

**UNIAMO**

FEDERAZIONE ITALIANA  
MALATTIE RARE  
ONLUS

Rare Diseases Italy



Secondo rapporto sulla condizione  
della persona con  
Malattia Rara in Italia

a n n o  
2016

## indice

Prefazione	3
Introduzione	4
<b>A. Le malattie rare: una sfida di sistema</b>	<b>6</b>
1. Dal Patto per la salute agli ultimi provvedimenti in materia socio-sanitaria: un sistema in continua evoluzione	6
1.1 Introduzione	6
1.2 Dal Patto per la salute 2014-2016 alla Legge di Stabilità 2016	7
2. Il settore delle malattie rare in Italia nel quadro europeo	11
2.1 Il quadro europeo	11
2.2 Il contesto italiano	13
3. Le persone con malattia rara in Italia	19
4. La metodologia di lavoro del secondo rapporto	22
<b>B. La situazione italiana nel contesto europeo</b>	<b>26</b>
<b>C. Il panorama italiano</b>	<b>32</b>
1. Responsabilità Sociale	32
1.1 Associazioni	34
1.2 Informazione	37
1.3 Formazione	43
2 Ricerca	46
2.1 Ricerca e sperimentazioni cliniche	47
2.2 Registri	54
2.3 Bio-banche	58
3 Assistenza	62
3.1 Rete per le malattie rare e centri di competenza	64
3.2 Prevenzione: screening e laboratori di genetica	70
3.3 Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	86
3.4 Farmaci	91
3.5 Servizi socio-sanitari, sociali e del lavoro	101
<b>D. Lo stato di implementazione delle azioni previste dal Piano Nazionale 2013-2016</b>	<b>108</b>
1. Un quadro di sintesi	124
<b>E. Conclusioni</b>	<b>128</b>
Bibliografia	130
Elenco degli acronimi e delle sigle utilizzati	133
Ringraziamenti	134



## prefazione

**Terkel Andersen**

presidente Eurordis, Rare Diseases Europe

Il secondo Rapporto sulla condizione della persona con malattia rara in Italia “MonitoRare” testimonia la volontà di mettere in atto un numero impressionante di atti normativi ed organizzativi, per migliorare la condizione dei pazienti e delle loro famiglie.

Queste azioni sono, ad esempio, mirate verso temi come lo screening neonatale, i percorsi diagnostici terapeutici assistenziali, la ricerca, lo sviluppo delle cure, l’accesso ai farmaci, l’assistenza sociale, l’integrazione scolastica e lavorativa.

I contenuti di questo rapporto dimostrano il prezioso Valore aggiunto dato dalla collaborazione europea e internazionale sulle malattie rare.

I programmi, i progetti, l’azione di molti collaboratori e dirigenti, costituiscono allo stesso tempo punti di riferimento per molti, anche fuori dall’Italia, e occasioni di condivisione di quanto lo spirito, il genio e la generosità della cultura italiana sono capaci di creare.

Nei prossimi anni tutto questo si tradurrà in un grande processo di cooperazione attraverso la costruzione delle nuove Reti di riferimento europee ERN’s, compiendo così un importante passo avanti nella strategia di realizzare nuove sinergie, a beneficio dei cittadini europei che faranno riferimento alla normativa europea sull’assistenza transfrontaliera.

Il cammino rimane ancora lungo per un gran numero di pazienti con malattia rara. Ma siamo fiduciosi che la sempre maggior determinazione a cambiare e migliorare, sfruttando anche risorse globali, potrà fornire speranze e soluzioni per un numero sempre più grande di famiglie. In questo senso, “MonitoRare”, racconta storie di una umanità capace di affrontare problemi complessi, universali, attraverso un processo di “Smart Thinking”, cooperazione e solidarietà, in tempi in cui i media sono caratterizzati da nazionalismi, conservatorismo, conflitti e divisioni.

## introduzione

**Nicola Spinelli Casacchia**

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

A dodici mesi esatti dalla prima edizione “pilota”, ecco giunta la seconda edizione di **MonitoRARE**, Rapporto sulla condizione in Italia della persona con Malattia Rara.

È il segno chiaro del successo che ha riscosso l'anno scorso questa pubblicazione, come pure dell'impegno che si sta assumendo la Federazione UNIAMO nell'essere Voce dei malati rari nei contesti di rappresentanza istituzionali, ma anche nel contribuire a creare nuova conoscenza sui temi che animano il settore delle malattie rare e dei pazienti.

Questa seconda edizione mette alla prova la scelta metodologica fatta inizialmente. Con piccoli necessari aggiustamenti consolida l'impianto del rapporto nelle sue principali articolazioni. Non mancano numerosi aggiornamenti delle informazioni.

L'uscita di questa nuova edizione del Rapporto **MonitoRARE** ha anche un auspicato motivo di rifocalizzazione e rilancio nell'agenda pubblica del tema delle malattie rare, in una fase politico istituzionale del Paese molto complessa e difficile, che vede ormai in scadenza il Piano Nazionale Malattie Rare 2013 – 2016, recepito formalmente da circa metà delle regioni e non omogeneamente applicato su tutto il territorio.

Non solo: non paiono esserci le condizioni per un suo imminente aggiornamento. A ben vedere ciò è dovuto al particolare intrico di leggi e atti normativi applicativi che caratterizza il comparto sanità, voce pesante del bilancio pubblico. Infatti molte misure del PNMR sono parte dell'ultimo Patto della Salute, neutralizzato subito dopo la sua approvazione. Ma i patti della salute sono la programmazione e finanziamento di dettaglio, concordato con le regioni, delle linee generali strategiche di politiche sanitarie contenute nel Piano Sanitario Nazionale, che però non è più approvato da tre legislature. Stesso discorso per i Livelli Essenziali di Assistenza, giunti, forse, alla loro approvazione definitiva, dopo oltre un decennio di “prove generali di approvazione”. Il rischio è che il DPCM dei LEA nasca già “vecchio” e non rispondente ai bisogni attuali dei pazienti, ma anche non rispondente alle potenzialità tecnologiche, diagnostiche e terapeutiche già possibili nella sanità pubblica. Negli ultimi cinque anni c'è stata una esplosione tecnologica che sta rivoluzionando il concetto stesso di dispositivo medico e le sue proprietà. La medicina di frontiera continua a spostare sempre più avanti i suoi confini; le terapie avanzate e cellulari sono realtà, le biotecnologie applicate rappresentano una parte importante non solo della salute, ma anche dello sviluppo economico del Paese. La terapia genica è sempre più una concreta possibilità di guarigione dalla malattia. Tutti temi di grandissimo interesse per i malati rari, non solo italiani, ma di tutto il mondo.

Forse è proprio questo il momento di ripensare le modalità di fare sanità pubblica, mantenendo i principi chiave del SSN della globalità, universalità e appropriatezza clinica.

Le malattie rare sono state dichiarate una priorità di sanità pubblica comunitaria. Inoltre per le sue peculiarità di continua evoluzione, scarsa conoscenza, grande varietà di forme, grande complessità assistenziale e di impatto nella vita delle persone e delle famiglie, rappresentano una sfida, ma anche uno straordinario laboratorio del fare salute e sanità pubblica. Mettere a Sistema una serie di azioni soddisfacenti e collaudate nel settore delle malattie rare, sarà un ottimo prototipo di un SSN di valore per tutti i pazienti comuni. E sicuramente più sostenibile economicamente.

Ciò, tuttavia, non deve farci dimenticare che dietro la malattia rara c'è una persona: terapia della malattia, cura del malato. Ciò significa che dobbiamo superare l'idea della sola medicalizzazione della malattia, ma vedere anche la persona, nei suoi bisogni sociali. Una vera presa in carico globale parte da questa nuova cultura della persona ammalata.

Questa opera è un grande esercizio di collettività, dove la Federazione UNIAMO, gli enti, i collaboratori e i referenti hanno davvero fatto Rete.

A tutti loro il nostro più sentito ringraziamento e plauso.

a.

Le malattie rare:  
una sfida di sistema

# a. Le malattie rare: una sfida di sistema

## 1. Dal Patto per la salute agli ultimi provvedimenti in materia socio-sanitaria: un sistema in continua evoluzione

**Romano Astolfo**  
Sinodé<sup>1</sup>

### 1.1 Introduzione

Negli anni duemila la governance del sistema sanitario è stata affidata all'intesa tra stato e regioni, in attuazione dell'art. 120 della Costituzione (Legge 131 del 2003, art. 8, comma 6). Le intese, di norma triennali, definiscono il livello del finanziamento del sistema sanitario con un orizzonte pluriennale, al fine di favorirne la programmazione. Nelle intese sono definite anche "le regole del governo del settore e le modalità di verifica degli adempimenti a carico delle regioni" (RGS<sup>2</sup>, 2015). Riguardo al periodo 2000-2007 sono da ricordare:

- l'accordo Stato- Regioni dell'8 agosto 2001, che è stato recepito con il decreto legge 347 del 2001 e dalla legge finanziaria per il 2002 (Legge n. 448/2001);
- l'intesa Stato - regioni del 23 marzo 2005, sottoscritta in attuazione delle legge finanziaria per il 2005 (Legge n. 311/2004)

In questo periodo si è assistito a 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 72 miliardi di euro del 2000 agli oltre 107 del 2007 (+48,8%). A fronte di questo dato nazionale, le dinamiche di spesa regionale hanno registrato percorsi molto differenziati (range: da + 29,1% a + 81,5% - Lazio -, con alcune linee di tendenza chiare: sopra il 50%, oltre ad Abruzzo e Molise, troviamo l'intero meridione, escluse Basilicata e Sardegna).

L'attuazione del sistema premiale previsto dall'Accordo del 2001<sup>3</sup> ha evidenziato, nella prima metà del decennio, il consolidamento di due distinti gruppi di sistemi sanitari, riscontrabile dall'analisi dei disavanzi: le regioni virtuose, in grado di conseguire l'equilibrio, ripianare eventuali contenuti squilibri con le ordinarie risorse di bilancio e superare gli adempimenti richiesti; le regioni con elevati disavanzi, non affrontabili con misure ordinarie, gravi carenze nell'erogazione dei LEA, alti tassi di ospedalizzazione ed elevata inappropriata spesa farmaceutica molto elevata, incapacità di assolvere gli adempimenti richiesti e conseguente preclusione di accesso alle quote premiali. Un quadro che chiaramente ha impattato anche sulle reti regionali di assistenza per le persone con malattia rara contribuendo a creare alcune diseguità di trattamento che rappresentano ancora oggi uno dei principali elementi di criticità del sistema di assistenza alle persone con malattia rara.

Per questo secondo gruppo di regioni, in particolare, è stato messo a punto lo strumento dei Piani di rientro anche in ragione della forte contrazione di risorse fi-

<sup>1</sup> I dati presentati in questo capitolo sono ripresi dalla pubblicazione "La sanità in Italia e nel Lazio nella grande crisi finanziaria" curato dal prof. Marcello Degni per l'AIOP Lazio (Aprile 2016)

<sup>2</sup> Ragioneria Generale dello Stato

<sup>3</sup> Il richiamato Accordo del 2001 ha introdotto il sistema premiale in sanità, in base al quale l'erogazione di una quota delle risorse disponibili (il 3 per cento) è subordinata al rispetto di alcuni adempimenti, annualmente verificati



nanziarie disponibili conseguente alla crisi economica che ha determinato anche l'adozione di diverse operazioni di contenimento della spesa sanitaria, definite attraverso le manovre annuali di bilancio e i numerosi provvedimenti di contenimento della spesa pubblica approvati in corso d'anno. Questo processo ha indotto un forte elemento di tensione nel sistema multilivello, basato sull'intesa tra stato e regioni. In questo periodo sono da ricordare:

- il patto per la salute 2007-2009, accolto nella legge finanziaria per il 2007 (Legge n. 296 del 2006),
- il patto per la salute 2010-2012, recepito dalla legge di stabilità per il 2010 (Legge n. 191 del 2009).
- il patto per la salute 2014-2016, siglato solo in data 14 luglio 2014, e recepito nella legge di stabilità per

il 2015 (Legge n. 190 del 2014) con un evidente ritardo legato all'acutizzarsi della crisi finanziaria che ha comportato diversi provvedimenti di urgenza (Decreti Legge n. 78/2010, n. 98/2001 e n. 95/2012) che hanno drenato ingenti risorse dal settore come ben esemplificato in Tabella.

Gli ultimi anni sono quindi stati caratterizzati da un intenso processo di confronto – talvolta scontro – 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.

**Tabella 1. Impatto delle manovre di finanza pubblica sul Fondo Sanitario Nazionale, Anni 2008-2014 (dati in milioni di euro)**

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Manovra 2009-2011			2.000	3.000			
Patto salute 2010-2012 Legge 191/2009 (LF 2010)					466	466	466
Legge 122/2010 (DL78/2010, art.9)					1.132	1.132	1.132
Legge 122/2010 (DL78/2010, art.11)					600	600	600
Legge 111/2011 (DL 98/2011, reintroduzione ticket)					834	834	-2.000
Legge 111/2011 (DL 98/2011, Contenimento della spesa)						2.500	5.450
DL 95/2012 (Legge 135/2012)					900	1.800	2.000
Legge di stabilità 2013 (Legge 228/2012)						600	1.000
<b>TOTALE RIDUZIONI</b>			<b>2.000</b>	<b>3.000</b>	<b>3.932</b>	<b>7.932</b>	<b>8.648</b>
Livello finanziamento dopo manovre	101.427	103.484	105.266	106.884	107.880	106.894	109.928
Variazione % annua rispetto anno precedente		2,03	2,01	1,25	0,93	-0,91	2,84

## 1.2 Dal Patto per la salute 2014-2016 alla Legge di Stabilità 2016

In questa difficile situazione relazionale si è innestato il percorso di approvazione del Patto per la salute 2014-2016 il cui processo “dialogico” è ben rappresentato dall'evoluzione che ne ha contraddistinto la definizione della dotazione di risorse. Inizialmente le somme indicate erano 109 miliardi per il 2014, 112 per il 2015 e 115 per il 2016, compatibilmente con le esigenze di finanza pubblica. L'intesa del luglio 2015,

molto sofferta, le ha rideterminate riportandole, per l'anno 2015, a 109 miliardi e, per il 2016, a 113 miliardi. Ma anche questo livello non ha retto alle necessità dei conti pubblici ed è stato rideterminato in 111 miliardi (di cui 800 milioni connessi alla rideterminazione dei LEA). Per questo si è sviluppata un'accesa polemica tra il governo (che ha sostenuto l'incremento di 1 miliardo tra le risorse per il 2015 e quelle per il 2016) e le regioni (che lamentavano la riduzione rispetto agli stanziamenti programmatici del Patto). Non possiamo non evidenziare come in questo con-

tinuo sforbiciare al ribasso le cifre, uno dei pochi segnali in senso opposto venga proprio dal mondo delle malattie rare con la previsione dell'introduzione dello screening neonatale per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie per la cui terapia, farmacologica o dietetica, esistano evidenze scientifiche di efficacia terapeutica o per le quali vi siano evidenze scientifiche che una diagnosi precoce, in età neonatale, comporti un vantaggio in termini di accesso a terapie in avanzato stato di sperimentazione (5 milioni di euro).

dei predetti obiettivi di finanza pubblica” – e abbondano i riferimenti alla necessità di non gravare di nuovi o maggiori oneri la finanza pubblica. È chiaro, quindi, che la concreta possibilità di realizzare i numerosi obiettivi indicati nel Patto per la salute è seriamente ipotecata dalla reiterata contrazione delle risorse.

Il Patto opera in premessa anche alcuni richiami che forniscono il quadro della governance del sistema sanitario nazionale: lo schema è, infatti, quello dell'intesa, poi riversata nelle disposizioni legislative, (legge di stabilità), di cui il Patto 2014-2016 rappresenta la

**Tabella 2. Le risorse del Fondo Sanitario Nazionale, Anni 2014-2019 (dati in milioni di euro)**

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Patto per la salute 2014-2016	109.928	112.062	115.444			
Legge stabilità 2015 (Legge 190/2014) <sup>4</sup>		5	5			
Decreto Legge 78/2015		-2.352	-2.352			
<b>TOTALE</b>	<b>109.928</b>	<b>109.715</b>	<b>113.097</b>	<b>116.533</b>	<b>120.001</b>	<b>123.369</b>
Legge stabilità 2016 (Legge 208/2015)			-2.097	-3.980	-5.480	-5.480
<b>TOTALE</b>	<b>109.928</b>	<b>109.715</b>	<b>111.000</b>	<b>112.553</b>	<b>114.521</b>	<b>117.889</b>
PIL nominale	1.616.254	1.635.384	1.678.566	1.734.508	1.792.769	
% Variazione PIL su anno precedente		1,18	2,64	3,33	3,36	
% Risorse sanità su PIL	6,8	6,71	6,61	6,49	6,39	

Da rilevare, peraltro, come l'incidenza del finanziamento del servizio sanitario nazionale (SSN) sul Prodotto Interno Lordo (PIL), sia destinata a scendere dal 6,8% del 2014 al 6,39% previsto per il 2018 (-6%), in controtendenza con i fenomeni strutturali dell'invecchiamento della popolazione, dell'aumento della fragilità, della cronicità e dello sviluppo delle cure, che tendenzialmente richiedono maggiori risorse.

Il primo aspetto che emerge evidente dalla lettura del Patto è la sua subordinazione agli obiettivi generali di finanza pubblica. Questo è chiaro fin dalla premessa - “*gli obblighi comunitari della Repubblica e i relativi obiettivi di finanza pubblica per il rientro nell'ambito dei parametri di Maastricht e le conseguenti norme che, in attuazione dei predetti obblighi, stabiliscono la necessità del concorso delle autonomie regionali al conseguimento*

terza applicazione. Viene, inoltre, ricordata l'introduzione del meccanismo premiale a valere sulle risorse ordinarie, determinata dal federalismo fiscale; la quota stabilita è dello 0,25 per cento delle risorse (su 110 miliardi sono 275 milioni); è stata dello 0,30 nel 2013 (anno di prima attivazione) e dell'1,75 nel 2014, per ritornare al valore originario nell'anno successivo. Altro elemento portato in dote dalla riforma federalista è la determinazione del fabbisogno standard (a decorrere sempre dal 2013), sulla base dei livelli essenziali di assistenza “erogati in condizioni di efficienza e appropriatezza”, “applicando a tutte le regioni, i valori di costo rilevati nelle regioni di riferimento”. Si tratta di un percorso lungo e complesso: ne è riprova il fatto che ad oggi la ripartizione dei fondi, è stata realizzata utilizzando i criteri storici.

<sup>4</sup> Introduzione anche a livello sperimentale dello screening neo-natale esteso per le malattie metaboliche ereditarie.





Nelle premesse del Patto si sottolinea ulteriormente l'esigenza di rafforzare la governance del sistema per garantire equità, universalità e livelli essenziali garantiti in modo appropriato e uniforme che andranno raggiunti attraverso inderogabili azioni di razionalizzazione e riduzione dei costi (soprattutto sul versante tecnico-amministrativo e sull'acquisto di beni e servizi) al fine di migliorare la qualità e l'efficienza nella gestione dei servizi, attraverso la ri-allocazione dei risparmi ottenuti.

Il Patto ripresenta l'esigenza della revisione dei livelli essenziali di assistenza (LEA), che sono dati 2001. Il termine indicato è stato superato e la questione resta una delle più urgenti; la legge di stabilità per il 2016 stabiliva un nuovo termine, ad oggi già superato. A questo proposito è da registrare positivamente l'avvenuto parere positivo della Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, nell'incontro del 7 luglio 2016, alla proposta di DPCM recante "Nuova definizione dei livelli essenziali di assistenza" che, fra le altre cose, all'art. 38 comma 2 prevede l'inserimento nei LEA dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie e all'art. 52 prevede l'aggiornamento dell'elenco delle malattie rare. Ora manca solo l'approvazione finale del Ministero dell'Economia e delle Finanze (MEF) e i nuovi LEA dovrebbero, speriamo, finalmente vedere la luce. Accanto alle specifiche previsioni per il settore delle malattie rare sopra richiamate, è interessante notare come la proposta di DPCM includa anche gli articoli sull'assistenza socio-sanitaria integrata. Un più ampio ventaglio, che implica anche maggiori oneri, quantificati nella relazione in 415 milioni di euro e portati a 800 dalla legge di stabilità per il 2016 (nell'ambito delle attuali dotazioni del

sistema, pari a 111 miliardi).

Sotto il profilo delle cure, il Patto si pone obiettivi rilevanti in tema di standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi dell'assistenza ospedaliera, con la focalizzazione della "continuità assistenziale dall'ospedale al domicilio del cittadino paziente" e del "percorso riabilitativo integrato all'interno della rete riabilitativa", aspetti di primaria importanza per le persone con malattia rara e richiamati anche dal Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR) 2013-2016 al pari degli aspetti relativi all'umanizzazione in particolare nell'area critica, nella pediatria, nella comunicazione, nell'oncologia e nell'assistenza domiciliare. Da ultimo, l'obiettivo di monitorare il grado di soddisfazione dei cittadini, con l'impiego di "strumenti di valutazione della qualità percepita".

Importante, per le evidenti ricadute nel settore delle malattie rare, è il riferimento alla mobilità transfrontaliera in applicazione del 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". Parimenti interessanti anche i contenuti relativi alla ricerca sanitaria, peraltro pienamente in linea con le previsioni contenute nel PNMR 2013-2016.

