaR	Registro Lombardo Malattie Rare
RGS	Ragioneria Generale dello Stato
RICAMaRe	Rete Italiana Centri di Ascolto & informazione sulle Malattie raRE
RINGS	Rare Information Network Generating Solutions
RNMR	Registro Nazionale Malattie Rare
RNTR	Rete Nazionale Tumori Rari
RRMR	Registro Regionale Malattie Rare
SCFM	Stabilimento chimico farmaceutico militare
SDO	Schede di Dimissione Ospedaliera
SEO	Search Engine Optimization
SIGU	Società Italiana di Genetica Umana
SIMG	Società Italiana di Medicina Generale
SIMGePeD	Società Italiana Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità
SIMMESN	Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale
SIFO	Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici
SIP	Società Italiana di Pediatria
SIRP	Società Italiana di Ricerca Pediatrica
SNE	Screening Neonatale Esteso
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
SSR	Servizio Sanitario Regionale
SSRD	Season School Rare Disease
TAG	Gruppo di Azione Terapeutica
TNGB	Telethon Network of Genetic Biobanks
TVMR	Telefono Verde Malattie Rare
UDNI	Undiagnosed Diseases Network International
UDP	Undiagnosed Diseases Program
UHC	Universal Health Coverage
UO	Unità operativa
WES	Whole Exome Sequencing
WMA	World Medical Association
VHP	Voluntary Harmonization Procedure



Il Rapporto è stato realizzato con il contributo non condizionato di

Uniamo
Federazione Italiana Malattie Rare onlus
via Nomentana 133 | 00161 Roma
Contatti | 06 4404773
segreteria@uniamo.org
www.uniamo.org



ALEXION



CSL Behring
Biotherapies for Life™

SANOFI GENZYME

Biomarin