Sono significativi anche gli elementi di novità previsti sul fronte dell'assistenza territoriale, con la promozione delle unità complesse di cure primarie (integrazione tra medicina specialistica e generale) e delle aggregazioni funzionali territoriali, per l'erogazione delle cure primarie; nella medicina d'iniziativa, per la

**Tabella 3. La dotazione del Fondo Nazionale Politiche Sociali, Anni 2013-2018 (dati in milioni di euro)**

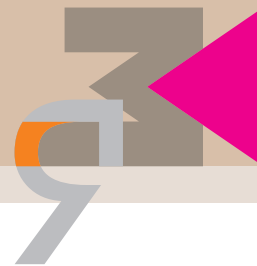
	Anno	Dotazione
Decreto Ministeriale - Ministero del lavoro e delle politiche sociali 26 giugno 2013	2013	339
Decreto Ministeriale - Ministero del lavoro e delle politiche sociali 21 febbraio 2014	2014	293
Decreto Ministeriale - Ministero del lavoro e delle politiche sociali 4 maggio 2015	2015	313
Legge 28 dicembre 2015, n.208 (Stabilità 2016)	2016	313
Legge 28 dicembre 2015, n.208 (Stabilità 2016)	2017	313
Legge 28 dicembre 2015, n.208 (Stabilità 2016)	2018	314

promozione della salute, dei corretti stili di vita, attraverso la prevenzione, e per la gestione della cronicità. I temi della riduzione degli accessi impropri al pronto soccorso, dei ricoveri inappropriati e della de-ospedalizzazione rivestono nel Patto un ruolo fondamentale che vede nei presidi territoriali, negli ospedali di comunità, negli interventi erogabili a domicilio, nei servizi diurni e ambulatoriali i fondamentali attori. Anche in questo caso si tratta di interventi assolutamente in linea con quanto il PNMR 2013-2016 prevede per le persone con malattia rara che possono trovare nello sviluppo della sanità digitale un'importante infrastruttura tecnologica di supporto. Un ultimo, fondamentale, componente di questa visione del sistema è rappresentato dall'assistenza socio-sanitaria, che vede l'integrazione nell'erogazione delle prestazioni delle strutture sanitarie e degli enti locali, in particolare nelle aree della non autosufficienza, della disabilità e della salute mentale.

Rispetto a quest'ultimo ambito di intervento, con la Legge n.208 del 28 dicembre 2015 (Legge di Stabilità 2016) il Fondo per non autosufficienza è stato elevato strutturalmente a 400 milioni di euro annui<sup>5</sup> (dagli iniziali 250 milioni di euro annui a decorrere dal 2016 previsti dalla Legge di Stabilità 2016), finalizzato anche al finanziamento degli interventi a sostegno delle persone affette da Sclerosi laterale amiotrofica. La dotazione del Fondo Nazionale delle Politiche Sociali, principale fonte di finanziamento statale delle politiche sociali italiane, istituito dall'articolo 59, comma 44 della Legge n. n. 449 del 27 dicembre 1997, è rimasta in questi anni su cifre di poco superiore ai 300 milioni di euro. Significativa inoltre l'introduzione prevista dalla Legge di Stabilità 2016 di un fondo dedicato al "dopo di noi" con una dotazione di 90 milioni di euro sempre a decorrere dall'anno 2016. A questo specifico riguardo, un successivo importante traguardo è rappresentato dall'avvenuta approvazione in data 22 giugno 2016 della Legge n. 112 "Disposizioni in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare". La legge del "dopo di noi" prevede l'Istituzione presso il Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del Fondo per l'assistenza alle persone con disabilità grave e disabili prive del so-

stegno familiare con una dotazione di 90 milioni di euro per l'anno 2016, 38,3 milioni di euro per l'anno 2017 e in 56,1 milioni di euro annui a decorrere dal 2018 per sviluppare interventi atti, fra gli altri, ad adottare e potenziare i programmi di intervento rivolti a favorire percorsi di deistituzionalizzazione e a supporto alla domiciliarità e per realizzare interventi innovativi di residenzialità diretti alla creazione di soluzioni alloggiative di tipo familiare o di co-housing. La legge inoltre prevede esenzioni ed agevolazioni tributarie per la costituzione di trust, di vincoli di destinazione e di fondi speciali composti di beni sottoposti a vincolo di destinazione in favore dei disabili.

<sup>5</sup> Questa è stata la dotazione del fondo per l'anno 2015



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

**Romano Astolfo**  
Sinodé

### 2.1 Il quadro europeo

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

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

EURORDIS ha elaborato un contributo che il Presi-

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

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

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

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

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

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

Le ERN sono network di centri di expertise, prestatori di assistenza sanitaria e laboratori in grado di rafforzare la collaborazione e permettere la condivisione di conoscenze e il coordinamento delle cure sanitarie attraverso l'Unione Europea. Obiettivi delle reti di riferimento sono l'applicazione di criteri comuni per la presa in carico di malattie rare che richiedono cure specializzate, la messa a disposizione di centri di ricerca e competenza per il trattamento di pazienti di paesi differenti da quello di residenza e la messa a disposizione di strutture di cura laddove necessario. I centri costituenti le ERN devono dimostrare di avere competenza, esperienza, capacità di gestire l'informazione, i collegamenti a rete con le altre strutture socio-sanitarie che prendono in carico il paziente, un'organizzazione adatta per la presa in carico globale del paziente e la risposta ad ogni suo problema di salute ed infine dei collegamenti stabili e prestrutturati con le associazioni dei malati. Le ERN stesse devono dimostrare capacità organizzative e di efficiente collegamento interno, abilità nel gestire registri di patologia e la disposizione a collegarsi con le strutture assistenziali che collaborano nel fornire prestazioni ai malati e la disponibilità di infrastrutture per la teleconsulenza



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

formazione medica e la ricerca, la disseminazione delle informazioni e la valutazione, in special modo per le malattie rare. La direttiva mira dunque a incentivare gli Stati Membri a sostenere lo sviluppo continuo delle reti europee di riferimento. Le reti europee di riferimento sono basate sulla partecipazione volontaria dei Centri di expertise dei vari Paesi membri, ma la Commissione ha poi sviluppato criteri e condizioni che i network sono tenuti a rispettare per ricevere supporto dalla Commissione. In linea con queste premesse, la Commissione Europea, in attuazione della Direttiva sull'assistenza sanitaria transfrontaliera 24/2011, ha deciso di istituire le reti europee di riferimento sulle malattie rare individuando Centri di valenza europea. L'applicazione tecnica della Direttiva ha richiesto la creazione di due gruppi di esperti, delegati di ciascun Paese costituente l'Unione Europea (il Cross Border Expert Group e il Cross Border Committee), che hanno avuto il ruolo di definire, con gli Atti delegati e gli Atti di esecuzione, i criteri per selezionare i centri potenzialmente parte delle reti e le singole reti o ERN, globalmente considerate. Al termine di questi processi, sono stati definiti con Decisione delegata della Commissione e Decisione di esecuzione, il 10 marzo 2014, i criteri e le condizioni che devono soddisfare le reti di riferimento europee e i prestatori di assistenza sanitaria 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 ERN dovranno essere rispondenti. Infine, il 16 marzo 2016, nell'ambito del programma Salute, è stata pubblicata la call "HP-ERN-2016" ("ERN-2016 - European Reference Networks – Framework Partnership Agreement") relativa al bando europeo per l'istituzione degli European Reference Networks (ERNs) sulle malattie rare. Obiettivo del bando è fornire un sostegno finanziario alle ERN che saranno approvate, per una durata massima di 5 anni (2017-2021). Il termine per la presentazione delle domande di partecipazione è da poco trascorso (21 giugno 2016).

Accanto a questi provvedimenti va ricordata l'importante attività di orientamento e indirizzo svolta dalla Rare Disease Task Force, prima, e da European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) poi (fino al luglio 2013) e ora dall'European Commis-



sion Expert Group on Rare Diseases (ECEGRD) (vd. riquadro dei relativi provvedimenti). In particolare si ritiene utile ricordare in questa sede alcuni dei documenti prodotti da EUCERD come le “Raccomandazioni sui criteri di qualità per i centri di competenza per le malattie rare nei Paesi membri”, del 24 ottobre 2011 e le “Raccomandazioni sulle reti europee di riferimento per le malattie rare”, del 31 gennaio 2013 che hanno rappresentato elementi importanti di riferimento per l'introduzione delle reti europee di riferimento (ERN – European Reference Network) e a cui ha fatto seguito nel giugno 2015 un'integrazione ad opera del Commission Expert Group on Rare Diseases (ECEGRD), “Reti Europee di riferimento sulle malattie rare: addendum alla Raccomandazioni EUCERD del gennaio 2013”. Molto importante è anche la “Raccomandazione EUCERD sugli indicatori chiave per i Piani/le Strategie Nazionali per le Malattie Rare” del 6 giugno 2013. Con tale documento, sulla base dell'esperienza realizzata nel progetto EUROPLAN<sup>6</sup>, è stato definito, per la prima volta, un sistema di riferimento per confrontare lo stato dell'arte dei diversi Paesi nel settore delle malattie rare. La raccomandazione fornisce, infatti, un elenco di 21 indicatori (che coprono, con un diverso grado di dettaglio, tutte le diverse aree della “Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare”), la cui finalità è quella di assicurare la possibilità di rilevare, su base annuale, dati e informazioni rilevanti sul processo di pianificazione e di implementazione dei piani/delle strategie nazionali sulle malattie rare nei diversi Paesi Membri.

## 2.2 Il contesto italiano

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

intraprendere azioni integrate in questo settore.

I programmi di sanità pubblica si propongono di:

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

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

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

Il regolamento prevede la realizzazione di una rete diagnostica, clinico assistenziale ed epidemiologica, costituita da presidi accreditati appositamente individuati dalle Regioni, stabilisce il diritto all'esenzione per le malattie rare incluse nell'elenco allegato al decreto ed istituisce il Registro nazionale delle malattie rare presso l'Istituto Superiore di Sanità al quale i registri regionali/interregionali inviano periodicamente dei dati. In seguito alla Legge Costituzionale n. 3/2001, contenente la riforma del titolo V della Costituzione, il livello centrale e le Regioni hanno convenuto sulla necessità di un'azione di coordinamento sovra-regionale nel settore delle malattie rare ed hanno siglato specifici accordi in sede di Conferenza Stato/Regioni (nel 2002, nel 2007 e nel 2010). L'accordo del 2007 ha fissato, tra gli altri punti, i criteri per l'individuazione di presidi nazionali dedicati alla diagnosi e cura di pazienti con patologie a bassa prevalenza

<sup>6</sup> Il progetto EUROPLAN (European Project for Rare Disease Plans Development, 2008-2011) è stato co-finanziato dalla Commissione Europea (DG-SANCO) ed è stato coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità

(< 1/1.000.000). Fondamentale in questo nuovo assetto istituzionale l'azione svolta dal Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare costituito in seno alla Commissione Salute del Coordinamento delle Regioni e Province Autonome. Non a caso l'Italia è stata l'unico Paese ad avere definito un sistema di accreditamento istituzionale dei centri di competenza per le malattie rare fino al 2014, anno in cui anche la Francia ha definito il proprio.

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

Il periodo di gestazione del PNMR 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 dispo-

sizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute", art. 12 comma 3 e Decreto legge 21 giugno 2013, n. 69 "Disposizioni urgenti per il rilancio dell'economia", art. 44) e, dall'altro lato, all'approvazione di un percorso in via sperimentale, con un finanziamento di 5 milioni di euro, per l'introduzione dello screening neo-natale esteso (Legge 147 del 27 dicembre 2013 "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di stabilità 2014)", Articolo 1, Comma 229). L'art. 1, co. 167, della legge di stabilità per il 2015 (Legge 190/2014) ha poi previsto in via permanente l'incremento, pari a 5 milioni di euro a decorrere dal 2015, dell'autorizzazione di spesa prevista per lo screening neonatale, in via sperimentale, per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie. Il percorso di attuazione della previsione contenuta nella Legge stabilità 2014 si è presto intrecciato con l'iter legato all'approvazione del progetto di legge S. 998 "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie" presentato al Senato in data 06/08/2013, è diretto a rendere obbligatoria, con l'inserimento nei livelli essenziali di assistenza, l'effettuazione dello screening neonatale esteso per la diagnosi precoce di patologie ereditarie, già previsto dall'art. 1, co. 229, della legge di stabilità per il 2014. Per una trattazione più ampia di questo punto si rimanda alla consultazione del paragrafo 3.2 Prevenzione della Sezione C.

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

Il periodo immediatamente successivo all'approvazione del PNMR e tutto l'anno 2015 è stato molto intenso per le malattie rare sul versante dell'attività parlamentare, oltre che per quanto attiene al dibattito sullo screening neonatale per le malattie metaboliche



ereditarie cui si è fatto cenno sopra, anche per la realizzazione dell'indagine conoscitiva sulle malattie rare (deliberata in data 18 marzo 2015) sulla quale per diversi mesi sono stati impegnati gli onorevoli che fanno parte della Commissione XII Affari Sociali della Camera dei Deputati. Il documento conclusivo, frutto anche delle numerose audizioni che hanno coinvolto tutti gli stakeholder di settore, è stato approvato nella seduta della commissione del 28 luglio 2015 e identifica alcune possibili linee di intervento per il futuro che potrebbero trovare la loro appropriata collocazione nel prossimo Piano nazionale Malattie Rare 2017-2020. Questo strumento di programmazione dovrebbe mirare a ridurre ulteriormente la variabilità dei servizi offerti ai pazienti, facilitandone l'accessibilità e investendo sulla possibilità di ottenere diagnosi più precoci e precise, a predisporre piani di trattamento sempre più personalizzati e inclusivi degli aspetti socio-professionali, a facilitare l'accesso ai farmaci off-label o prodotti all'estero, anche attraverso il fondo AIFA. Dal punto di vista operativo le conclusioni dell'indagine conoscitiva caldeggiavano l'istituzione del Comitato Nazionale, previsto dal PNMR 2013-2016, ma non ancora attivo, ribadiscono l'opportunità di coinvolgimento del paziente esperto, la revisione dei LEA e l'aggiornamento dell'elenco delle malattie rare, l'introduzione dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie, la semplificazione dei percorsi di accesso alle cure (ai farmaci in particolare), la selezione dei Centri di riferimento per le malattie rare e la loro partecipazione alle reti europee sulla base di criteri oggettivi e trasparenti, la creazione di reti di consulenza a distanza, l'interoperabilità tra sistemi e flussi informativi e, infine, la semplificazione normativa per favorire la cura delle persone con malattia rara.

La nuova stagione, il cui traguardo non è solo raggiungere gli obiettivi del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, ma ridurne le debolezze e criticità, per renderlo 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 dei pazienti nei gruppi di coordinamento regionale per le malattie rare, non solo dove già istituiti ma anche in quelli di nuova istituzione;
2. la dimensione nazionale per addivenire alla 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, degli European Reference Networks (ERN), ovvero le Reti Europee di Riferimento. Gli ERN, previsti dalla Direttiva 2011/24/UE sull'assistenza sanitaria transfrontaliera, sono stati definiti e ne è stato regolamentato il processo di costituzione, con due fondamentali provvedimenti approvati nel corso del 2014: la "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" e la "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".

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

Sul secondo punto, mentre ci accingiamo ad andare in stampa, giunge la notizia del via libera della Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, nell'incontro del 7 luglio 2016, alla proposta di DPCM recante "Nuova definizione dei livelli essenziali di as-

sistenza” che, fra le altre cose, all'art. 38 comma 2 prevede l'inserimento nei LEA dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie e all'art. 52 prevede l'aggiornamento dell'elenco delle malattie rare. Ora manca solo il sì finale del MEF e i nuovi LEA dovrebbero finalmente vedere la luce. La proposta di DPCM prevede l'introduzione di 110 nuove malattie rare nell'elenco, i cui maggiori oneri sono stimati in 12,3 milioni di euro e la contemporanea eliminazione di alcune patologie dall'elenco in quanto non ne rispettano i criteri di definizione, in primis quello epidemiologico della rarità<sup>7</sup> (es. Trisomia 21, che ha una prevalenza superiore a 1 caso su 2.000 abitanti della popolazione generale). Dall'elenco continuano ad essere esclusi buona parte dei tumori rari. I principi guida che hanno orientato il lavoro di revisione delle patologie inserite nella proposta di decreto, svolto in collaborazione tra il Ministero della Salute, che si è avvalso del supporto dell'ISS, e Tavolo tecnico interregionale malattie rare, sono stati:

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

Per quanto riguarda il livello europeo, giova ricordare che il ruolo dello Stato membro rispetto agli ERN è quello di fornire una dichiarazione scritta di approvazione (*endorsement*) per il prestatore di assistenza sanitaria, attestante che la sua partecipazione ad una costituenda rete di riferimento europea (ERN) è conforme alla legislazione nazionale. Per poter adempiere a tale compito di Ministero della Salute ha istituito, come previsto dall'art. 13 comma 2 del Decreto legislativo n. 38 del 4 marzo 2014, l'Organismo Nazionale di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo delle reti di riferimento europee “ERN”, con il compito di definire le modalità di partecipazione dei Centri italiani alle ERN. Un fondamentale impulso all'attività di tale organismo è venuto dalla Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome che in data 20 ottobre 2015 ha approvato il documento recante

“Proposta operativa per la partecipazione alle reti europee di eccellenza (ERN) delle reti regionali di assistenza per malati rari” per stimolare l'adozione di provvedimenti atti a consentire agli ospedali italiani di non perdere questa importante opportunità. La stessa proposta, supportata dalle associazioni d'utenza italiane e dalla loro rappresentanza presso la Comunità Europea, è stata anche approvata dall'assemblea del Consiglio Superiore di Sanità (CSS) e presentata come proposta tecnica del CSS al Ministro della Salute. Elementi cardine della proposta, orientata ad evitare spostamenti non necessari dei malati e al contempo garantire l'omogeneità e la qualità delle cure e a valorizzare le reti regionali delle malattie rare, coordinando la partecipazione alle ERN con quanto attivato e previsto dalla programmazione nazionale e regionale e creando le condizioni per un forte sistema di governance per la partecipazione italiana alle reti europee, erano:

- la selezione, tra i Presidi (ospedali/servizi) già accreditati dalle Regioni per malattie rare e sulla base di dati oggettivi sulla casistica seguita (attraverso i dati dei registri regionali delle malattie rare, integrati laddove necessario dagli altri flussi informativi correnti), di quelli che sono al di sopra di una certa soglia di attività, stabilita in base ai dati oggettivi e alla necessità di salvaguardare una rappresentanza relativamente equilibrata delle diverse parti del Paese;
- la costituzione di 21 Consorzi, uno per ogni ERN, costituiti attraverso un apposito statuto, a cui far partecipare gli ospedali selezionati per ciascun gruppo in quanto sopra soglia, il Ministero della Salute, le Regioni e PPAA., i rappresentanti delle Associazioni di utenza;
- la revisione periodica (annuale) dei Centri partecipanti ai Consorzi per verificare la rispondenza degli standard qualitativi e quantitativi previsti. Tale occasione di verifica rappresenta anche la modalità attraverso la quale nuovi Centri possono essere ammessi al Consorzio;
- l'indicazione da parte del Ministero della Salute per ciascuna ERN, del corrispondente Consorzio come unico candidato dell'Italia per la partecipazione alla relativa rete Europea ERN

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





Resta ben inteso che per partecipare agli ERN i centri candidati saranno oggetto di verifica anche sulla base dei requisiti qualitativi e quantitativi richiesti dalla Commissione Europea nei relativi provvedimenti del 2014.

Dopo avere effettuato i necessari approfondimenti per verificare la sostenibilità del modello proposto, il Ministero della Salute ha successivamente trasmesso alle Regioni una nota avente ad oggetto la “Partecipazione dei Presidi della Rete Regionale Malattie Rare alle Reti di riferimento europee (ERN)”. Nella predetta nota si evince che i Centri per potersi candidare alle Reti di Riferimento Europeo (ERN):

- devono essere strutture sanitarie accreditate dal SSN (Presidi della Rete Nazionale PRN) che, pertanto, fanno parte della rete nazionale e regionale delle malattie rare;
- devono aderire a specifici consorzi;
- devono ottenere l’approvazione (endorsement) dal Ministero della Salute.

Ne è seguita una frenetica, intensa attività da parte dei vari attori coinvolti in questa importante partita, stante anche la tempistica molto stretta, sulla quale sono intervenute anche modifiche in corsa degli indirizzi, di cui speriamo nella prossima edizione di *MonitoRare* di potervi raccontare i positivi risultati raggiunti.

#### *EUCERD/CEGERD Principali provvedimenti nel periodo 2012-2015*

- EUCERD “Raccomandazioni sui criteri di qualità per i centri di competenza per le malattie rare nei Paesi membri”, 24 ottobre 2011
- EUCERD “Raccomandazione del Comitato di Esperti dell’Unione Europea sulle Malattie Rare sul miglioramento delle decisioni informate basate sul Valore Clinico Aggiunto dei Farmaci Orfani (CAVOMP)”, Settembre 2012
- EUCERD “Raccomandazioni sulle reti europee di riferimento per le malattie rare”, 31 gennaio 2013
- EUCERD “Raccomandazioni chiave sulla raccolta e registrazione di dati relativi ai paziente con malattia rara”, 5 giugno 2013
- EUCERD “Raccomandazioni sugli indicatori chiave per i piani/le strategie nazionali sulle malattie rare”, 6 giugno 2013
- Commission Expert Group on Rare Diseases

(CEGRD) “Raccomandazione sulle modalità di miglioramento delle codifica delle malattie rare nei sistemi informativi sanitari”, adottata al terzo meeting del Gruppo di Esperti sulle malattie rare della Commissione, 12-13 novembre 2014

- Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD), “Reti Europee di riferimento sulle malattie rare: addendum alla Raccomandazioni EUCERD del gennaio 2013”, 10 giugno 2015
- Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD), “Raccomandazioni sui test genetici transfrontalieri delle malattie rare nell’Unione Europea”, 19 novembre 2015
- Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD), “Raccomandazioni per sostenere l’integrazione delle malattie rare nelle politiche e nei servizi sociali”, Aprile 2016

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

Anno	ITALIA	EUROPA
1999		Decisione 1295/1999/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 29 aprile 1999 "Programma di azione comunitaria per le malattie rare
1998	Piano Sanitario Nazionale 1998-2000	
2000		Regolamento n. 141/2000/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani
2001	Decreto del Ministro della Sanità del 18 maggio 2001, n. 279	
2002	Accordo Conferenza Stato Regioni del 11 luglio 2002 (rep. 1485)	
2006	Piano Sanitario Nazionale 2006-2008	
2007	Accordo Conferenza Stato Regioni del 10 maggio 2007(rep. 103)	
2008	Decreto Ministero della Salute del 15 aprile 2008	Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato Economico e Sociale Europeo e al Comitato Delle Regioni "Le malattie rare: una sfida per l'Europa"
2009		Raccomandazione del Consiglio del 8 Giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02)
2010	Accordo Conferenza Stato Regioni del 8 luglio 2010 (rep. 76)	
2011		Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera
2013	Legge 147 del 27 dicembre 2013 "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di stabilità 2014)", Articolo 1, Comma 229)	
2014	Decreto legislativo n. 38 del 04 marzo 2014 "Attuazione della direttiva 2011/24/UE concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera, nonché della direttiva 2012/52/UE, comportante misure destinate ad agevolare il riconoscimento delle ricette mediche emesse in un altro stato membro"  Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, adottato con Accordo Conferenza Stato Regioni del 16 ottobre 2014 (rep. 140)  Legge 190 del 23 dicembre 2014 "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di stabilità 2015)", Articolo 1, Comma 167	Decisione delegata della Commissione del 10.3.2014 relativa ai criteri e alle condizioni che devono soddisfare le reti di riferimento europee e i prestatori di assistenza sanitaria che desiderano aderire a una rete di riferimento europea  Decisione di esecuzione della Commissione del 10.3.2014 che stabilisce criteri per l'istituzione e la valutazione delle reti di riferimento europee e dei loro membri e per agevolare lo scambio di informazioni e competenze in relazione all'istituzione e alla valutazione di tali reti  Regolamento n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano



### 3. Le persone con malattia rara in Italia

**Romano Astolfo**  
Sinodè

**Stefania Porchia**  
Sinodè

Nella prima edizione di MonitoRare ci si è posti in apertura del rapporto la domanda banale ma esiziale di quante siano le persone con malattia rara in Italia. La risposta certa non è ancora facilmente a portata di mano dei pazienti nonostante, come già evidenziato nel rapporto 2015, l'istituzione del registro nazionale delle malattie rare (RNMR) e dei registri regionali (RRMR) che lo alimentano sia stata prevista ancora dall'art. 3 del Decreto Ministeriale 279 del 2001. Sebbene, infatti, vada dato atto del fatto che l'Italia sia uno dei pochi Paesi ad avere introdotto un sistema di sorveglianza di questo tipo, a distanza di quindici anni dall'emanazione di questa normativa, nonostante i grandi sforzi e i passi in avanti realizzati, non è ancora semplice avere una risposta univoca e condivisa alla domanda posta in apertura del paragrafo: quanti sono oggi in Italia le persone con malattia rara? A tal punto che lo stesso Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 si è posto il seguente obiettivo:

*“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. A questo scopo, sarà necessario adottare tutte le misure necessarie a migliorare la qualità delle informazioni e a produrre analisi utili a supportare gli interventi di sanità pubblica e a migliorare la pratica clinica. In particolare, si dovranno uniformare e standardizzare le procedure, i contenuti e le scadenze della raccolta dei dati dai re-*

*gistri regionali/interregionali al RNMR e le analisi dei dati contenuti nel RNMR presso l'ISS.”*

Per i pazienti e per tutti gli stakeholders del settore conoscere con precisione la numerosità delle persone con malattia rara, la loro distribuzione nel territorio e per patologia, la loro mobilità tra i diversi sistemi sanitari regionali sono informazioni di base per poter ragionare in termini di programmazione, per poter uscire dall'autoreferenzialità e confrontarsi con la realtà dell'evidenza, per approfondire eventuali differenze territoriali e capire come le persone vengono seguite nel loro percorso di vita. E' quindi fondamentale che questa informazione sia accurata e condivisa, che possa essere seguita nel tempo anche per evidenziare i cambiamenti nella popolazione con malattia rara, l'allungarsi della speranza di vita in molte patologie, la capacità di diagnosi precoce e quindi i conseguenti cambiamenti delle reti assistenziali necessarie a garantire la migliore qualità di vita di ciascuno.

Nel precedente rapporto per realizzare il capitolo dedicato si è partiti dal dato ufficiale del Registro nazionale delle malattie rare che, secondo gli ultimi dati ufficialmente pubblicati, indicava in 112.749<sup>8</sup> il numero di persone con malattia rara censite a partire dai flussi regionali al 30 giugno 2012. Questo numero, peraltro datato, è ampiamente sottostimato dato che lo stesso Piano Nazionale Malattie Rare nell'introduzione parla di un numero di persone con malattia rara presenti in Italia compreso tra le 450.000 e le 600.000 unità. Si è quindi proceduto a verificare il numero di persone con malattia rara utilizzando gli eventuali dati più aggiornati disponibili dai singoli registri regionali delle malattie rare che secondo l'architettura istituzionale del SSN rappresentano il primo livello di raccolta e sistematizzazione delle informazioni relative ai malati rari all'interno dei RRMR chiamati poi ad alimentare periodicamente il RNMR con un dataset minimo di dati condiviso. Attraverso questa operazione si è reso innanzitutto chiaramente evidente come la prima e fondamentale diversità risiede nella logica in base alla quale sono stati sviluppati i registri regionali: alcune regioni li hanno pensati come strumento di gestione

<sup>8</sup> Tale dato è stato anticipato pubblicamente nella giornata nazionale di incontro sulle malattie rare organizzata il 21 aprile 2015 a Venezia dal Tavolo Interregionale Malattie Rare. La pubblicazione ufficiale del dato è invece rintracciabile in Kodra Y, Ferrari G, Salerno P, Rocchetti A, Taruscio D. Il Registro nazionale e i Registri Regionali e Interregionali delle malattie rare. Rapporto 2001-2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/16).

dei processi assistenziali, altre principalmente come mezzi per rispondere al debito informativo verso il livello centrale. Nel primo caso si è collegato il sistema informativo di gestione dei casi che supporta la diagnosi e la presa in carico della persona con malattia rara, mettendo in relazione i diversi operatori sanitari e fornendo informazioni atte a prendere decisioni anche relativamente al percorso assistenziale, alle informazioni di carattere epidemiologico utili per la programmazione regionale e nazionale. In alcune regioni non è attivo un sistema informatizzato dedicato per la presa in carico delle persone con MR, ma è stato sviluppato un sistema a scopo di raccolta dati, in ottemperanza comunque a quanto previsto dal DM 279/2001. In questo secondo caso diventa più difficile l'aggiornamento dei dati da parte dei professionisti incaricati in quanto questo lavoro non è direttamente collegato alla gestione dei malati e quindi viene vissuto come un lavoro extra. Oltre a questa differenza di impostazione, vi è un'altra fondamentale diversità legata alle modalità di validazione dei dati (es. utilizzo di procedure di *record linkage* o meno). È quindi possibile oggi affermare che tutte le regioni si sono dotate di questo importante strumento anche se i dati presenti nei diversi RRMR non sono del tutto confrontabili soprattutto per quanto riguarda la copertura dell'intero universo delle persone con malattia rara della regione. Nei RRMR maturi, il dato relativo alla prevalenza di persone con malattia rara per singola regione è comunque analizzabile e confrontabile.

I motivi di queste differenze sono molteplici e sono stati oggetto negli ultimi anni prima dell'Accordo Conferenza Stato Regioni del 10 maggio 2007 e poi di un grossissimo sforzo di omogeneizzazione grazie al lavoro dei Coordinamenti regionali e del Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare che ha prodotto nel 2011 e nel 2013 dei documenti tecnici utili contenenti proposte operative

per migliorare la raccolta e validazione dei dati.

Valorizzando i dati di più Regioni, che hanno dimostrato di avere un RRMR di qualità (sia in termini di copertura della popolazione che di attendibilità delle informazioni raccolte), e altri lavori di ricerca<sup>9</sup>, nella prima edizione di MonitoRare si è giunti a definire il range 300.000 – 334.000 come stima attendibile entro cui collocare il numero complessivo dei malati rari in Italia di patologie comprese nella lista di cui all'Allegato I del DM 279/2001<sup>10</sup>. Considerato poi che 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”* si può arrivare a concludere che il numero complessivo di tutte le persone con malattia rara in Italia può collocarsi nell'intervallo compreso tra **450.000 e 670.000** persone (senza considerare i tumori rari) con una prevalenza tra lo 0,75% e l'1,1% della popolazione.

Per l'edizione 2016 di MonitoRare avremmo voluto realizzare un analogo capitolo dedicato a questo argomento avendo a disposizione i dati pubblicati dai registri regionali nei siti o nelle pagine dedicate a questa tematica nelle diverse regioni. Anche quest'anno questo non è stato possibile anche se alcuni, importanti, passi in avanti sono stati fatti.

Innanzitutto il Registro Nazionale ha pubblicato l'analisi dei dati 2001-2012<sup>11</sup> dove viene fatta una disamina attenta ed interessante per territorio e per gruppo di patologia di quei 112.749 casi che sono stati comunicati dalle regioni e PPAA al 30 giugno 2012. Sono, inoltre, in fase di validazione da parte delle Regioni, i dati aggiornati al 31 dicembre 2014 che saranno l'oggetto della prossima pubblicazione sul tema del Centro Nazionale Malattie Rare<sup>12</sup>.

<sup>9</sup> 1) 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, 19 March 2014, Orphanet Journal of Rare Diseases; 2) Registro Lombardo Malattie Rare (ReLMaR), Rapporto al 31 dicembre 2014, A cura del: Centro di Coordinamento Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri” - Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare “Aldo e Cele Daccò”

<sup>10</sup> Sprue celiaca esclusa

<sup>11</sup> Kodra Y, Ferrari G, Salerno P, Rocchetti A, Taruscio D. Il Registro nazionale e i Registri Regionali e Interregionali delle malattie rare. Rapporto 2001-2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/16).

<sup>12</sup> In occasione dell'Open day - “Il Piano Nazionale Malattie Rare. Le istanze delle Associazioni” - incontro organizzato dal Ministero della Salute in collaborazione con il Centro nazionale delle malattie rare dell'Istituto superiore di sanità e presieduto dal Sottosegretario alla salute Vito De Filippo, svoltosi a Roma in data 10 dicembre 2015, è stato anticipato un aggiornamento, parziale, del dato al 31.12.2014 che portava a quota 198.445 i casi censiti nel RNMR.



In secondo luogo, ma non meno importante, in quest'ultimo anno si è sviluppato anche a livello italiano, il lavoro di individuazione dei centri di competenza candidati ad entrare negli *European Reference Network*, la cui prima call si è chiusa nello scorso mese di giugno. Al fine di individuare i centri sulla base dell'effettiva esperienza nelle diverse patologie si è convenuto, in accordo con il Ministero della Salute, che il numero di pazienti seguiti fosse il principale indicatore di riferimento e pertanto le regioni hanno proceduto ad aggiornare al 31.12.2014 i dati inviati al Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità e relativi al numero di persone con malattia rara presenti nel territorio regionale e afferenti ai diversi centri accreditati per le malattie rare. Questo percorso si è ormai concluso e a breve, come anticipato, dopo la necessaria validazione da parte dei soggetti interessati, dovrebbero essere resi pubblici dal CNMR-ISS i dati raccolti attraverso la pubblicazione di una versione aggiornata dei precedenti rapporti. Ad oggi (luglio 2016) i dati in questione non sono ancora stati pubblicati in tutti i siti regionali. A tal proposito le persone con malattia rara, se interessate a conoscere elementi di epidemiologia anche macro (tutti i malati rari) rispetto alla propria regione si trovano in situazioni molto differenziate. Da un lato, infatti, vi sono regioni come la Lombardia e l'Emilia Romagna che hanno come prassi quella di rendere pubblici e tempestivamente accessibili i dati raccolti sul registro attraverso report, a volte anche semestrali, che rappresentano anche l'andamento longitudinale delle informazioni. Altre regioni, come la Toscana e la Liguria, prevedono delle pagine dedicate nel proprio sito istituzionale dove il numero delle persone con malattia rara in regione viene periodicamente aggiornato. Per altre regioni, come il Veneto, le informazioni sono disponibili anche attraverso la forma delle pubblicazioni scientifiche. Il dettaglio delle informazioni fornite e il grado di tempestività con le quali le informazioni vengono aggiornate sono chiaramente diverse da territorio a territorio: alcune regioni non hanno un aggiornamento recente dei dati (es. in alcune realtà l'ultimo report pubblicato è relativo al 2013). Infine, alcune regioni rimandano direttamente alla consultazione dei dati del registro nazionale delle malattie rare e, da ultimo, alcune altre non hanno nemmeno una pagina dedicata

a questo argomento.

Come si vede, senza entrare nel merito dei numeri e della qualità delle informazioni messe a disposizione degli stakeholder attraverso i canali ufficiali, la politica di gestione e condivisione delle informazioni è molto diversa: alle persone con malattia rara non resta che auspicare che il coinvolgimento dei processi di programmazione delle politiche, auspicato anche dallo stesso PNMR 2013-2016, inizi con la condivisione delle informazioni e che il patrimonio statistico informativo disponibile alle regioni e al livello nazionale venga reso facilmente accessibile per consentire una partecipazione paritaria a tutti gli stakeholder nella governance del sistema delle malattie rare, dalla programmazione degli interventi alla gestione dei percorsi di diagnosi, cura e assistenza delle persone con malattia rara.

## 4. La metodologia di lavoro del secondo rapporto

**Romano Astolfo**  
Sinodè

**Stefania Porchia**  
Sinodè

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

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

I materiali che seguono, possono essere divisi in tre macro-sezioni in funzione del contesto di riferimento. Rispetto alla prima edizione del rapporto si è operata un'analisi più contenuta della situazione italiana nel contesto europeo (Sezione B), in quanto non essendo più stato aggiornato il rapporto annuale EUCERD sullo stato dell'arte delle attività per le malattie rare in Europa (i cui ultimi dati disponibili sono aggiornati a fine 2013) non è stato possibile desumere da fonte certa e attendibile tutti i valori degli indicatori definiti dalla "Raccomandazione EUCERD sugli indicatori chiave per i Piani/le Strategie Nazionali per le Malattie Rare" del 6 giugno 2013, una cui selezione, nella precedente edizione, era stata utilizzata come base per il confronto.



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

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



Per ciascuna area di intervento sono stati individuati degli indicatori di riferimento, alcuni dei quali sono stati direttamente desunti dagli indicatori previsti per il monitoraggio del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016; mentre altri sono stati ricavati dall'esperienza maturata da UNIAMO F.I.M.R. onlus in questi anni, in particolare, nell'organizzazione e gestione delle Conferenze Nazionali del progetto EUROPLAN del 2010 e del 2013/2014<sup>13</sup>, dalle competenze sviluppate nella partecipazione ai vari gruppi di coordinamento regionale per le malattie rare nei quali la Federazione è coinvolta e, ultimo, ma non meno importante, dalle conoscenze acquisite e dalle relazioni intessute nei numerosi progetti e iniziative sviluppate con i diversi portatori di interesse del settore delle malattie rare (Ministero della Salute, Regioni, ISS CNMR, Agenas, Federazioni e Società scientifiche dei medici, Fondazione Telethon, Farmindustria, CARD, Case Farmaceutiche, ... ..).

I paragrafi della Sezione C hanno la seguente comune struttura di massima. Innanzitutto, vi è una breve introduzione all'oggetto del paragrafo, 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 quadriennio<sup>14</sup> sia a livello europeo (da parte di Commissione, Consiglio, EUCERD ora CEGRD, ...) sia a livello nazionale (da parte di Ministero, Conferenza Unificata, Conferenza Stato-Regioni, ...). A questa prima parte descrittiva del contesto e del tema, segue la presentazione, in forma grafica o tabellare, di alcune evidenze (dati, indicatori) secondo uno schema comune nel quale sono esplicitati:

- l'obiettivo informativo
- la fonte di riferimento
- il periodo di riferimento
- la tipologia dell'informazione: input, processo, output, outcome

- l'area di obiettivo del PNMR di riferimento, ovvero
  1. Rete
  2. Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio
  3. Nomenclatura e codifica
  4. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
  5. Empowerment/Associazioni
  6. Ricerca
  7. Formazione
  8. Informazione
  9. Prevenzione
  10. Farmaci
  11. Sostenibilità economica

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

Infine, nel box "Approfondimenti" sono riportati, laddove pertinenti, ulteriori elementi inerenti il tema oggetto di discussione: sia in termini di definizioni utilizzate (una sorta di "glossario") che di buone pratiche e/o di esperienze significative che si ritiene opportuno portare all'attenzione del lettore oppure di approfondimenti in termini di analisi specifiche (come nel caso dei laboratori di genetica di cui al par. 3.2). Un ulteriore paragrafo è dedicato alla presentazione della situazione sul versante degli aspetti socio-sanitari, sociali e del lavoro, in quanto, pur non essendo considerati nel Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, rappresentano degli aspetti fondamentali per garantire la qualità della vita delle persone con malattia rara.

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

- a. il quadriennio 2012-2015: il 2012 è, infatti, l'anno in cui la prima bozza di Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 è stata presentata ufficialmente;
- b. la data del 31.12.2015, laddove non era disponibile il dato di trend.

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

<sup>13</sup> La seconda Conferenza Nazionale EUROPLAN è stata realizzata nell'ambito del work-package n. 4, coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, dell'EUCERD Joint Action (2012-2015).

<sup>14</sup> Laddove rilevante sono stati inseriti anche provvedimenti degli anni precedenti, soprattutto nei casi in cui i relativi aspetti attuativi siano stati disciplinati nel quadriennio 2012-2015.

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

Il lavoro svolto, grazie alla fondamentale collaborazione di numerose persone in rappresentanza di diversi enti/organizzazioni che qui ringraziamo<sup>15</sup>, pur nell'apprezzabilità del tentativo di sintesi e di organicità, non è tuttavia esente da alcuni limiti che riteniamo corretto esplicitare in una logica di miglioramento continuo del proprio operare, anche al fine di migliorare le future edizioni del rapporto:

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

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

---

<sup>15</sup> Gli enti/organizzazioni che hanno collaborato alla stesura del rapporto fornendo dati, indicazioni e suggerimenti sono più diffusamente ricordati nella sezione dei "Ringraziamenti" alla fine del documento.





La situazione italiana  
nel contesto europeo

# b ■ La situazione italiana nel contesto europeo

**Romano Astolfo**

Sinodè<sup>16</sup>

La “Raccomandazione EUCERD sugli indicatori chiave per i Piani/le Strategie Nazionali per le Malattie Rare”

del 6 giugno 2013, ha avuto il merito di definire, per la prima volta, un sistema di riferimento comune per confrontare lo stato dell’arte dei diversi Paesi nel settore delle malattie rare. La raccomandazione fornisce,

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

<sup>16</sup> Un particolare ringraziamento a Simona Bellagambi, rappresentante di UNIAMO F.I.M.R. onlus nel Consiglio Direttivo e nel Consiglio delle Alleanze di EURORDIS e Advisor EURORDIS nel progetto EUROPLAN, per la preziosa collaborazione fornita nel recupero di parte delle informazioni considerate in questo capitolo.



infatti, un elenco di 21 indicatori la cui finalità è quella di assicurare la possibilità di rilevare, su base annuale, dati e informazioni rilevanti sul processo di pianificazione e di implementazione dei piani/delle strategie nazionali sulle malattie rare nei diversi Paesi Membri. I 21 indicatori coprono, con un diverso grado di dettaglio, tutte le diverse aree della Raccomandazione del Consiglio 2009 come evidenziato in tabella.

Nonostante i limiti metodologici di alcuni degli indicatori proposti, il merito della Raccomandazione EUCERD è molto importante perché orienta alla raccolta di una base comune di informazioni di rilevante valore di cui non solo la Commissione Europea può disporre per verificare l'implementazione della "Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare" ma che anche i singoli Stati Membri possono avere a disposizione sia per verificare dove si posizionano nel confronto con gli altri Paesi sia per elaborare degli indicatori a livello nazionale, con i necessari adattamenti del caso, per monitorare i propri Piani/Strategie.

In questa logica, nella prima edizione di MonitoRare, si è presentato un quadro analitico di confronto fra l'Italia e gli altri Stati Membri, valorizzando come base informativa i report finali delle Conferenze Nazionali EUROPLAN II realizzate nell'ambito del work-package n° 4 dell'EUCERD Joint Action (2012-2015), da un lato, e, soprattutto, la miniera informativa che rispondeva al nome del Rapporto EUCERD 2014 (Parte V)<sup>17</sup>, dall'altro. Il Rapporto EUCERD, del quale non sono stati finora pubblicati aggiornamenti successivi a quello sopra indicato (che rappresentava il quadro della situazione a fine 2013), aveva il pregio di rappresentare annualmente in forma discorsiva ma puntale la situazione di ogni Stato Membro nel settore delle malattie rare. In ragione del suo mancato aggiornamento, non è quindi possibile in questa edizione presentare un analogo confronto sistematico tra la realtà italiana e quella degli altri Paesi europei. Vi sono, però, alcune evidenze che riteniamo utile presentare, in quanto, ancorché frammentarie, consentono di confermare alcune positività della situazione italiana di cui il box di approfondimento fornisce una rapida scheda di lettura utilizzando gli indicatori di cui alle Raccoman-

dazioni EUCERD. Il confronto con le più aggiornate informazioni disponibili a livello europeo conferma, infatti, il quadro abbastanza positivo del contesto italiano nel suo complesso, anche se spesso caratterizzate da evidenti disomogeneità territoriali soprattutto sul versante assistenziale. Ci riferiamo in particolare:

- ▶ al buon posizionamento del sistema italiano sul fronte della ricerca, pur in assenza di finanziamenti o di programmi di ricerca specificatamente dedicati alle malattie rare (ID 13-14), come confermano i seguenti dati:
  - nel 2014 solo i gruppi di ricerca di Germania (57 progetti) e Francia (49 progetti) hanno decisamente sopravanzato l'Italia (27 progetti) e l'Inghilterra (30 progetti) come capofila dei progetti finanziati con il Settimo Programma Quadro della Ricerca. La graduatoria è sostanzialmente sovrapponibile anche per quanto riguarda la partecipazione come partner ai progetti finanziati con il Settimo Programma Quadro della Ricerca: al primo posto la Germania (182 progetti), quindi la Francia (151 progetti), l'Inghilterra (134 progetti), l'Italia, al quarto posto con 123 progetti, l'Olanda (102 progetti) e la Spagna (68 progetti) (cfr. Sezione C) par. 2.1)
  - la quota di progetti di ricerca sulle malattie rare inseriti nella piattaforma ORPHANET con la presenza di gruppi di ricerca italiani passa dal 18,3% del 2014 al 19,8% del 2015 (cfr. Sezione C) par. 2.1);
- ▶ all'attività dei laboratori clinici e alle politiche relative agli screening, con particolare riferimento a quello delle malattie metaboliche ereditarie
  - anche per il 2015 la quota di laboratori clinici italiani censiti nel sito [www.orpha.net](http://www.orpha.net) rimane intorno al 16% del totale, in linea con gli anni precedenti (cfr. Sezione C) par. 3.2);
  - secondo i dati estratti da Orphaet al 1 luglio 2016, la graduatoria dei Paesi che offrono il maggior numero di test vede al primo posto la Germania (2.648 geni), quindi la Spagna (1.835 geni), la Francia (1.695), l'Olanda

<sup>17</sup> Rodwell C., Aymé S., eds., "2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2014

(1.330) e l'Italia (1.228). I Paesi che occupano i primi tre posti in graduatoria li ritroviamo anche per quanto riguarda il numero di malattie rare che è possibile testare: sempre al primo posto la Germania (2.074), seguita da Spagna (1.855), Francia (1.606), al quarto posto l'Italia (1.165) seguita dall'Olanda (1.059) (cfr. Sezione C) par. 3.2);

- ▶ all'esistenza di help-line istituzionali di riferimento per le malattie rare (ID 8-9);
  - sono ben 2 (Telefono Verde Malattie Rare del CNMR- ISS e Coordinamento delle malattie rare della Regione Veneto) su 12 help-line istituzionali che partecipano all'European Network of Rare Diseases Help Lines (Enrdhl) in cui sono attualmente presenti 7 diversi Paesi: Bulgaria, Croazia, Francia, Italia, Portogallo, Romania, Spagna e Svizzera (cfr. Sezione C) par. 1.2);
  - ▶ da ultimo, ma non per questo meno importante, è da segnalare la ricchezza del tessuto associativo di settore italiano: i dati degli ultimi 4 anni evidenziano una crescita del "contingente" italiano che nel 2015 è arrivato a rappresentare il 12,2% delle associazioni registrate sul sito di Orphanet (cfr. Sezione C) par. 1.1).

Nella prima edizione di *MonitoRare*, gli altri elementi di forza del sistema italiano rispetto al panorama europeo erano stati individuati nei seguenti aspetti, sui quali non sono però disponibili dati di confronto aggiornati:

- nel sistema di sorveglianza e monitoraggio implementato su base regionale/interregionale e nazionale (ID 11-12);
- nel modello organizzativo delle reti regionali delle malattie rare e all'eccellenza di diversi centri di competenza ora chiamato al banco di prova degli European Reference Network (ID 5-6-7);
- nell'accessibilità del farmaco attraverso i diversi percorsi definiti nel tempo (ID 15-16).

Un ulteriore elemento positivo che va ricordato è che l'Italia non solo si è dotata di un Piano Nazionale Malattie Rare 2013 – 2016 adottato con l'approvazione in sede di Conferenza Stato – Regioni del 16 ottobre 2014 (ID 1), ma, con il via libera della Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, nell'incontro del 7 luglio 2016, alla proposta di DPCM recante "Nuova definizione dei livelli essenziali di assistenza" sta per definire, finalmente, i nuovi livelli essenziali di assistenza e l'aggiornamento dell'elenco delle malattie rare di cui all'Allegato A del DM n. 279/2001. Lo stesso provvedimento prevede anche l'inserimento nei LEA dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie individuando le relative risorse necessarie al suo avvio (ID 18-19).

Per contro, in negativo, va invece, evidenziato come permanga la mancata costituzione, con un evidente ritardo rispetto agli altri Paesi, del cd. "Comitato Nazionale"<sup>18</sup> (ID 2-3) 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.

È chiaro che si tratta di indicazioni importanti, ma parziali, che andrebbero ulteriormente integrate e approfondite e per le quali, in assenza di dati aggiornati di confronto, rimandiamo a successive occasioni di approfondimento.

Nel chiudere questo capitolo non ci resta quindi che auspicare che il valore del Rapporto EUCERD possa essere ripreso e ulteriormente sviluppato, anche in forma più sintetica e schematica, valorizzando allo scopo le indicazioni contenute nella "Raccomandazione EUCERD sugli indicatori chiave per i Piani/le Strategie Nazionali per le Malattie Rare"<sup>19</sup>.

<sup>18</sup> Estratto dal PNMR 2013-2016: "Quale strumento di governo del sistema, appare necessaria l'istituzione di un Comitato Nazionale che veda la partecipazione di tutti i soggetti coinvolti (il Ministero della salute e gli altri Ministeri interessati, le Regioni, l'AIFA, l'ISS, Agenas e le Associazioni dei pazienti), con il compito di delineare le linee strategiche da attuare nei settori della diagnosi e dell'assistenza, della ricerca, della tutela e promozione sociale, della formazione, informazione e del sistema informativo, di indicare le priorità di impiego delle risorse dedicate alle MR e svolgere attività di monitoraggio".

<sup>19</sup> Magari tenendo in considerazione alcuni limiti metodologici e omissioni dell'impianto ben evidenziati nella prima edizione di *MonitoRare*.



### La fotografia della realtà italiana attraverso gli indicatori EUCERD (al 31.12.2015)

ID	Indicatore	Italia
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	Sì, PNMR 2013-2016
2	Esistenza di un Comitato di esperti sulle malattie rare	No. La sua costituzione è prevista nel PNMR 2013-2016 e prevede la rappresentanza degli stakeholder
3	Rappresentanza ufficiale e permanente dei pazienti nelle fasi di sviluppo, monitoraggio e valutazione del Piano	No, solo consultazione in fase di sviluppo
4	Adozione della definizione EU di malattia rara	Sì, le misure del Piano / strategia vengono applicate utilizzando la definizione UE
5	Presenza di una politica nazionale per la creazione di Centri di competenza per le malattie rare	Sì, esistente, pienamente attuato
6	Numero di Centri di competenza nazionali e regionali rispondenti alla politica nazionale	Tutti (n=234) 3,8 centri per milione di abitanti
7	Partecipazione dei Centri di Competenza nazionali e/o regionali alle Reti Europee di riferimento (ERN)	In corso
8	Il Piano/Strategia supporta lo sviluppo di e la partecipazione a un sistema di informazione sulle malattie rare	Sì, nazionale, regionale e partecipazione in ORPHANET
9	Esistenza di Help Line per le malattie rare	Sì, sostenute da finanziamenti pubblici e privati (per pazienti e professionisti)
10	Presenza di una politica nazionale sullo sviluppo, adattamento e attuazione di linee guida di pratica clinica	No
11	Tipo di classificazione/codifica usato dal sistema sanitario	ICD9-CM - ICD10 + Orpha code (in alcune realtà)
12	Esistenza di una policy nazionale sui registri e la raccolta di dati sulle malattie rare	Sì (RNMR e Registri regionali MR)
13	Esistenza di programmi e/o progetti di ricerca per le malattie rare	No
14	Partecipazione in iniziative di ricerca europee e internazionali	Sì, E-Rare, IRDiRC, RD Connect
15	Numero di Prodotti Medicinali Orfani (OMP) con l'autorizzazione dell'UE al commercio disponibili nel Paese	66
16	Esistenza di un sistema governativo per l'uso compassionevole dei medicinali	Sì
17	Esistenza di programmi di supporto all'integrazione dei malati rari nella loro vita quotidiana	Sì, 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
19	Ammontare dei fondi pubblici allocati al Piano/Strategia	Nessun fondo erogato in maniera dedicata e strutturata
20	Fondi pubblici specifici allocati per la ricerca sulle malattie rare	No
21	Fondi pubblici specificatamente allocati per progetti/azioni di ricerca sulle malattie rare per anno dall'inizio del piano	Informazione non disponibile <sup>20</sup>

<sup>20</sup> Vi sono progetti specifici per le malattie rare finanziati all'interno di programmi generali di ricerca.





Il panorama  
italiano

# C. Il panorama italiano

## 1. Responsabilità Sociale

**Romano Astolfo**  
Sinodè

**Stefania Porchia**  
Sinodè

**Paola Bragagnolo**  
Sinodè

La Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02) riprende la riflessione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che ha "definito la responsabilizzazione del paziente come un prerequisito per la salute e ha promosso una collaborazione proattiva e una strategia di autosufficienza volta a migliorare gli esiti sanitari e la qualità della vita dei pazienti che soffrono di affezioni croniche"<sup>21</sup>. In tal senso, la Raccomandazione ricorda che il ruolo dei gruppi di pazienti indipendenti è cruciale sia in termini di sostegno diretto ai singoli affetti dalla malattia, sia in termini di lavoro che essi svolgono collettivamente per migliorare le condizioni della comunità di pazienti affetti da malattie rare nel suo insieme e per le generazioni future. Per questo la Raccomandazione ha previsto che gli Stati membri perseguano l'obiettivo di coinvolgere i pazienti e i loro rappresentanti nel processo di elaborazione di politiche e promuovano le attività dei gruppi di pazienti.

Tale attenzione è stata ribadita anche nel Piano Nazionale Malattie rare adottato con l'accordo in Conferenza Stato Regioni del 16 ottobre 2014 nel quale si

*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;

afferma che "l'obiettivo principale ... è lo sviluppo di una strategia integrata, globale e di medio periodo per l'Italia sulle MR, centrata sui bisogni assistenziali della persona e della sua famiglia e **definita con il coinvolgimento di tutti i portatori di interesse**" prevedendo quale strumento di governo del sistema "l'**istituzione di un Comitato Nazionale che veda la partecipazione di tutti i soggetti coinvolti** (il Ministero della salute e gli altri Ministeri interessati, le Regioni, l'AIFA, l'ISS, Agenas e le **Associazioni dei pazienti**)". Alle associazioni delle persone con malattia rare è poi dedicato un paragrafo specifico degli obiettivi del PNMR 2013-2016 per incoraggiarne la partecipazione ai percorsi assistenziali e decisionali.

Da ricordare, in materia di associazionismo, l'approvazione della Legge n. 196 del 6 giugno 2016, "Delega al Governo per la riforma del Terzo Settore, dell'impresa sociale e per la disciplina del servizio civile universale" attraverso la quale si è finalmente data una chiara e unitaria definizione di natura, ambiti di azione, finalità e confini del terzo settore.

<sup>21</sup> <http://www.euro.who.int/Document/E88086.pdf>





Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016

### 3.5 ASSOCIAZIONI/EMPOWERMENT

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

Principali provvedimenti a livello italiano nel periodo 2012-2016

- Legge 6 giugno 2016, n. 196 “Delega al Governo per la riforma del Terzo Settore, dell’impresa sociale e per la disciplina del servizio civile universale”

## 1.1 Associazioni

Obiettivo informativo

**Numero di associazioni dei pazienti con malattia rara registrate sul sito di Orphanet: il dato europeo e il dato italiano**

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

Fonte	Periodo di riferimento
Orphanet	2012-2015

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	5

Commento

La crescita e il consolidamento di Orphanet come strumento di informazione di riferimento per le malattie rare è confermata anche dal numero in valore assoluto e dal relativo incremento negli ultimi 4 anni del numero di associazioni di malattia rara registrate sul sito di Orphanet: da 2.467 nel 2012 a 2.716 nel 2015 (+10%). È interessante osservare come l’incremento in termini percentuali sia quasi triplo per le associazioni italiane che passano dalle 265 del 2012 alle 332 del 2015 (+25,2%), portando così il “contingente” italiano a rap-

presentare il 12,2% delle associazioni registrate sul sito di Orphanet. Le malattie rare “coperte” da almeno una associazione di pazienti presente e attiva sul territorio italiano, secondo i dati del sito di Orphanet, sono 448 e rappresentano il 6,6% del totale delle malattie rare.

Obiettivo informativo

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

Regione	Residenti	Totale		
		n°	%	Tasso x 100.000
Abruzzo	1.326.513	4	1,2%	0,30
Basilicata	573.694	1	0,3%	0,17
Calabria	1.970.521	1	0,3%	0,05
Campania	5.850.850	11	3,3%	0,19
Emilia Romagna	4.448.146	29	8,7%	0,65
Friuli Venezia G.	1.221.218	7	2,1%	0,57
Lazio	5.888.472	66	19,9%	1,12
Liguria	1.571.053	12	3,6%	0,76
Lombardia	10.008.349	80	24,1%	0,80
Marche	1.543.752	5	1,5%	0,32
Molise	312.027	0	0,0%	0,00
Trentino Alto Adige	1.059.114	20	6,0%	1,89
Piemonte	4.404.246	11	3,3%	0,25
Puglia	4.077.166	5	1,5%	0,12
Sardegna	1.658.138	11	3,3%	0,66
Sicilia	5.074.261	33	9,9%	0,65
Toscana	3.744.398	4	1,2%	0,11
Umbria	891.181	2	0,6%	0,22
Valle d'Aosta	127.329	1	0,3%	0,79
Veneto	4.915.123	29	8,7%	0,59
<b>TOTALE</b>	<b>60.665.551</b>	<b>332</b>	<b>100%</b>	<b>0,55</b>

Fonte	Periodo di riferimento
Orphanet	2015

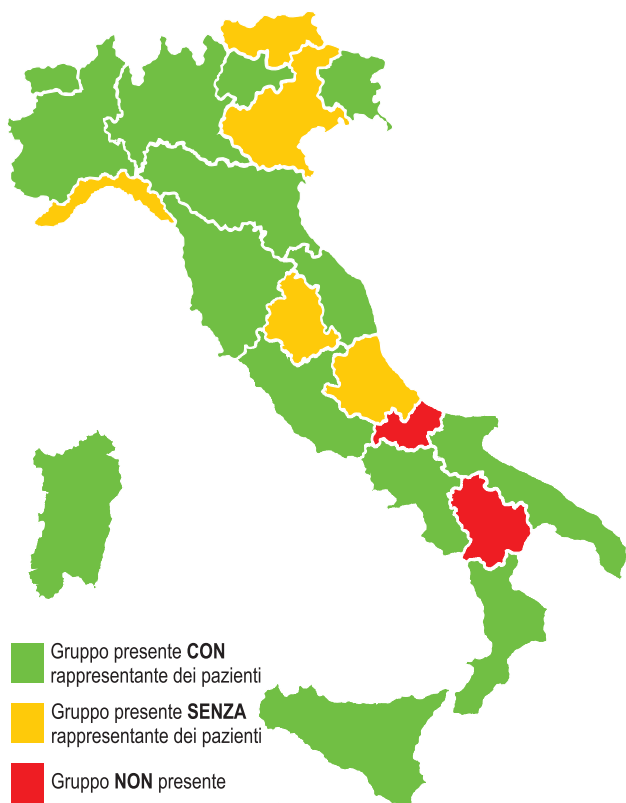
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	5

*Commento*

Complessivamente le associazioni nazionali registrate sul sito [www.orpha.net](http://www.orpha.net) sono 332 (al 31.12.2015): va precisato che Orphanet raccoglie informazioni sulle sole sedi nazionali delle associazioni al fine di evitare informazioni ridondanti. Secondo il censimento delle associazioni d'utenza per le malattie rare, realizzato dal Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare nel periodo 2012-2013, a livello nazionale erano presenti 1.079 sedi operative e 695 sedi legali di associazioni<sup>21BIS</sup>, diverse delle quali anche non di rilievo nazionale. Il valore medio è 0,55 sedi di associazioni per 100.000 abitanti, con forti oscillazioni interregionali: dal 0,05 della Calabria, all'1,9 del Trentino Alto Adige.

*Obiettivo informativo*

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



Fonte	Periodo di riferimento
Uniamo 2016	2015
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	1,5

*Commento*

Pur non essendo obbligati dalla normativa vigente, diverse Regioni hanno sentito l'esigenza in questi anni, di costituire, accanto al Centro di Coordinamento regionale per le malattie rare (di cui all'Accordo Conferenza Stato Regioni del 10 maggio 2007) un ulteriore strumento di supporto al governo del sistema delle malattie rare su base regionale che possiamo definire, come una sorta di **organismo di partecipazione a livello regionale sulle malattie rare**<sup>22</sup>. Questo organismo, già definito nel precedente rapporto anche come **gruppo di indirizzo regionale sulle malattie rare**<sup>23</sup>, ha assunto denominazioni diverse in funzione del contesto, degli obiettivi e dei soggetti coinvolti. A titolo esemplificativo, è sufficiente qui ricordare l'esperienza di alcuni territori come la Regione Lombardia ("Gruppo di lavoro"), la Regione Piemonte ("Tavolo Tecnico-Specialistico"), la Regione Marche ("Coordinamento Regionale Malattie Rare"), la Regione Puglia ("Coordinamento regionale delle malattie rare"), la Regione Sardegna ("Comitato Tecnico Regionale sulle Malattie Rare") e, da ultima, la Regione Sicilia ("Coordinamento regionale per le malattie rare"). La diversità di denominazione esprime chiaramente anche una diversità di funzioni e si è tradotta, nella realtà dei fatti, in esperienze che si sono declinate in maniera molto eterogenea (a partire dal coinvolgimento o meno delle persone con malattia rara e/o dei loro rappresentanti associativi) pur mantenendo alcuni elementi di trasversalità. Questa esperienza è ormai diffusa e prevede il coinvolgimento anche dei rappresentanti dei pazienti in 14 regioni/province autonome (l'area vasta Piemonte e Valle D'Aosta, Lombardia,

<sup>21BIS</sup> 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

<sup>22</sup> Le denominazioni utilizzate su base regionale, infatti, differiscono nella formulazione utilizzata che, però, può essere sinteticamente riassunta come da proposta.

<sup>23</sup> Questa prima definizione è stata coniata nell'ambito del progetto "Carosello" che è stato realizzato nel 2014-2015 da UNIAMO F.I.M.R. onlus, grazie al co-finanziamento del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali.



Friuli Venezia Giulia, Toscana, Marche, Lazio, Campania, Puglia, Sardegna, P.A di Trento, Emilia Romagna e da ultime Sicilia e Calabria che ne hanno disciplinato la costituzione nel 2016); a queste si aggiunge l'Emilia Romagna dove è, invece, stata formalizzata la partecipazione delle associazioni dei pazienti nelle determine di istituzione dei gruppi tecnici per le diverse malattie rare. In altre 2 Regioni (Liguria, e Abruzzo), il gruppo è stato costituito senza la presenza dei rappresentanti dei pazienti: va precisato che la Regione Liguria ha coinvolto i rappresentanti delle associazioni dei pazienti attraverso il "Gruppo di consultazione per le malattie rare" istituito ancora nel 2008 che in questi anni ha fattivamente collaborato con il Coordinamento regionale per le malattie rare. Nella Regione Umbria le rappresentanze associative sono coinvolte ma tale partecipazione non è ancora stata oggetto di un provvedimento formale di ufficializzazione, come nel caso del Veneto. Le modalità di individuazione dei rappresentanti delle persone con malattia rara sono state diversificate:

- nel numero: una o più persone;
- nel soggetto considerato: la persona in quanto tale o come rappresentante dell'associazionismo;
- nelle modalità: nomina piuttosto che richiesta di indicare un rappresentante
- nei criteri di definizione della rappresentatività delle Associazioni.

Si tratta di aspetti non rilevanti 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 che afferma la necessità di garantire le seguenti azioni:

- *"incentivare la costruzione di un rapporto collaborativo finalizzato ad una partecipazione dei pazienti ai processi decisionali, incoraggiando la loro informazione e formazione e sostenendo atteggiamenti solidali e comunitari"*;
- *"la partecipazione delle organizzazioni dei pazienti nei processi decisionali dovrà avvenire secondo un principio di rappresentanza"*.

Da ultimo, poi, il PNMR arriva ad identificare quale in-

dicatore 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"*.

Questo gruppo non è ovviamente l'unica modalità possibile di inclusione delle persone con malattia rara nei processi decisionali che li riguardano: ad esempio in Regione Veneto e nelle Province Autonome di Bolzano e di Trento, come in Lombardia e in Friuli Venezia Giulia (tanto per fare degli esempi), i rappresentanti dei pazienti sono stati formalmente coinvolti anche nei lavori di definizione dei percorsi assistenziali dei malati, insieme ai centri di competenza, ai rappresentanti dei MMG e dei PLS e dei Distretti sia per la componente sanitaria che sociale.

#### *Approfondimenti*

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

#### **Definizione**

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

## Finalità

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

## Compiti

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

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

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

### European Patient Advocacy Group - ePAG

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

Il numero dei rappresentanti per ciascun ePAG è determinato in base all'ambito di applicazione del rispettivo ePAG. Un requisito fondamentale per diventare rappresentante dei pazienti negli ePAG è l'affiliazione ad un'associazione dei pazienti presente in Europa. I rappresentanti hanno un mandato permanente ufficiale per poter rappresentare EURORDIS e le associazioni dei pazienti ad essa affiliate e garantire, quindi, un'equa rappresentanza del punto di vista dei pazienti nelle rispettive ERN. I rappresentanti sono anche membri dei rispettivi Consigli Direttivi delle ERN. Le associazioni dei pazienti (membri di EURORDIS e non



con sede in tutta l'Unione Europea) che hanno espresso un interesse per gli ePAG sono state invitate a votare on-line ad inizio 2016 per scegliere i rappresentanti ePAG per il proprio raggruppamento ERN. Le prime elezioni hanno premiato anche diversi rappresentanti dei pazienti italiani (17 su un totale di 86).

## 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, nel quale le informazioni presenti sono previamente validate da esperti a livello internazionale e aggiornate regolarmente (per tutti i dati compare, infatti, la data dell'ultimo aggiornamento), tutte le indagini svolte in questi ultimi anni<sup>24</sup> hanno tuttavia evidenziato come le persone affette da malattie rare e i loro familiari segnalino spesso difficoltà nell'ottenere le informazioni di loro interesse, validate e aggiornate. Allo stesso modo, i professionisti della salute hanno difficoltà ad accedere a queste informazioni, in molti casi scarse e spesso "disperse" all'interno delle pubblicazioni scientifiche.

L'informazione può essere quindi considerata come una delle maggiori criticità per le malattie rare. Questo nonostante in Italia esista una pluralità di fonti di informazione sulle malattie rare che dipendono dai diversi soggetti che intervengono sul tema, molte delle quali

valorizzano il web o lo strumento della help-line come supporto (es. TVMR CNMR-ISS, linee telefoniche di riferimento istituite da alcune Regioni, al pari di altre linee telefoniche e sportelli dedicati sparsi nel territorio anche gestiti dalle Associazioni dei pazienti, [www.malattirari.it](http://www.malattirari.it), infoline di Telethon, ...). Questa apparente ricchezza nasconde infatti al suo interno diverse criticità: non esiste ad oggi una mappa chiara ed organica delle fonti di informazione disponibili non è noto per alcune fonti il grado di aggiornamento; ci sono ampi margini di sovrapposizione con una conseguente dispersione delle risorse investite, etc. etc.. Il principale potenziale fruitore delle informazioni (la persona con malattia rara e/o i suoi familiari) rischia quindi di trovarsi solo e disorientato in una giungla di informazioni delle quali a volta risulta anche difficile stabilire la qualità, soprattutto se non provengono da fonti istituzionali. A ciò si aggiunge la complessità dell'assetto istituzionale italiano che per alcuni temi, come le tutele sociali che riguardano anche le persone con malattia rara, comporta uno scenario molto complesso e articolato in ragione della regionalizzazione. Non va infine dimenticato che anche gli stessi professionisti sanitari vanno annoverati fra i potenziali beneficiari di informazioni sulle malattie rare (es. non solo sulla patologia ma anche sull'organizzazione del sistema, sui centri/presidi, etc. etc.).

Per le ragioni sopra indicate, anche lo stesso PNMR 2013-2016 insiste sulla necessità di sostenere e qualificare le fonti informative esistenti, anche attraverso l'adeguata formazione del personale deputato e l'adozione di sistemi di verifica e di controllo della qualità delle informazioni fornite come già avviene per Orphanet.

<sup>24</sup> Consultazione pubblica svoltasi in occasione della prima Conferenza Nazionale di EUROPLAN (2010), Indagine svolta sulle associazioni nell'ambito del progetto "Mercurio" promosso da UNIAMO F.I.M.R. onlus (2012), etc.

Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016

### 3.8 INFORMAZIONE

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

*Obiettivo informativo*

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

Anno	Numero di accessi al sito	Numero di pagine visitate sul sito
2012	4.397.294	12.207.186
2013	7.836.100	19.691.139
2014	5.422.288	32.425.302
2015	2.408.283	29.941.285

*Obiettivo informativo*

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

Anno	Numero di accessi al sito	Numero di pagine visitate sul sito
2012	18.320	32.904
2013	13.218	20.946
2014	13.823	20.820
2015	14.319	20.935

*Obiettivo informativo*

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

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

*Obiettivo informativo*

#### Numero di utenti registrati a "OrphaNews Europe" e "OrphaNews Italia"

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

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Orphanet	2012 - 2015	Output	8



### Commento

Il ruolo del sito di Orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)) si conferma come fonte qualificata di riferimento per l'informazione sulle malattie rare nonostante il numero di accessi nell'anno 2015 sia notevolmente diminuito, quasi dimezzato, passando da oltre 5.400.000 accessi del 2014 a 2.408.283 nel 2015. A tal proposito va ricordato come nel 2014 l'Autorità francese per la protezione dei dati, CNIL, abbia raccomandato ai gestori di siti web di informare la propria utenza sugli strumenti di misurazione utilizzati. Durante l'estate del 2014, è stato sviluppato un pop-up sul sito Orphanet con il quale veniva richiesto agli utenti l'autorizzazione per procedere a tale conteggio. La diminuzione del numero di sessioni e utenti nel 2015 si spiega con il fatto che gli utenti hanno rifiutato di essere conteggiati o sono rimasti connessi sulla pagina solo per un breve periodo di tempo e quindi non sono stati rilevati dallo strumento di misurazione. Tale procedura non ha avuto ripercussioni sulla durata delle visite ma può spiegare la diminuzione del numero totale di sessioni nel 2015 rispetto a quelle nel 2014 e l'analogo calo della percentuale di nuovi accessi. Anche perché si registra, invece, un trend positivo per il sito nazionale ([www.orphanet-italia.it](http://www.orphanet-italia.it)) che registra un buon aumento dei visitatori, passando da 13.823 del 2014 a 14.319 nel 2015, con una percentuale di nuovi visitatori che si attesta su livelli superiori all'80%.

Si riscontra un forte incremento di utenti registrati a "OrphaNews Europe", la newsletter elettronica quindicinale del Comitato degli Esperti sulle Malattie Rare dell'Unione Europea (da 14.500 nel 2012 a 16.100 nel 2015). Interessante segnalare come un analogo crescente interesse sia stato registrato dalla versione italiana "OrphaNews Italia", il cui numero di iscritti è più che raddoppiato nel corso del quadriennio 2012-2015 (da 2.465 nel 2012 a 6.160 nel 2015).

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

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

Fonte	Periodo di riferimento
CNMR - ISS	2012 - 2015

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	8

### Commento

Il Telefono Verde Malattie Rare (TVMR - 800 896949; dal Lunedì al Venerdì, ore 9.00-13.00) è stato istituito il 29-2-2008, in occasione del primo Rare Disease Day. Il servizio è gestito dal CNMR dell'ISS, attivo su base nazionale e gratuito. Dall'estero è raggiungibile via mail: [tvmr@iss.it](mailto:tvmr@iss.it). Il TVMR si rivolge alle persone con malattia rara e ai loro familiari, ai medici e a tutti gli operatori sanitari, sociali e socio-sanitari ed alla popolazione generale. A rispondere sono psicologi, unitamente a medici specialisti nel back-office. L'equipe, mediante un ascolto attivo e personalizzato, accoglie le richieste e, valorizzando le risorse esistenti a livello nazionale ed internazionale, fornisce informazioni su malattie rare, centri di diagnosi e cura, esenzioni, sperimentazioni cliniche, associazioni di pazienti, invalidità e disabilità. Inoltre contribuisce ad orientare le persone in cerca di diagnosi verso i centri clinici più appropriati. Sono stati oltre 260 i contatti nel corso dell'anno 2015 da parte degli operatori, in crescita rispetto all'anno precedente e in linea con il biennio precedente. Nello stesso anno sono stati 1.602 i contatti da parte di pazienti, di loro famigliari e di rappresentanti associativi. Accanto a queste tipologie principali, inoltre, vi sono altre categorie di utenti che contattano il TVMR, quali ad esempio rappresentanti istituzionali, giornalisti, studenti, operatori

di servizi informativi locali etc... Negli ultimi anni, si registra una leggera diminuzione del numero di contatti. Tale andamento potrebbe essere correlato all'attivazione nel corso del tempo di altri servizi di informazione, locali e/o regionali, e all'incremento dell'utilizzo dei canali web, sia istituzionali che associativi. Sono infatti attivi i numeri di riferimento di diverse Regioni, al pari di altre linee telefoniche (es. infoline di Telethon) oltre a numerosi sportelli dedicati sul territorio, all'interno di ASL, degli ospedali o gestiti dalle stesse associazioni dei pazienti. Tali servizi, indicati sovente ai propri utenti dallo stesso TVMR, essendo inseriti nel contesto sociale cui la persona con malattia rara e la sua famiglia fanno riferimento, possono fornire un supporto più capillare all'interno dei percorsi socio-assistenziali presenti nel territorio. Inoltre, la variabilità di dati è anche influenzata dal fatto che spesso pazienti, familiari e professionisti si rivolgono alla help-line nazionale quando i contatti con i servizi informativi locali non hanno soddisfatto completamente le loro richieste o desiderano informazioni relative ad altre regioni.

Di recente, per armonizzare le attività, ridurre la frammentarietà dell'informazione e condividere competenze e risorse, il CNMR-ISS ha promosso un'iniziativa che "mette in rete" vari coordinamenti regionali e servizi di informazione sulle malattie rare a livello regionale, operanti in ambito nazionale. Le Regioni che hanno già aderito all'iniziativa sono: Campania, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Lombardia, Marche, Piemonte e Valle d'Aosta, Puglia, Sardegna, Umbria, Toscana e Sicilia. A queste, naturalmente, se ne potranno via via aggiungere altre.

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

Sul fronte delle altre help-line telefoniche, gli strumenti esistenti si differenziano per le finalità e le modalità operative e conseguentemente per il supporto che sono in

grado di offrire agli utenti, nonché per il grado di copertura territoriale, con conseguenti diseguità di accesso all'informazione per le persone con malattia rara, anche se va detto che, non essendo le telefonate filtrate sulla base della residenza, nella teoria e anche nella pratica, le help line rispondono comunque a tutti. Negli ultimi anni hanno avuto una crescente diffusione i supporti informativi basati principalmente, se non esclusivamente, sul canale internet, generalmente promossi dalle associazioni di utenza, sia di natura più prettamente informativa (come nel caso di [www.malattirari.it](http://www.malattirari.it), promosso da UNIAMO F.I.M.R. onlus o di [www.malattierare.cittadinanzattiva.it](http://www.malattierare.cittadinanzattiva.it), promosso da Cittadinanza Attiva nel 2014) che interattiva, come nel caso dell'esperienza promossa da EURORDIS e NORD<sup>25</sup> attraverso le community dedicate alla malattie rare ([www.rareconnect.org/it](http://www.rareconnect.org/it), vd. box di approfondimento), che offrono un canale social riservato alla condivisione delle esperienze fra le persone con malattia rara. Si avverte, inoltre, la necessità di avere una help-line o un canale informativo specificatamente dedicato ai professionisti della salute (su cui ha lavorato anche UNIAMO F.I.M.R. onlus prevedendo una sezione dedicata all'interno del sito [www.malattirari.it](http://www.malattirari.it)).

#### Approfondimenti

##### ► Help Line regionali

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

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

- Coordinamento Regionale per le Malattie Rare della Regione Veneto (tel. 049 8215700; e-mail: [malattierare@regione.veneto.it](mailto:malattierare@regione.veneto.it)), al quale, dal lunedì al venerdì, dalle 9.00 alle 18.00, rispondono operatori specializzati: medici, farmacisti e una psicologa. Dal 2014 è stato attivato con lo stesso orario anche il numero verde gratuito 800-318811. I numeri degli

<sup>25</sup> INational Organization for Rare Disorders, associazione di riferimento delle persone con malattia rara negli Stati Uniti d'America





ultimi anni sono sostanzialmente stabili con circa 2.100 contatti annui con professionisti sanitari e/o altri operatori dei servizi e 1.100 contatti con i pazienti con malattia rara e/o loro familiari.

- Regione Toscana - Centro di Ascolto Malattie Rare: un servizio telefonico al quale è possibile rivolgersi se si sta affrontando una malattia rara o se la persona ammalata è un proprio familiare o assistito. Gli operatori del servizio offrono informazioni e sostegno psicologico. Si può telefonare al numero verde regionale gratuito 800 880101, attivo dal lunedì al venerdì dalle 9.00 alle 18.00 o inviare una e-mail a ascolto.rare@regione.toscana.it;
- Regione Lombardia - Istituto di ricerche farmacologiche "Mario Negri" IRCCS (035-4535304): servizio di help-line e di documentazione scientifico/divulgativa a disposizione degli ammalati e degli operatori sanitari.
- Regione Liguria – "Sportello regionale per le malattie rare" in funzione dal 9 novembre 2009 presso l'IRCCS Istituto Gaslini (010-56362937-2113; e-mail: malattierare@regione.liguria.it). Svolge funzioni di supporto per le famiglie e gli operatori di settore, per il collegamento funzionale con le strutture della rete regionale delle malattie rare ai fini della presa in carico del paziente pediatrico e adulto e dell'attivazione di percorsi personalizzati.
- Si segnala inoltre che anche diverse altre Regioni – es. Campania, Emilia Romagna, Lazio, Sardegna, Sicilia, Friuli Venezia Giulia, Piemonte, Provincia Autonoma di Trento, ... - hanno messo a disposizione dei pazienti e dei loro familiari dei recapiti telefonici ai quali rivolgersi per ricevere informazioni e consulenza sulle malattie rare.

► Infoline di Telethon ([infoline.telethon.it/il-servizio-infoline](http://infoline.telethon.it/il-servizio-infoline))

Infoline è il servizio informativo messo a disposizione di tutti coloro che necessitano di informazioni sulle malattie genetiche e risponde alle richieste che giungono a Telethon, fornendo i riferimenti utili per la diagnosi e per la presa in carico dei pazienti e le ultime notizie riguardanti gli studi in corso sulle patologie genetiche. L'Infoline è accessibile via e-mail, telefono, fax e posta ai contatti indicati sul sito. Ben 755 i contatti registrati nel corso dell'anno 2015, in leggero au-

mento rispetto ai 743 del 2014 anche se comunque in diminuzione rispetto ai 946 del 2013.

- Rare Disease Community ([www.rareconnect.org/it](http://www.rareconnect.org/it)) "RareConnect" è stata realizzata da EURORDIS e NORD per creare un luogo sicuro dove le persone affette da una malattia rara e le loro famiglie possono entrare in contatto e condividere esperienze di vita, trovando informazioni e risorse utili. Ogni community di "Rare Connect" è gestita da rappresentanti delle persone con malattia rara, e permette di:
  - capire, ovvero comprendere cosa significa vivere con una malattia rara e condividere la propria storia personale, leggere le testimonianze dei malati, condividere foto e contattare le associazioni di rappresentanza. La sezione "capire" di RareConnect promuove la consapevolezza e la comprensione attraverso esperienze di vita quotidiana;
  - incontrarsi, attraverso la messa a disposizione di un luogo sicuro per incontrare amici, porre domande, iniziare o partecipare a conversazioni a tema e interagire con altre persone che affrontano le stesse sfide;
  - apprendere, attraverso la messa a disposizione di informazioni di qualità da fonti attendibili.

A fine 2015 risultano attive 86 community (erano 35 nel 2012) tutte tradotte in 5 lingue (inglese, francese, spagnolo, tedesco e italiano) con 22.615 utenti registrati (erano 3.026 nel 2012): l'Italia nel 2015 è stata il secondo Paese, dopo gli USA, con il numero maggiore di visite. Evidente la crescita negli ultimi 4 anni con un raddoppio del numero di community attive, il numero degli utenti registrati è aumentato di 7 volte e le visite dall'Italia sono quasi quadruplicate.

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

- ▶ L'European Network of Rare Diseases Help Lines (Enrdhl) è nato nel 2006-2008 come outcome del progetto europeo Rapsody condotto da EURORDIS. Attualmente, include 12 help line (erano 11 nel 2014) di 7 diversi Paesi: Bulgaria, Croazia, Francia, Italia, Portogallo, Romania, Spagna e Svizzera. Per l'Italia vi partecipano il Telefono Verde Malattie Rare del CNMR- ISS e il Coordinamento delle malattie rare della Regione Veneto.



- ▶ Si segnalano, inoltre, due iniziative di stampo giornalistico che riguardano l'ambito delle malattie rare.

- O.Ma.R. – Osservatorio Malattie Rare – prima agenzia giornalistica nazionale, regolarmente registrata, interamente dedicata al mondo della malattie e dei tumori rari ([www.osservatoriomalattierare.it](http://www.osservatoriomalattierare.it))

Obiettivo del progetto è primariamente quello di aumentare la sensibilità dell'opinione pubblica in materia di malattie e tumori rari attraverso una comunicazione chiara e scientificamente corretta sia su quanto riguarda la ricerca, le sperimentazioni in corso e il progresso medico-diagnostico, sia per quanto riguarda i servizi, le agevolazioni e l'assistenza - di livello nazionale e territoriale - di cui i malati possono usufruire. Avendo come obiettivo quello di aumentare l'informazione corretta in circolazione su questi temi il progetto lavorerà su due canali: da una parte la funzione di agenzia stampa specializzata rivolta principalmente ai media, dall'altra la divulgazione di notizie attraverso il portale a libero accesso e ad amplissima accessibilità, per la fruizione da parte dei pazienti, dei familiari e del pubblico interessato.

- Le malattie rare.info – il portale informativo sulle malattie rare - curato dalla giornalista Margherita De Bac ([www.malattierare.info](http://www.malattierare.info))

### I.3 Formazione

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

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

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

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

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

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

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

Anche per questo si evidenzia una consistente difficoltà, soprattutto da parte di MMG/PLS - primo punto di contatto del paziente con il SSN/SSR - ad interpretare una sintomatologia complessa e a formulare un sospetto diagnostico, con conseguenti ritardi nella diagnosi e nella terapia<sup>26</sup>. Secondo un recente studio, realizzato in Regione Lombardia, utilizzando i dati del Registro Lombardo delle Malattie Rare, il ritardo diagnostico è

<sup>26</sup> CREA Sanità, "Laboratorio Malattie Rare: epidemiologia e utilizzazione dei servizi sanitari nel contesto delle malattie rare", 2015



pari in media a 6,5 anni (stima effettuata considerando l'intervallo di tempo trascorso tra evidenza dei sintomi e segni sicuramente riconducibili alla malattia e data della diagnosi): il dato medio fa ovviamente sintesi di situazioni molto diversificate a seconda delle patologie. Il dato del lavoro effettuato da Regione Lombardia, CREA Sanità – Università di Tor Vergata, CRISP, Istituto di ricerche farmacologiche “Mario Negri”, non si distanzia molto da quello stimato qualche anno prima da parte del CNMR dell'ISS (5 anni)<sup>27</sup>. Per migliorare la consapevolezza e la conoscenza dei professionisti sanitari sulle malattie rare si rileva quindi la necessità di sviluppare opportune azioni di natura formativa nei percorsi di formazione di base e specialistica, le quali rischiano di avere però tempi lunghi di produzione dei risultati; per questo motivo devono essere necessariamente accompagnate anche da azioni di aggiornamento e da altre linee di intervento come, ad esempio, le azioni di tipo informativo.

Un ulteriore elemento di complessità è rappresentato dall'elevato numero di patologie rare che deve essere coniugato con la necessità di sintesi delle azioni formative di aggiornamento o, ancora, dal ridotto numero di casi delle patologie ultra-rare per le quali possono assumere ancora più rilevanza le testimonianze dei pazienti e delle loro rappresentanze associative, che contribuiscono a sviluppare, insieme ai medici e agli altri operatori, conoscenze e competenze sulla patologia.

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

Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016

### 3.7 FORMAZIONE

#### 3.7.1 PROFESSIONISTI

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

Formazione specialistica: nella formazione di secondo livello (scuole di specializzazione e master), il tema delle MR dovrà essere integrato al contenuto specifico di ciascun corso. La formazione specifica in Medicina Generale deve prevedere un focus sulle Malattie Rare. Formazione Continua (ECM): il tema delle MR deve essere inserito nei contenuti dell'ECM nazionale e regionale e nei Piani Formativi delle Aziende sanitarie

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

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

Obiettivo informativo

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

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

Fonte	Periodo di riferimento
Banca Dati Corsi ECM Agenas	2012 - 2015
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	7

<sup>27</sup> Taruscio D (Ed.), “Il Registro Nazionale e i Registri Regionali/interregionali delle malattie rare. Rapporto anno 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011 (Rapporti ISTISAN 11/20)

### Commento

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

### Approfondimenti

#### **Conoscere per assistere**

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

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

- L'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS di Roma, in collaborazione con l'Accademia Nazionale di Medicina di Genova, sotto la responsabilità scientifica del prof. Bruno Dallapiccola, ha promosso il corso di formazione a distanza dal titolo “Approccio alle Malattie Rare” rivolto a medici e altre professioni sanitarie (fruibile dal 1-10-2014 al 30-09-2015) a cui hanno partecipato concludendo l'intero corso 1.359 professionisti. Il corso, interamente fruibile in modalità FAD, ha previsto una serie di lezioni affidate a esperti della materia, attivamente impegnati nel settore delle malattie rare, che hanno sviluppato un percorso di lezioni dedicate a specifiche malattie rare, a gruppi di malattie o ad altri aspetti ad esse collegati. Da segnalare il coinvolgimento, nell'ambito del percorso formativo, anche di un rappresentante delle associazioni (nella persona del presidente di UNIAMO F.I.M.R. onlus).

Il Centro Nazionale Malattie Rare e l'Ufficio Relazioni Esterne dell'ISS hanno promosso il corso gratuito di formazione a distanza per medici e altre

professioni sanitarie dal titolo “Screening neonatale esteso per la prevenzione di malattie metaboliche congenite (malattie rare)” (fruibile dal 18-3-2015 al 18-03-2016). Il corso, che ha contato 8.255 iscritti, si è posto l'obiettivo di mettere in grado i partecipanti di riconoscere la rilevanza dello screening neonatale esteso (SNE) alle Malattie Metaboliche Congenite (MMC) quale strumento di prevenzione secondaria delle malattie rare e di avviare una buona pratica informativa al fine di facilitare processi di empowerment di tutti gli attori coinvolti nello SNE: dai familiari agli operatori sanitari. Erogo sulla piattaforma per la formazione a distanza dell'ISS ([www.eduiss.it](http://www.eduiss.it)), il corso si basava sull'integrazione di metodi di apprendimento attivo, in particolare il Problem Based Learning (PBL), con i più innovativi strumenti del web-based learning. Il PBL, un metodo didattico incentrato sulla risoluzione di problemi ispirati a specifici contesti lavorativi volto a sviluppare nel discente capacità di lifelong learning, ha riscosso un altissimo livello di gradimento da parte dei partecipanti.



## 2. Ricerca

**Romano Astolfo**

Sinodè

**Stefania Porchia**

Sinodè

**Paola Bragagnolo**

Sinodè

Le malattie rare sono state una delle priorità del sesto<sup>28</sup> e del settimo programma quadro di ricerca e sviluppo della Comunità<sup>29</sup>, poiché per sviluppare nuovi strumenti diagnostici e nuove terapie per le malattie rare, nonché ai fini della ricerca epidemiologica su tali patologie, servono strategie plurinazionali, al fine di aumentare il numero di pazienti per ogni studio, come ribadito anche nella Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02). Anche in Horizon 2020, il nuovo programma quadro per il periodo 2014-2020, è prevista un'attenzione per il settore delle malattie rare.

*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

Nella logica della collaborazione, anche nell'ambito della ricerca, si inseriscono i recenti provvedimenti approvati dalla Comunità Europea come la Decisione delegata della Commissione del 10 marzo 2014 relativa ai criteri e alle condizioni che devono soddisfare le reti di riferimento europee e i prestatori di assistenza sanitaria che desiderano aderire a una rete di riferimento europea (2014/286/UE). La capacità di ricerca è, infatti, uno dei criteri che devono soddisfare i Centri che si candidano a far parte delle reti di riferimento europee o ERN (European Reference Network), in ciò adempiendo a quanto previsto dall'articolo 12 della Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera, laddove affermava che le reti di riferimento europee avrebbero potuto fungere anche da punti nevralgici per la formazione e la ricerca in campo medico.

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

<sup>28</sup> Decisione n. 1513/2002/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 giugno 2002, relativa al sesto programma quadro di azioni comunitarie di ricerca, sviluppo tecnologico e dimostrazione volto a contribuire alla realizzazione dello Spazio europeo della ricerca e all'innovazione (2002-2006)

<sup>29</sup> Decisione n. 1982/2006/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 dicembre 2006, concernente il settimo programma quadro della Comunità europea per le attività di ricerca, sviluppo tecnologico e dimostrazione (2007-2013)



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

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

- individuare chiaramente delle priorità di ricerca, focalizzandosi sulle aree meno sviluppate
- favorire la tracciabilità delle ricerche sulle MR e la valutazione ex post dei risultati ottenuti, anche per supportare chi abbia dimostrato capacità e competenza nella ricerca,
- promuovere la ricerca multidisciplinare,
- favorire le sinergie per gruppi di patologie, per coordinare le attività e le casistiche, anche con la collaborazione delle Associazioni e il supporto delle Regioni,
- semplificare le procedure e prevedere il supporto necessario affinché in Italia aumentino le sperimentazioni cliniche di fase I,
- promuovere il trasferimento dei risultati delle ricerche dai luoghi di sperimentazione clinica a quelli dell'assistenza,
- dare continuità ai meccanismi di finanziamento,
- prestare attenzione anche alla ricerca sui medical device, che possono determinare la qualità di vita della persona in modo rilevante.

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

*Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2012-2014*

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

*Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2014*

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

## 2.1 Ricerca e sperimentazioni cliniche

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

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

L'art. 3 del Regolamento stabilisce, come principio generale, che una sperimentazione clinica possa essere condotta esclusivamente se i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti sono tutelati e se essa è progettata per generare dati affidabili e robusti.

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

per la sottomissione della documentazione ed un forum dedicato.

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

per le malattie rare.

Permangono tuttavia alcuni nodi critici, la cui risoluzione è demandata ai singoli Stati Membri, quali a titolo esemplificativo: la modalità di interazione con i Comitati Etici, la copertura assicurativa per gli studi sia profit

*Obiettivo informativo*

**Sperimentazione cliniche<sup>30</sup> - Numero complessivo di studi clinici autorizzati negli ultimi 4 anni in Italia e in Europa**

Anno	Italia	di cui sulle malattie rare	Europa
2012	697	n.d.	3.943
2013	583	117	3.383
2014	592	139	3.249
2015 <sup>31</sup>	681	160	n.d.

*Obiettivo informativo*

**Sperimentazione cliniche - Numero complessivo di studi clinici autorizzati per fase (Fase I, Fase II, Fase III, Fase IV, ...) negli ultimi 4 anni in Italia**

Anno	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV	Bioeq/Biod	Totale
2012	41	258	308	87	3	697
2013	68	192	267	55	1	583
2014	60	217	258	56	1	592
2015 <sup>32</sup>	71	227	310	69	4	681

*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 3<sup>33</sup> anni in Italia**

Anno	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV	Bioeq/Biod	Totale
2013	20	47	46	4	0	117
2014	20	54	62	30	0	139
2015 <sup>34</sup>	19	66	70	5	0	160

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
AIFA - Rapporto Nazionale "La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia" <sup>35</sup>	2012 - 2014	Output	6

<sup>30</sup> Il riferimento è alle sole sperimentazioni cliniche dei medicinali

<sup>31</sup> I dati relativi non sono validati, in quanto il Rapporto Nazionale sulle Sperimentazioni cliniche 2016 è ancora in corso di elaborazione finale

<sup>32</sup> I dati relativi non sono validati, in quanto il Rapporto Nazionale sulle Sperimentazioni cliniche 2016 è ancora in corso di elaborazione finale

<sup>33</sup> La distinzione del dato non è disponibile per l'anno 2012

<sup>34</sup> I dati relativi non sono validati, in quanto il Rapporto Nazionale sulle Sperimentazioni cliniche 2016 è ancora in corso di elaborazione finale

<sup>35</sup> AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia - 12 °Rapporto Nazionale - 2013" e AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia - 13 °Rapporto Nazionale - 2014" - AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia - 14 °Rapporto Nazionale - 2015"





che no-profit, la mancata chiarezza circa la possibilità di remunerare i pazienti per la perdita di guadagno legata alla partecipazione ad un trial clinico e non soltanto la previsione di un eventuale rimborso spese, la necessità di armonizzare le normative nazionali in materia di consenso informato e protezione dei dati personali nelle popolazioni vulnerabili.

Anche l'Italia è chiamata ad operare entro ottobre 2018 il recepimento del nuovo regolamento sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano.

#### Commento

Complessivamente l'Italia detiene una quota pari a oltre il 18% della ricerca interventistica farmacologica rispetto all'Unione Europea. Il numero complessivo di studi clinici autorizzati, dopo il calo osservato in ragione della crisi economica nel 2013 rispetto al 2012, sia in Italia (dove si è registrato un -16,4%, da 697 a 583) sia in Europa (-14,2%, da 3.943 a 3.383), è risalito a quota 681, riportandosi sui livelli di quattro anni prima. Interessante, notare la crescita degli studi clinici autorizzati sulle malattie rare che sono passati dai 117 del 2013 (20,1%) ai 160 del 2015 (23,5%).

La distribuzione per fase degli studi evidenzia, nel totale degli studi considerati, una prevalenza degli studi di Fase III (45,5% nel 2015) e di Fase II (33,3% nel 2013) rispetto a quelli di Fase I (10,4% nel 2015) e di Fase IV (10,1% nel 2015): la distribuzione ricalca quella degli ultimi 2 anni e conferma il rilevante incremento delle sperimentazioni di Fase I, che dal 2013 sono assestate al di sopra del 10% sul totale delle sperimentazione cliniche. Stabile anche il peso complessivo delle Fasi I e II sul totale delle sperimentazioni cliniche che si attestano intorno al 44%. Utilizzando le parole del Direttore Generale dell'AIFA, Luca Pani, possiamo leggere come *“un segnale positivo e qualificante che il baricentro si sposti verso le fasi più precoci, poiché è noto come le stesse abbiano anche un effetto di “traino” per le fasi successive dello sviluppo clinico di un farmaco.*<sup>36</sup>”

Nel 2015, il settore delle malattie rare evidenzia una

leggera prevalenza degli studi in Fase III (43,8%) rispetto a quelli di Fase II (41,3%): la quota di studi di Fase I è, invece, pari al 11,9%, in riduzione rispetto al dato del 2013 (17,3%).

#### Obiettivo informativo

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

Anno	Numero di progetti di ricerca in corso al 31.12	Numero di malattie rare considerate	Numero di Paesi <sup>37</sup>
2012	4.861	1.712	28
2013	4.293	1.708	29
2014	5.287	2.381	30
2015	4.134	2.157	35

#### Obiettivo informativo

##### Numero di trial clinici in corso sulle malattie rare inseriti nel database di ORPHANET

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

Fonte	Periodo di riferimento
Rapporto Attività Orphanet (2012-2013-2014) <sup>39</sup>	2012 - 2014
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	6

#### Commento

Orphanet ha registrato negli ultimi anni un numero considerevole di progetti di ricerca in corso sulle malattie rare: nel 2012 erano 4.861 le iniziative di ricerca censite

<sup>36</sup> AIFA, “La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 13 °Rapporto Nazionale - 2014”

<sup>37</sup> Il dato si riferisce al numero di Paesi che forniscono i dati, non al numero di Paese aderenti ad Orphanet

<sup>38</sup> Il dato si riferisce al numero di Paesi che forniscono i dati, non al numero di Paese aderenti ad Orphanet

<sup>39</sup> Orphanet, “Orphanet - 2012 Activity Report”, Orphanet Report Series, Reports collection, February 2013; Orphanet, “Orphanet - 2013 Activity Report”, Orphanet Report Series, Reports collection, February 2014; Orphanet, “Orphanet - 2014 Activity Report”, Orphanet Report Series, Reports collection, May 2015

per un totale di 1.712 malattie rare considerate; tre anni dopo le ricerche sono oltre 4.000 per un totale di 2.157 diverse malattie. Il calo registrato nell'ultima annualità è probabilmente da attribuirsi al passaggio tra la chiusura del precedente periodo di programmazione (2007-2013) e l'avvio del nuovo (2014-2020). A conferma dell'accresciuta attenzione al settore delle malattie rare è utile ricordare come il Sesto Programma Quadro di Ricerca (programmazione 2000-2006) abbia finanziato 59 progetti di ricerca sulle malattie rare con un contributo totale di circa 230 milioni di euro; il Settimo Programma Quadro, per il periodo 2007-2013, ha finanziato un numero quasi doppio di progetti sulle malattie rare (circa 120) con un contributo complessivo di oltre 620 milioni (oltre 2 volte e mezza l'investimento complessivo profuso nel precedente periodo di programmazione). Interessante anche l'incremento dei trial clinici sulle malattie rare che passano dai 2.611 del 2012 ai 3.912 del 2014 con un incremento anche del numero di patologie considerate che passano da 618 a 757, per poi scendere a 2.518 trial clinici nel 2015 per un totale di 663 patologie.

Sulla base dei dati dei Rapporti EUCERD sullo stato dell'arte delle attività per le malattie rare in Europa (2012-2014<sup>40</sup>) sul fronte della ricerca l'Italia gioca un ruolo importante nel panorama internazionale: nel 2014 solo i gruppi di ricerca di Germania (57 progetti) e Francia (49 progetti) hanno decisamente sopravanzato l'Italia (27 progetti) e l'Inghilterra (30 progetti) come capofila dei progetti finanziati con il Settimo Programma Quadro della Ricerca. A seguire i gruppi di ricerca dell'Olanda (21 progetti) e della Spagna 15 progetti); più distanziati tutti gli altri. La classifica del 2014 è sostanzialmente sovrapponibile per quanto riguarda la partecipazione come partner ai progetti finanziati con il Settimo Programma Quadro della Ricerca: al primo posto la Germania (182 progetti), quindi la Francia (151 progetti), l'Inghilterra (134 progetti), l'Italia, al quarto posto con 123 progetti, l'Olanda (102 progetti) e la Spagna (68 progetti).

<sup>40</sup> Rodwell C., Aymé S., eds., "2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2014; Aymé S., Rodwell C., eds., "2013 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2013; Aymé S., Rodwell C., eds., "2012 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases", July 2012.

<sup>41</sup> L'anno di bilancio della Fondazione Telethon va dal 1 luglio al 30 giugno dell'anno successivo.

<sup>42</sup> Telethon Institute of Genetics and Medicine (Napoli)

<sup>43</sup> Telethon Institute for Gene Therapy (Milano)

<sup>44</sup> Dulbecco Telethon Institute

### Obiettivo informativo

#### Numero di progetti di ricerca sulle malattie rare inseriti nella piattaforma ORPHANET con la presenza di gruppi di ricerca italiani negli ultimi 2 anni

Numero di progetti di ricerca sulle malattie rare inseriti nella piattaforma ORPHANET con la presenza di gruppi di ricerca italiani	2014	2015
Totale	969 (18,3%)	820 (19,8%)
Totale progetti	5.287	4.143

Fonte	Periodo di riferimento
Orphanet	2014 - 2015

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	6

### Commento

I gruppi di ricerca italiani sono sostanzialmente presenti in quasi 1 progetto su 5 (19,8%) relativi alle malattie rare che sono inseriti nella piattaforma Orphanet, con un leggero incremento rispetto all'anno precedente (nel quale erano il 18,3%), seppure in un quadro generale di calo del numero di progetti.

### Approfondimenti

#### Il ruolo della Fondazione Telethon

In Italia un importante ruolo nel sostenere la ricerca in ambito sanitario è rappresentato dalla Fondazione Telethon. Nel quadriennio 2011-2015<sup>41</sup> sono stati finanziati complessivamente 272 progetti sulle malattie rare, con un investimento che è passato dagli oltre 26,8 milioni di euro del 2012 ai 39 milioni di euro del 2014 e del 2015 per un totale di 136 milioni di euro nel quadriennio. Il dato assomma sia i progetti di ricerca "interna" (effettuata dalla Fondazione Telethon nei propri Istituti: Tigem<sup>42</sup>, Tiget<sup>43</sup> e DTI<sup>44</sup> e approvati ogni 5 anni) che il numero di progetti di ricerca "esterna" approvati nell'anno di bilancio.



Anno	Numero di progetti finanziati sulle malattie rare	Valore economico dei progetti sulle malattie rare (in mln €)
2011 / 2012	103 <sup>45</sup>	26,8
2012 / 2013	46	31,4
2013 / 2014	66	39,0
2014 / 2015	57	38,8

In concomitanza con la convention scientifica di Fondazione Telethon, nei giorni 9 e 10 marzo 2015 si è svolta a Riva del Garda la quarta edizione del “Congresso delle associazioni amiche di Telethon”. Nel corso delle due giornate, molti sono stati i relatori che hanno affrontato diversi temi legati alla ricerca sulle malattie genetiche rare mettendo i rappresentanti delle associazioni di pazienti al fianco dei ricercatori. Tra le tematiche approfondite:

- l’esperienza di “Determinazione Rara<sup>46</sup>”, il percorso di empowerment sulla ricerca scientifica promosso da Uniamo F.I.M.R. onlus;
- un esempio di processo partecipativo nello studio clinico per la beta talassemia avviato dall’Associazione talassemici e drepanocitici lombardi insieme a Telethon;
- un percorso di collaborazione tra clinici e pazienti per progettare uno studio clinico.

Le due giornate al centro congressi di Riva del Garda hanno fornito ai partecipanti anche l’opportunità di incontrare i ricercatori impegnati in progetti riguardanti la propria malattia di interesse e confrontarsi con loro sui progressi della ricerca. Sono intervenuti 140 partecipanti, delegati di 79 associazioni.

### Il programma Telethon per le Malattie Senza Diagnosi

Nonostante i numerosi sforzi della comunità medico-scientifica ed i progressi dell’analisi del DNA, esistono ancora migliaia di malattie genetiche rarissime e con cause sconosciute che restano non diagnosticabili. Per le famiglie con bambini affetti da queste malattie, la sfida è ancora più drammatica: l’assenza di una dia-

gnosi implica non soltanto un profondo stress emotivo, ma anche una grande incertezza su come e quanto velocemente la malattia evolverà. Inoltre, la malattia sconosciuta non può essere compresa, né si può sperare in eventuali trattamenti farmacologici o sperimentali in corso di sviluppo. Fondazione Telethon, accogliendo le richieste dei pazienti, ha avviato un progetto pilota per l’analisi delle malattie genetiche sconosciute. L’obiettivo di questo programma è di fornire una diagnosi grazie alla collaborazione di tre centri clinici di riferimento per la genetica medica. Il coordinamento del progetto è affidato al Tigem di Pozzuoli (NA) e sono coinvolti l’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG) di Roma, l’Ospedale San Gerardo di Monza (Fondazione MBBM) e l’Azienda Ospedaliera Universitaria (AOU) “Federico II” di Napoli. Si tratta di un progetto per pazienti in età pediatrica e di durata triennale che si propone di individuare le cause delle malattie genetiche in un numero stimato di circa 350-400 casi selezionati dai tre centri di riferimento. Combinando il sequenziamento di nuova generazione del DNA (Next Generation Sequencing – NGS) con un’approfondita caratterizzazione clinica, i tre centri condivideranno i risultati ottenuti con la comunità scientifica internazionale mediante l’utilizzo di piattaforme informatiche quali *Phenotips* e *Phenome Central* per l’identificazione di possibili altri pazienti nel mondo con lo stesso profilo clinico per ampliare ulteriormente le conoscenze sulla malattia. L’analisi genetica prevede il sequenziamento dell’esoma, ovvero la regione codificante ed altamente informativa del genoma umano. Per aumentare le probabilità di successo nell’identificazione delle varianti del DNA (mutazioni) associabili al fenotipo clinico, oltre al paziente verranno sottoposti a sequenziamento del-



<sup>45</sup> I progetti di ricerca interna vengono approvati ogni 5 anni, a fronte di un investimento distribuito sugli anni di bilancio successivi

<sup>46</sup> L’iniziativa formativa “Determinazione rara” è stata realizzata nel 2013-2014 da UNIAMO F.I.M.R. onlus grazie al co-finanziamento del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali,

l'esoma anche i genitori ed eventuali fratelli o parenti sani, in una procedura denominata del "trio familiare". L'analisi genetica per sequenziamento (NGS) sarà condotta su campioni di DNA isolato da sangue previo consenso informato degli interessati. Grazie alle metodologie NGS e al supporto di un'elevata potenza di calcolo informatica, i ricercatori potranno andare alla ricerca dei difetti genetici responsabili delle patologie. In generale ci si aspetta di identificare i geni causativi in almeno il 25-35% dei casi isolati (per i quali cioè non esistono altri casi simili nella storia familiare) e in almeno il 40% di quelli familiari, per un totale atteso di 100-120 casi risolti. Per ulteriori informazioni:

<http://www.telethon.it/cosa-facciamo/malattie-senza-diagnosi>

### **Il ruolo dell'associazionismo**

Nel corso di questi ultimi 10 anni, in Italia e in Europa, il prezioso lavoro svolto dalle associazioni dei pazienti, con Uniamo FIMR Onlus in prima linea, ha portato ad un coinvolgimento sempre più forte dei pazienti nelle diverse fasi della ricerca e dell'assistenza per le persone con malattia rara. Senza entrare nel merito delle diverse iniziative già ricordate nella precedente edizione di *MonitoRare*, ci limitiamo a ricordare le ultime iniziative promosse dalla Federazione a supporto della formazione del cd. "paziente esperto" in grado di interloquire correttamente con gli altri stakeholder del settore anche nell'ambito molto complesso della ricerca. Intendiamo riferirci all'iniziativa sul nuovo Regolamento Europeo per la sperimentazione svoltasi lo scorso 6-7 novembre dal titolo "*Laboratorio di Empowerment - Da soggetto di ricerca a partner nel processo di ricerca: come il nuovo regolamento europeo per la sperimentazione trasforma il ruolo del paziente*" e agli eventi promossi in occasione dell'edizione 2015 del SANIT, ovvero il "*Laboratorio di base - Tra registri e dato globale: perché mi riguarda? Quale ruolo del paziente e dell'Associazione?*", svoltosi in data 21 novembre 2015 e il seminario "*Registri di malattie rare: strumenti di ricerca e di sorveglianza. Istituzioni e Associazioni insieme per le malattie rare*" che si è tenuto il 22 novembre 2015.

È utile ricordare anche l'esperienza promossa dall'Ac-

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

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

Da alcuni anni UNIAMO F.I.M.R. onlus promuove l'utilizzo del PlayDecide<sup>47</sup> – un gioco di discussione per parlare in maniera semplice ed efficace di temi controversi - coinvolgendo le associazioni del settore delle malattie rare e i ricercatori: una partecipazione attiva per un empowerment organizzativo capace di condividere le cattive pratiche per promuoverne di buone ed esportarle anche fuori dal contesto nazionale. Il PlayDecide è uno strumento europeo "ludico-deliberativo" inizialmente predisposto per pazienti, caregiver e rappresentanti dei pazienti, e rivisitato da UNIAMO F.I.M.R. onlus in un'ottica partecipativa con tutti gli attori in gioco e quindi proposto in tavoli di discussione misti, eterogenei, multidisciplinari in ambito sia associativo che universitario. Sono state create in questo modo diverse occasioni di confronto tra tutti gli stakeholder, durante le quali il protagonismo e la voglia di esserci dei pazienti hanno contribuito al mi-

<sup>47</sup> Per maggiori informazioni consultare il sito [www.playdecide.eu](http://www.playdecide.eu)



glioramento finale dell'offerta di salute, dal punto di vista terapeutico ma anche socio-assistenziale. Attraverso questa metodica e alla positiva collaborazione avviata con Assobiotec in occasione della Settimana europea delle bio-tecnologie, si è affrontata la discussione di temi quali farmaci orfani, cellule staminali, test genetici e screening neonatali a Catania, Napoli, Roma nel corso del 2013; a Palermo, Lecce, Bari, Ancona, Venezia nel corso del 2014 e a Torino, Firenze e Campobasso nel 2015.

### Approfondimenti

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

**International Rare Diseases Research Consortium**  
IRDIRC (International Rare Diseases Research Consortium) è la sfida lanciata dall'Unione Europea nell'aprile del 2011, d'intesa con gli Istituti di Sanità Statunitensi, per promuovere la collaborazione internazionale nel campo delle malattie rare. L'obiettivo del Consorzio è quello di far collaborare ricercatori e or-

ganizzazioni che investono nella ricerca per fornire 200 nuove terapie per le malattie rare e nuovi strumenti per diagnosticarle entro il 2020. La collaborazione richiederà inoltre di armonizzare le politiche in materia di utilizzo, standardizzazione e diffusione della ricerca. Ogni organizzazione utilizzerà il proprio meccanismo di finanziamento per sostenere la ricerca sulle MR.

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

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

Nel periodo 2014-2016 le attività di ricerca corrente dei 49 Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) riconosciuti a livello nazionale, nell'ambito delle rispettive aree di riconoscimento, si sono articolate secondo le specifiche linee di ricerca definite nel documento "Programmazione triennale degli IRCCS 2014-2016 – Linee di ricerca" ai fini del raggiungimento degli obiettivi ivi indicati. In vari IRCCS sono diverse le linee di azione previste relativamente al settore delle malattie rare. Secondo i primi risultati di una indagine, ancora in corso, promossa da UNIAMO FIMR Onlus in collaborazione con il Ministero della Salute - Direzione Generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, alla quale hanno già risposto (a metà luglio 2016) 36 IRCCS (73,5% del totale), nel periodo 2012-2015 i progetti sulle malattie rare hanno assorbito il 7,2% delle risorse investite nell'ambito della ricerca corrente. Sono 4 su 5 gli IRCCS che dichiarano di svolgere attività di ricerca corrente sul fronte delle malattie rare. Sul versante della ricerca sanitaria finalizzata, nel medesimo periodo, le risorse investite sulle malattie rare sono state pari a circa il 13% del totale.

<sup>69</sup> Telethon Institute of Genetics and Medicine (Napoli)

<sup>70</sup> Telethon Institute for Gene Therapy (Milano)

<sup>71</sup> Dulbecco Telethon Institute

<sup>72</sup> I progetti di ricerca interna vengono approvati ogni 5 anni, a fronte di un investimento distribuito sugli anni di bilancio successivi

## 2.2 Registri

La classificazione e la codifica delle malattie rare sono alcune delle questioni centrali per conferire a tutte le malattie rare la visibilità ed il riconoscimento necessari nei sistemi sanitari nazionali e regionali attraverso la loro valorizzazione nei flussi informativi<sup>48</sup>.

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

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

- 3) di mirare a garantire che le malattie rare siano adeguatamente codificate e rintracciabili in tutti i sistemi di informazione sanitaria, ...
- 6) di esaminare la possibilità di sostenere a tutti i livelli appropriati, compreso quello comunitario, da un lato, reti specifiche di informazione sulle malattie, e dall'altro, per fini epidemiologici, registri e basi di dati prestando attenzione a una gestione indipendente

Con il DM 279/2001 l'Italia è stata in qualche maniera antesignana dell'attenzione al tema dei registri. Al fine di contribuire alla programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela delle persone con malattia rara e attuarne la sorveglianza, a partire dal 2001 è stato istituito in Italia un sistema di monitoraggio delle malattie rare, mediante registri di popolazione regionali e/o interregionali. Una parte dei dati raccolti da tali Registri, secondo quanto previsto dall'Accordo Conferenza Stato-Regioni del 10 maggio 2007, alimentano il flusso verso il Registro Nazionale delle Malattie Rare istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità sia al fine di ottenere stime di occorrenza specifiche per le singole malattie rare, sia di valutare il fenomeno nel suo complesso. Il Registro nazionale malattie rare (RNMR) è stato istituito all'Istituto Superiore di Sanità (articolo 3 del D.M. n. 279/2001) e ha avuto successive implementazioni mediante gli Accordi Stato-Regioni del 2002 e 2007. Con l'Accordo

del 10 maggio 2007 tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, le Regioni si sono impegnate ad istituire i Registri regionali o interregionali, a dotarli delle risorse necessarie e ad alimentare il RNMR mediante un flusso di dati, secondo un numero di variabili (dataset) definito dallo stesso Accordo, contenente informazioni sia relative alla parte anagrafica di arruolamento del paziente, sia alla parte relativa alla malattia, che vengono previamente validate, da parte dei responsabili/referenti dei Registri Regionali prima del loro invio al RNMR.

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

La condivisione di processi e progetti ha portato alla creazione di convenzioni e accordi interregionali che hanno creato nel Paese due aree territoriali "interregionali" formalmente riconosciute, la prima composta da Piemonte e Valle d'Aosta, la seconda da Veneto, Province Autonome di Trento e Bolzano, Emilia Romagna, Liguria, Puglia, Campania, Umbria e, da poco Sardegna (nel 2015). Le Amministrazioni coinvolte nelle due reti interregionali condividono al loro interno la stessa politica per l'accreditamento dei Presidi ed il loro funzionamento, i protocolli terapeutici e i percorsi assistenziali. Si tratta di due esempi virtuosi di valorizzazione e condivisione delle buone pratiche, pur nella diversità delle realtà regionali. Il raggiungimento di un tale risultato è uno dei prodotti del Tavolo tecnico interregionale per le malattie rare costituito dal 2005 in

<sup>48</sup> Aymé S, Bellet B., Rath A., "Rare diseases in ICD11: making rare diseases visible in health information systems through appropriate coding", Orphanet Journal of Rare Diseases 2015, 10:35



seno alla Commissione Salute della Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome.

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

Il PNMR 2013-2016, al riguardo, si pone l'obiettivo di migliorare i dati raccolti sia in termini di copertura delle popolazione che della completezza e qualità del dato raccolto, nonché, con specifico riguardo alla codifica delle malattie rare, si propone la sperimentazione dell'utilizzo dell'Orpha-code, in aggiunta all'ICD, in alcuni flussi informativi sanitari correnti e in alcune aeree regionali o di Provincia autonoma (attualmente è implementato nel sistema informativo dell'area vasta di cui è capofila la Regione Veneto).

I sistemi di sorveglianza basati su Registri di popolazione, come l'RNMR, necessitano di essere integrati con altre fonti di dati per migliorare la completezza e l'accuratezza delle stime epidemiologiche. Le attività del Registro Nazionale Malattie Rare sono presenti come studio progettuale nel PSN 2014-2016 e approvato con DPR 24 settembre 2015 entrato in vigore con la pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale del 5 novembre 2015 e prevedono l'integrazione dei dati dell'RNMR con due flussi informativi: Indagine su Decessi e Cause di morte (Titolare: ISTAT) e Dimessi dagli istituti di cura pubblici e privati (Titolare: Ministero della Salute). L'obiettivo principale di questo lavoro è migliorare il quadro epidemiologico relativamente alla stima della prevalenza e incidenza ottenuto dall'RNMR mediante l'integrazione con i dati

ricavati da fonti amministrative di Mortalità e Schede di Dimissione Ospedaliera. L'inserimento delle attività dell'RNMR nel PSN è straordinariamente importante in quanto rappresenta un passaggio organizzativo chiave verso la produzione di un'informazione epidemiologica di qualità sulle malattie rare e verso la sua integrazione nella statistica ufficiale. Questo obiettivo sarà motivo di ulteriore impegno del sistema di sorveglianza delle malattie rare per soddisfare sempre meglio le esigenze informative in questo settore<sup>49</sup>.

*Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016*

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

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

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

*Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2012-2015*

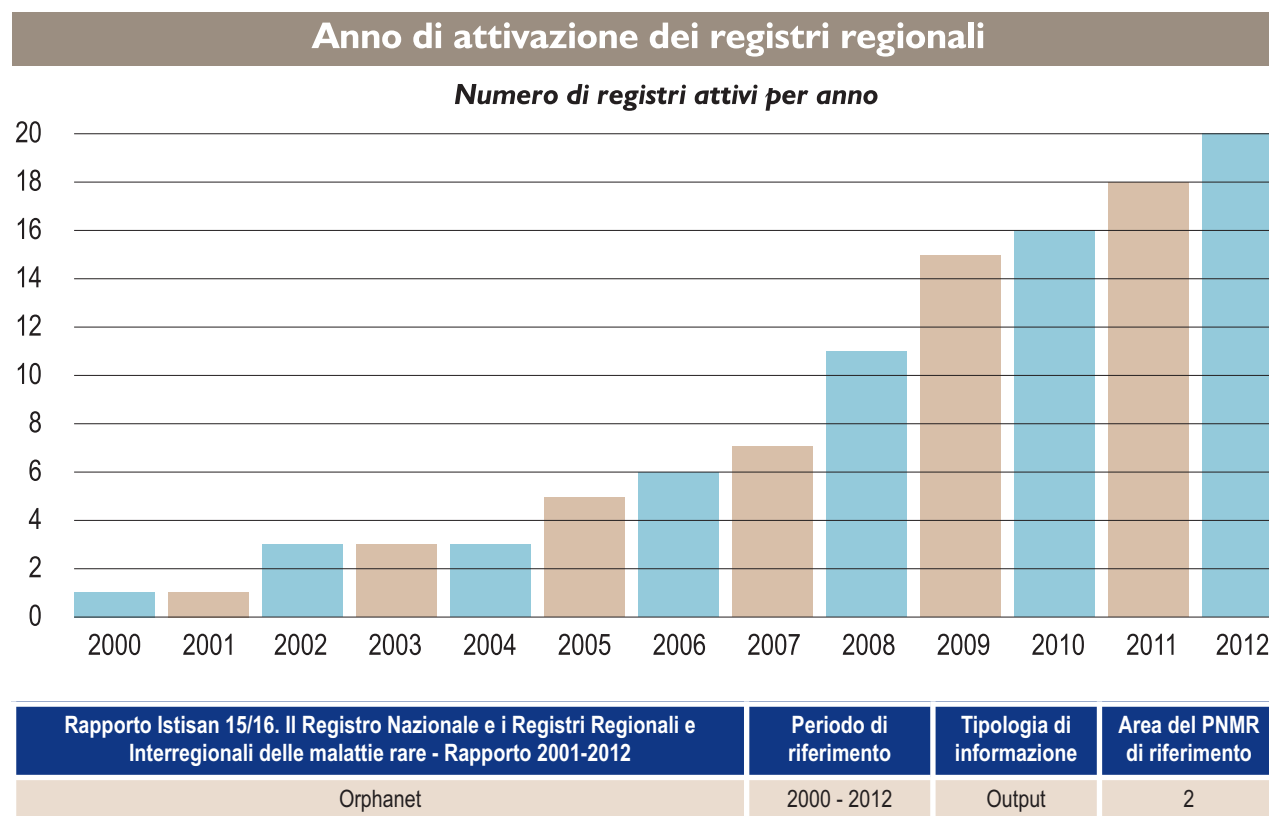
- EUCERD "Raccomandazioni sulla raccolta e registrazione di dati relativi ai paziente con malattia rara", 5 giugno 2013
- Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD) "Raccomandazione sulle modalità di miglioramento delle codifica delle malattie rare nei sistemi informativi sanitari", adottata al terzo meeting del Gruppo di Esperti sulle malattie rare della Commissione, 12-13 novembre 2014
- 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)

<sup>49</sup> Kodra Y, Ferrari G, Salerno P, Rocchetti A, Taruscio D. Il Registro nazionale e i Registri Regionali e Interregionali delle malattie rare. Rapporto 2001-2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/16).

*Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2015*

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

*Obiettivo informativo*



*Commento*

Della difficoltà di quantificazione del numero di persone con malattia rara in Italia si è già parlato sopra nel capitolo 3 della Sezione A). I dati riportati in questo paragrafo ci aiutano a vedere il fenomeno nella sua prospettiva evolutiva: se, infatti, ad oggi, i sistemi informativi non sono ancora in grado di produrre in tutti i territori regionali un'informazione precisa e accurata sul numero delle persone con malattia rara, è altresì vero che il lavoro svolto in questi anni ha gettato le basi affinché questo possa avvenire nel medio-breve periodo. Il graduale incremento della copertura terri-

toriale dei Registri Regionali Malattie Rare, pur nelle loro diverse modalità organizzative, è, infatti, evidente, anche se, soprattutto, i sistemi di più recente attivazione non sono ancora a pieno regime nella raccolta dei dati e nella copertura della popolazione. A ciò si accompagna la crescita del numero di casi censiti nel RNMR: dai 102.661 di fine 2009 ai 198.445 di fine 2014 (dati parziali). Rimane, come emerso anche dai dati presentanti nella Sezione A), un problema di raccordo fra il livello nazionale e il livello regionale, per la diversa interpretazione di alcune variabili raccolte e, ad esempio, per la mancata storicizzazione dei dati del RNMR.





A tal fine il Tavolo tecnico interregionale malattie rare ha prodotto due documenti tecnici, uno nel 2011 ed uno nel 2013, al fine di interpretare in modo condiviso ed univoco alcune variabili oggetto del flusso, facilitando in questo modo anche la gestione del dato a livello centrale.

#### *Approfondimenti*

#### **EPIRARE - European Platform for Rare Disease Registries**

EPIRARE è un progetto triennale (2011-2014) co-finanziato dalla Commissione Europea e coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità con l'obiettivo di sviluppare una piattaforma europea per i registri di malattie rare e costruire un set di dati che sia condivisibile tra i diversi Paesi, una struttura che sia funzionale a condurre studi specifici di ricerca e sanità pubblica. Il progetto ha affrontato aspetti normativi, tecnico-scientifici, etici e gestionali connessi alla registrazione epidemiologica dei pazienti con malattia rara. Per maggiori informazioni: [www.epirare.eu](http://www.epirare.eu).

#### **RD-Connect**

RD-Connect è un progetto pluriennale, finanziato dalla Unione Europea (2012-2016), suddiviso in vari work packages, uno dei quali (sui registri) è coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità. RD-Connect intende costruire un'infrastruttura globale che connetta i dati dalla ricerca sulle malattie rare in una risorsa centrale per i ricercatori di tutto il mondo. RD-Connect sta sviluppando una piattaforma integrata nella quale combinare i dati di registri, informazioni sul fenotipo clinico e disponibilità di biomateriale.

#### **Altri registri esistenti a livello nazionale<sup>50</sup>**

Registro fibrosi cistica<sup>51</sup>; Registri regionali malformazioni e difetti congenite; Registro emoglobinuria parossistica notturna\*; Registro dei pazienti con malattie neuromuscolari; Registro Telethon - UILDM per le CMD; Registro Telethon - UILDM per le LGMD; Registro Telethon-UILDM per la FSHD; Registro Telethon-UILDM per la malattie mitocondriali; Registri tumori (anche rari); Registro Nazionale delle neoplasie rare del polmone; Registro dei tumori maligni primitivi del-

l'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 esostante; Registro Italiano per le displasie scheletriche; Registro dell'Osteogenesi Imperfetta; Registro Italiano delle pneumopatie infiltrative diffuse; Registro Italiano dei pazienti e delle famiglie affetti da Pseudoxanthoma elasticum; Registro Italiano per l'Atassia Teleangiectasia (RIAT); Registro Italiano per le forme Varianti di Atassia Telangiectasia; Registro Italiano della Sindrome Emolitico-Uremica\*; Registro Nazionale della legionellosi; Registro nazionale italiano della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate; Registro italiano della Distrofia Muscolare di Duchenne e Becker e Distrofia Muscolare Spinale; Registro Italiano della febbre mediterranea familiare nei giovani; Registro italiano di pazienti adulti affetti da febbre mediterranea familiare; Registro Italiano Neuroblastoma; Registro Italiano per l'Emiplegia Alternante; Registro Miastenia Grave; Registro della sindrome nefrosica 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-I-antitripsina - afferente al Registro Internazionale Alpha Registro Italiano della malattia MYH9-correlata; Registro Italiano sulla sindrome mielodisplasica (RIMM); Registro Italiano delle Mielofibrosi con Metaplasia Mieloide; Registro della sindrome nefrosica 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 Ipotiroidei Congeniti; Registro Italiano dei Centri di Emofilia; GLATIT: Registro italiano dei pazienti con trombostenia di Glanzmann; Registri regionali SLA; Registro AIDS\*; Registro italiano

<sup>50</sup> Elenco, non necessariamente esaustivo, fornito dal CNMR-ISS, dei registri di malattia rara (ad esclusione del RNMR e dei RRMR)

<sup>51</sup> I Registri gestiti dall'Istituto Superiore di Sanità sono contrassegnati con un asterisco

Artroprotesi\*; Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti\*; Registro Nazionale dell'ADHD\*; Registro Italiano Trombocitemia; Biobanca GMD-MDbank; Biobanca Genetica (IGG-GB) dell'Ospedale Gaslini di Genova; Registro italiano Anemia diseritropoietica congenita (CDA); Registro Osteocondromi multipli (REM); Registro Sindrome di Ehlers-Danlos (RED); Registro Toscano dei difetti congeniti; Registro Nazionale Sindrome di Dravet e altre Sindromi correlate a Mutazione dei Gene SCN1A e PCDH19; Registro Italiano Kernittero e iperbilirubinemia - (RIKI); Registro italiano Tumori cerebrali; Registro Italiano Trombosi Infantile (GIRTI); Registro Italiano dei tumori Neuroblastici periferici (RINB); Registro Italiano fuori terapia (ROT); Registro NEI Neurofibromatosi; Registro italiano neurofibromatosi; Registro Siciliano delle Talassemie ed Emoglobinopatie (Re.S.T.E.); Registro italiano malformazione di Arnold Chiari; Registro Italiano dei pazienti affetti da Atassia di Friedreich; Registro italiano disordini genetici del movimento; Genomic Disorders Biobank (GDB) (San Giovanni Rotondo); bio-bankNMD-Milano; Registro italiano infezioni da streptococco beta-emolitico\*; Registro italiano Sindrome di Cri du Chat(monosomia 5p); Registro malattia di Behcet; Registro Connettivite indifferenziata; Registro Italiano di cardiomiopatia ipertrofica nella malattia di Anderson-Fabry; Registro italiano neoplasia endocrina multipla - (RINEM); Registro calabrese malformazioni congenite; Registro italiano dei centri di emofilia (AICE).

## 2.3 Bio-banche

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

*umani le cellule, i tessuti e i liquidi biologici umani, incluse tutte le frazioni molecolari (proteine, RNA, DNA, etc.) da essi derivabili, originati da soggetti sani o affetti da malattia. I biomateriali danno accesso all'informazione contenuta nel genoma umano, con l'implicazione che da tale materiale può essere estratto un “profilo genetico” della singola persona<sup>52</sup>.*

La rete Telethon Network of Genetic Biobanks (TNGB), istituita nel 2008 nell'ambito di un progetto di ricerca finanziato dalla Fondazione Telethon, ha lo scopo di coordinare e gestire le attività di 11 biobanche al fine di migliorarne la sinergia, rendendo disponibile alla comunità scientifica e alle associazioni dei pazienti un elevato numero di campioni biologici estremamente rari e rilevanti per la ricerca sulle malattie genetiche (circa 800 patologie diverse ad oggi). Sul sito <http://biobanknetwork.telethon.it/> è possibile consultare il catalogo unificato dei campioni conservati in tutte le biobanche genetiche facenti parte della rete e conoscere la disponibilità di tali campioni per una determinata malattia genetica. I ricercatori interessati possono richiederne l'invio per scopi di ricerca compilando un apposito modulo online con i dettagli del progetto. Inoltre, per favorire la condivisione delle conoscenze e l'avanzamento della ricerca, il sito rende noti anche i risultati scientifici ottenuti grazie all'utilizzo dei campioni distribuiti.

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

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

<sup>52</sup> Definizione adattata da UNIAMO F.I.M.R. onlus, iniziativa “Determinazione rara”, 2014



Fondazione Telethon. Attualmente raccoglie oltre 440.000 campioni biologici da oltre 20 diverse biobanche, di cui quasi la metà italiane: approssimativamente 13.000 i campioni biologici raccolti ogni anno e circa 7.000 distribuiti ai fini di ricerca.

L'Italia inoltre partecipa (BBMRI.it; <http://www.bbmri.it/>) all'infrastruttura di ricerca europea *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure* (BBMRI; <http://bbmri-eric.eu/>) che si propone di assicurare accesso sicuro alle risorse biologiche e garan-

tirne una gestione appropriata ai fini del miglioramento della salute dei cittadini europei.

È singolare il fatto che, pur menzionandole nella parte descrittiva, il Piano Nazionale Malattie Rare non abbia esplicitato alcun obiettivo sulle bio-banche.

Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2012-2015

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

#### Obiettivo informativo

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

Anno	Numero totale di campioni TNGB	Di cui		
		DNAs/RNAs	Tissues	Cell lines
al 30.09.2012	78.193	42.916	14.580	11.916
al 30.09.2013	85.858	47.263	15.621	12.594
al 30.09.2014	94.128	51.975	16.544	13.338
al 30.09.2015	105.823	58.195	17.896	13.994

#### Obiettivo informativo

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

Annualità	Numero totale di richieste di campioni accolte nell'anno	Di cui		
		DNAs/RNAs	Tissues	Cell lines
Ottobre 2011-Settembre 2012 <sup>53</sup>	12.783	11.850	227	464
Ottobre 2012-Settembre 2013	3.369	2.137	310	586
Ottobre 2013-Settembre 2014	8.333	7.282	142	411
Ottobre 2014-Settembre 2015	2.462	1.558	251	478

#### Obiettivo informativo

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

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

<sup>53</sup> È l'annualità considerata dalle bio-banche nella loro relazione annuale a Telethon.

Obiettivo informativo

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

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

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Telethon Network of Genetic Biobanks	2012 - 2015	Output	2

**Commento**

Rileviamo un discreto aumento del numero di campioni biologici conservati presso il TNGB, arrivato ormai a sfiorare quota 106.000 a fine settembre 2015, passando da poco più di 78.000 a oltre 105.000, con un aumento di 7.049 campioni solo nell'anno 2015 (fino a settembre), cui si aggiungono i 4.646 derivanti dal contributo legato all'ingresso nel network della "Biobank of Genetic Samples", entrata nel 2014, che hanno arricchito il totale dei campioni conservati.

Anche il numero delle richieste di campioni biologici sia per scopi di ricerca (che rappresentano la quota preponderante delle domande) che di diagnosi, nono-

stante alcune lievi inflessioni, si mantiene pressoché costante.

Positiva anche la valutazione sull'aumento del numero di accordi di biobancaggio sottoscritti dal 2012 al 2015 dalle biobanche del TNGB con le associazioni delle persone con malattia rara che sono più che raddoppiati (da 5 a 13) nel periodo di tempo considerato. Ad esempio, solo nel 2015 gli accordi sono aumentati di 3 unità, con l'Associazione F.O.P. (*Fibrodisplasia Ossificante Progressiva*) Italia, con AISNAF - Associazione Italiana Sindromi Neurodegenerative da Accumulo di Ferro e con ASSI Gulliver – Associazione Sindrome di Sotos Italia.

Bio-banca	Associazione	Anno
Cell line and DNA Biobank from patients affected by Genetic Diseases	Associazione Italiana Sindrome di Poland	2014
	LND (Lesch-Nyhan Disease) Famiglie italiane	2014
	F.O.P. (Fibrodisplasia Ossificante Progressiva) Italia	2015
Galliera Genetic Bank	Ring 14 International	2009
	Associazione Italiana Mowat Wilson	2012
	Associazione nonsolo15	2012
	Gruppo Famiglie Dravet	2013
	ASSI Gulliver – Associazione Sindrome di Sotos Italia	2015
Cell lines and DNA bank of Rett syndrome, X-linked mental retardation and other genetic diseases <sup>54</sup>	A.S.A.L. - Associazione Italiana Sindrome di Alport	2013
	AIRett - Associazione Italiana Sindrome di Rett	2013
	ILA Associazione Italiana Angioplasi e Emangiomi Infantili	2014
Genomic and Genetic Disorders Biobank	Federazione Italiana fra le associazioni ed altre organizzazioni per l'aiuto ai soggetti con Sindrome di Prader Willi ed alle loro famiglie	2012
Cell line and DNA Bank of Genetic Movement Disorders and Mitochondrial Diseases	AISNAF - Associazione Italiana Sindromi Neurodegenerative da Accumulo di Ferro	2015

<sup>54</sup> Oltre agli accordi indicati tuttora in corso di validità, nel 2012 è stato stipulato un accordo con l'Associazione Nazionale Malattia di Wilson che non è stato successivamente rinnovato.



### Approfondimenti

Bio-banca	Anno di attivazione della bio-banca	Anno di adesione al TNGB	Numero di campioni conservati presso la bio-banca al 30.09.2015	Numero di campioni raccolti nell'anno 2015 (al 30.09.2015)
Cell line and DNA Biobank from patients affected by Genetic Diseases	1976	2008	10.789	1.266
Galliera Genetic Bank	1983	2008	15.875	776
Parkinson Institute Biobank	2002	2008	7.854	253
Cell lines and DNA bank of Rett syndrome, X-linked mental retardation and other genetic diseases	1998	2008	11.854	492
Neuromuscular bank of tissues and DNA samples	1982	2008	6.340	824
Bank of muscle tissue, peripheral nerve, DNA and cell culture	1986	2008	12.643	491
Cells, tissues and DNA from patients with neuromuscular diseases	1986	2008	12.127	856
Genomic and Genetic Disorders Biobank	2002	2009	1.395	88
Naples Human Mutation Gene Biobank	1980	2010	16.038	933
Cell line and DNA Bank of Genetic Movement Disorders and Mitochondrial Diseases	2002	2010	5.829	737
Biobank of Genetic Samples	2003	2014	4.979	333
<b>Totale</b>			<b>105.823</b>	<b>7.049</b>

### 3. Assistenza

**Romano Astolfo**

Sinodè

**Stefania Porchia**

Sinodè

**Paola Bragagnolo**

Sinodè

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### VII. SOSTENIBILITÀ

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

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

- luoghi di cura anche lontani (il centro di competenza lontano e l'ospedale del territorio)
- ambiti di cura diversi (il centro di competenza, l'ospedale periferico, il distretto, il domicilio del paziente)
- professionisti e culture dissimili (il clinico, il genetista, il professionista della riabilitazione, l'educatore, ecc.)
- linguaggi e attitudini mentali diverse (quello della malattia e quello del bisogno assistenziale, l'approccio intensivista e quello palliativista, l'obiettivo della guarigione e quello della miglior sopravvivenza possibile, ecc. ecc.)

Il buon funzionamento del sistema si fonda quindi sulla



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

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

##### **3.1 RETE**

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

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

*Oltre a garantire che l'assistenza ai pazienti con MR sia erogata nelle strutture competenti e qualificate, questa pianificazione dovrà minimizzare le differenze nell'offerta dei servizi e nella loro accessibilità nelle diverse Regioni, comunque privilegiando il trasferimento ai servizi territoriali, quando ciò sia possibile. I Presidi individuati e monitorati dovrebbero ricevere adeguate risorse strumentali e umane, considerando anche la loro capacità di attrazione, al fine di garantire la loro attività nel tempo. Si raccomanda l'attivazione di equipe multidisciplinari, laddove possibile nello stesso presidio della rete, attraverso modalità adeguate di finanziamento e di incentivazione*

#### *Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2012-2015*

- Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011, concernente l'ap-

plicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera

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

#### *Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2015*

- 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

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

*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 prevede che l'implementazione e la qualificazione della rete nazionale procedano nell'ambito di una pianificazione condivisa tra le Regioni, 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. Un contributo all'abbattimento di tale divario può arrivare anche dall'utilizzo di soluzioni tecnologiche e strumenti amministrativi per riconoscere e garantire l'adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza dei centri di riferimento.

*Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016*

#### 3.1 RETE

- perseguire l'identificazione delle strutture/Presidi della rete delle MR utilizzando criteri oggettivi e per quanto possibile comuni e condivisi, nel rispetto dei requisiti previsti dalle raccomandazioni europee. Essi dovranno svolgere i compiti previsti per i Centri di expertise europei potendosi così candidare a far parte delle ERNs
- agevolare gli accordi di cooperazione tra le Regioni per realizzare aree interregionali di intervento assistenziale progressivamente omogenee e integrate
- effettuare la valutazione periodica dei Presidi/strutture, sia sulla base di indicatori di attività e di risultato, sia sulla soddisfazione del paziente, anche con la partecipazione delle Associazioni e mediante procedure di audit esterni, sul modello di quanto già attuato in diversi paesi della UE;





- utilizzare soluzioni tecnologiche per supportare la condivisione dell'informazione clinica (es. telemedicina, teleconsulto), per ridurre la mobilità dei pazienti e rendere disponibile la competenza e l'esperienza dei centri di riferimento nelle sedi in cui si trova il paziente;
- prevedere la sperimentazione e l'implementazione di nuovi strumenti amministrativi per riconoscere e garantire l'adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza dei centri di riferimento.

- 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

**Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2012-2015**

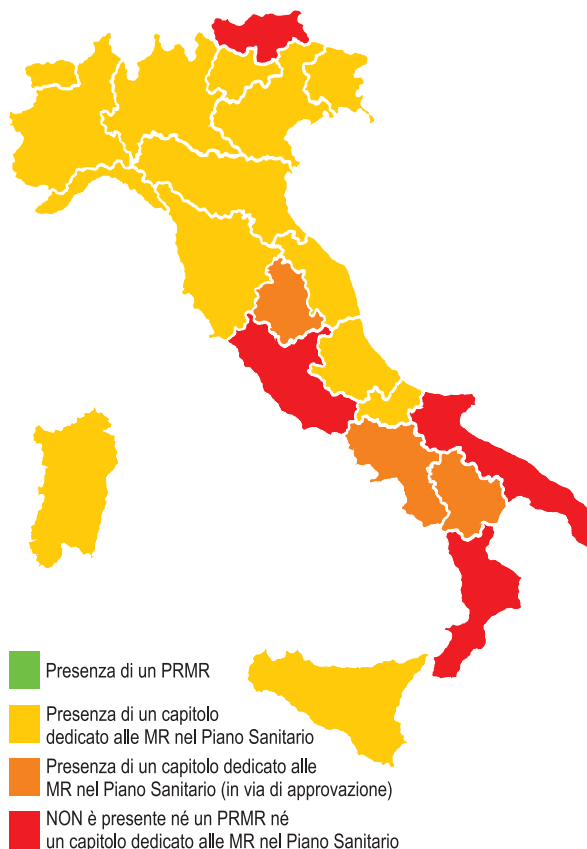
- Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera
- EUCERD "Raccomandazioni sui criteri di qualità per i centri di competenza per le malattie rare nei Paesi membri", 24 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 2012-2015**

- 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)

**Obiettivo informativo**

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



Fonte	Periodo di riferimento
UNIAMO, progetto "Carosello" <sup>55</sup> Rilevazione Uniamo 2016	2014 - 2015
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	1,4

<sup>55</sup> Per le regioni, Liguria, Calabria e P.A. Bolzano

*Commento*

Come vedremo più avanti, sono 10 le regioni<sup>56</sup> che hanno proceduto a recepire con un proprio atto il “Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016” di cui all’Accordo in Conferenza Stato Regioni del 16 ottobre 2014. Tutte le Regioni hanno, invece, nel tempo recepito i contenuti del DM n. 279/2001 dotandosi di un’organizzazione per il settore delle malattie rare. 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 2015). Pur con qualche significativa eccezione, si nota, una rilevante dicotomia fra nord e sud del Paese.

*Approfondimenti*

**Definizione di PIANO, utilizzata nell’ambito del progetto “Carosello”**

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

*Obiettivo informativo*

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



*Commento*

Ad oggi il Centro di Coordinamento Regionale, previsto dall’Accordo Conferenza Stato Regioni del 10 maggio 2007, è stato attivato in tutte le Regioni ad eccezione di Abruzzo e Basilicata. 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 recente pubblicazione “Stato dell’Assistenza alle persone con malattia rara in Italia: il contributo delle Regioni”, edita da CLEUP (2015).

Fonte	Periodo di riferimento
UNIAMO, progetto “Carosello” <sup>57</sup> Rilevazione Uniamo 2016	2014 - 2015
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	1,4

<sup>56</sup> Cfr. Sezione D)

<sup>57</sup> Per le regioni, Liguria, Calabria e P.A. Bolzano

<sup>58</sup> In Regione Emilia-Romagna è stato costituito un “gruppo di coordinamento per le malattie rare” con funzioni analoghe a quelle del Centro di Coordinamento Regionale negli altri territori; mentre in Liguria stato costituito un analogo “gruppo di coordinamento” di cui l’Agenzia Regionale Sanitaria è coordinatrice.



### Approfondimenti

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

#### Sperimentazione cliniche<sup>30</sup> - Numero complessivo di studi clinici autorizzati negli ultimi 4 anni in Italia e in Europa

Regione	N° Centri di Competenza / presidi della rete	Popolazione al 1.1.2015 <sup>59</sup>	Tasso ogni 1.000.000 abitanti
Abruzzo	7	1.331.574	5,3
Basilicata	5	576.619	8,7
Calabria	4	1.976.631	2,0
Campania	11	5.861.529	1,9
Emilia-Romagna	12	4.450.508	4,7
Friuli-Venezia G.	7	1.227.122	5,7
Lazio	17	5.892.425	2,9
Liguria	5	1.583.263	3,2
Lombardia	38	10.002.615	3,8
Marche	3	1.550.796	1,9
Molise	4	313.348	12,8
PA Bolzano	1	518.518	1,9
PA Trento	1	537.416	1,9
Piemonte e Valle d'Aosta	19	4.552.765	4,2
Puglia	26	4.090.105	6,4
Sardegna	20	1.663.286	12,0
Sicilia	9	5.092.080	1,8
Toscana	18	3.752.654	4,8
Umbria	4	894.762	4,5
Veneto	14	4.927.596	2,8
<b>ITALIA</b>	<b>234</b>	<b>60.795.612</b>	<b>3,8</b>

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare <sup>60</sup> Rilevazione Uniamo 2016	2014 - 2015	Output	1,4

<sup>59</sup> Fonte demo.istat.it

<sup>60</sup> Per i dati riguardanti le regioni, Liguria, Calabria e P.A. Bolzano

### Commento

In accordo alle previsioni dell'art. 2 comma 2 DM 279/2001, «i presidi della Rete per le malattie rare sono individuati tra quelli in possesso di documentata esperienza di attività diagnostica o terapeutica specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedono, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico- molecolare». Per le malattie cd. "rarissime" la cui prevalenza è inferiore a 1 caso su 1.000.000 abitanti, è successivamente intervenuto il Decreto del Ministro della Salute del 15 aprile 2008 che ha definito centri interregionali di riferimento per le malattie rare utilizzando i criteri definiti dall'Accordo Conferenza Stato Regioni del 10 maggio 2017, che aveva ulteriormente declinato in maniera più puntuale i criteri da utilizzare per la individuazione di questi ultimi.

La situazione delle Regioni è abbastanza diversificata su questo punto non solo in riferimento al numero di centri per milione di abitanti, dove si passa dal 1,8 della Regione Sicilia al 12,8 per la Regione Molise (dato medio: 3,8) ma, anche, e soprattutto, in relazione ai criteri operativi utilizzati per la definizione dei centri e alle relative modalità di individuazione (es. dove si è spaziate dall'auto-candidatura basata su auto-certificazioni a complessi sistemi di analisi di dati dei flussi informativi esistenti, come documentato nella precedente edizione di *MonitoRare*).

Tra le questioni programmatiche più complesse che le Regioni si sono trovate ad affrontare vi è, infatti, sicuramente quella della selezione dei presidi accreditati per le malattie rare. Si sono sviluppate convenzioni ed accordi interregionali, all'interno dei quali sono stati previsti ed adottati metodi comuni di identificazione dei presidi. Questo ha comportato anche positive economie di scala, arrivando a definire in alcune parti del Paese reti a carattere sovra-regionale (rete interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta, rete interregionale di Area Vasta, comprendente Regione Veneto, PA di Trento e PA di Bolzano). Ad oggi, il 60% delle Regioni ha individuato Centri costituiti dall'aggregazione di più Unità Operative. Va quindi tenuto presente nel computo globale dei presidi accreditati nel nostro Paese che i Centri non coincidono con i presidi accreditati e che le Unità Operative non coin-

cidono con i Centri, costituendone semmai un'articolazione, caratterizzata in alcune realtà dall'appartenza di una stessa Unità Operativa o Servizio a più Centri, pensiamo ai Servizi di genetica. Ciò premesso, sebbene permangano differenze tra regioni, il numero di Centri ad oggi individuati è complessivamente in linea con quello definito in altri Paesi europei, per esempio la Francia, solitamente citati come paesi che hanno effettuato accreditamenti restrittivi.

In 10 Regioni italiane l'accreditamento è avvenuto per gruppi di patologie, in 8 Regioni è stato effettuato per singola patologia, in due regioni sia per singola patologia che per gruppo, prevalendo però la logica di gruppo. Questo dato è molto importante perché in linea con l'approccio europeo di istituire reti di riferimento per gruppi di patologie e non per singole entità. Le Regioni hanno definito criteri, indicatori e dati necessari per la designazione dei Centri, o direttamente o attraverso la costituzione di gruppi di lavoro specifici ad hoc dedicati, formalmente istituiti, in due casi a valenza interregionale. Tutte le Regioni hanno utilizzato diversi criteri in associazione. I criteri più utilizzati sono stati: l'esperienza del centro in termini di casistica seguita (95% delle Regioni); attrezzature, disponibilità di reparti e servizi specialistici e altre *facilities* presenti nell'ospedale in cui insiste il Centro (85%); organizzazione multidisciplinare interna al Centro (80%); produzione scientifica (75%); rapporti con le associazioni d'utenza (60%); esperienza come numero di anni di attività (50%). In un terzo delle regioni (32%) per la valutazione dei criteri di accreditamento si sono utilizzate fonti oggettive indipendenti; in un altro terzo (37%) si sono verificate le dichiarazioni fornite dai Centri con dati oggettivi indipendenti; nel restante 31% dei casi si sono utilizzate solo auto-dichiarazioni. Per quanto riguarda la casistica le principali fonti utilizzate per la verifica del dichiarato sono state: il registro malattie rare, le schede di dimissione ospedaliera (SDO), altri flussi informativi sanitari. I metodi di valutazione utilizzati sono rappresentati da un'analisi descrittiva dei dati raccolti nei due terzi delle Regioni, mentre una su quattro ha effettuato una valutazione analitica più complessa, essenzialmente comprendente l'analisi di altre fonti indipendenti, la ricostruzione dei percorsi dei pazienti e la valutazione della capacità di attrazione e fuga. Tale metodologia



più complessa è stata applicata già in due successivi processi di selezione dei presidi avvenuta in maniera congiunta tra Regione Veneto, PA di Bolzano e PA di Trento, arrivando a definire una comune rete interregionale<sup>61</sup>.

Il confronto con il dato europeo può fornire qualche utile parametro di riferimento: se escludiamo la Danimarca, per la quale risultano esserci 20 centri di competenza per le malattie rare ogni milione di abitanti, l'Italia si caratterizza per un rapporto più alto rispetto alla popolazione (almeno limitatamente ai Paesi della EU per i quali il dato è disponibile): ci sono, infatti, 3,8 centri di competenza ogni 1.000.000 abitanti mentre gli altri Paesi sono generalmente compresi nella fascia 0,7-2,0. Importante osservare, però, come con l'accreditamento realizzato nel 2014, la Francia, accanto ai 131 centri di riferimento<sup>62</sup> abbia riconosciuto oltre 500 centri di competenza<sup>63</sup>, con un rapporto rispetto al numero di abitanti, di gran lunga superiore al dato italiano.

Paese	N° di centri di competenza per le malattie rare <sup>64</sup>	Tasso ogni 1.000.000 abitanti
Repubblica Ceca	8	0,8
Croazia	6	1,4
Danimarca	100-120	17,8-21,3
Estonia	1	0,8
Francia	131 <sup>65</sup>	2,0
Italia	234 <sup>66</sup>	3,8
Norvegia	10	2,0
Regno Unito	50-60	0,8-0,9
Spagna	78	1,7
Svezia	18	1,9

Anche in ragione di questi elementi è evidente la necessità, a quasi quindici anni dall'approvazione del DM n. 279/2001 di un processo di revisione delle modalità

di definizione dei centri anche attraverso una valutazione dell'attività da essi svolta, non ultimo funzionale anche al processo di realizzazione delle Reti Europee di Riferimento (ERN) di cui si è discusso in precedenza nella Sezione A) par. 2.2. La crescente disponibilità informativa resa possibile sia dai registri regionali delle malattie rare sia da altri flussi informativi in ambito sanitario consente ora di avere un maggiore controllo dell'attività svolta dai centri e, cosa molto importante, in maniera non auto-referenziale. Questa accresciuta disponibilità informativa (sui nuovi casi diagnosticati, sui pazienti seguiti, sui piani assistenziali elaborati) dovrebbe oggi consentire una migliorata definizione dei centri di competenza.

#### Approfondimenti

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

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

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

<sup>61</sup> I dati citati in questo paragrafo sono ripresi dalla pubblicazione "Stato dell'Assistenza alle persone con malattia rara in Italia: il contributo delle Regioni", CLEUP (2015) realizzata dal Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare. In particolare i dati sono ripresi dal capitolo "Le reti regionali dei presidi accreditati"

<sup>62</sup> Beneficiari di un finanziamento specifico per le malattie rare

<sup>63</sup> Non beneficiari di finanziamenti specifici per le malattie rare

<sup>64</sup> A dicembre 2013

<sup>65</sup> Con il processo di accreditamento ultimato nel 2014 la Francia si è dotata di un'organizzazione per reti con 23 network a livello nazionale, costituiti da centri di riferimento (a livello nazionale) che coordinano centri di competenza (regionali). Il numero complessivo di centri (nazionali+ regionali) è superiore ai 600: 131 sono i centri di riferimento a cui si devono aggiungere oltre 500 centri di competenza

<sup>66</sup> A marzo 2015

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

Fonte: Progetto

«Una community per le malattie rare» (Agenas)<sup>67</sup>

Attraverso lo stesso progetto, nel 2013-2014, anche grazie ad una sperimentazione sul campo, sono stati definiti un modello di valutazione partecipata e i relativi strumenti applicativi per la valutazione periodica della qualità erogata dai centri di competenza sulle malattie rare, sulla base di indicatori di risorse, processo e risultati previamente condivisi con quasi tutti gli attori fondamentali del sistema socio-sanitario, portatori di interesse nell'ambito delle malattie rare: il Ministero della Sanità e delle Politiche Sociali, l'Istituto Superiore di Sanità, le Regioni, le Asl anche attraverso i servizi territoriali (Distretti socio-sanitari), i Presidi della Rete/ Centri di Competenza, i Comuni, i MMG e i PLS (attraverso le principali società scientifiche e le federazioni di rappresentanza) ed Orphanet<sup>68</sup>. Il modello si compone di diverse tecniche di rilevazione: interviste al responsabile del Centro e ai vari responsabili di settore (formazione, sistema informativo, relazioni con il pubblico, ..), qualora diversi dal responsabile stesso del Centro, questionari autosomministrati ai medici e al personale infermieristico, scheda di osservazione e analisi documentale. Per maggiori informazioni: [www.uniampo.org](http://www.uniampo.org).

### 3.2 Prevenzione: screening e laboratori di genetica<sup>69</sup>

La Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02) ha ribadito come sia estremamente importante garantire un contributo attivo degli Stati membri all'elaborazione di taluni tra gli strumenti comuni previsti dalla comunicazione della Commissione «Le malattie rare: una sfida per l'Europa» dell'11 novembre 2008, soprattutto riguardo agli strumenti diagnostici, all'assistenza medica e agli orientamenti europei sullo screening della popolazione. Secondo le informazioni della Commissione Europea, nel 2014, il numero delle malattie sottoposte a screening varia considerevolmente tra gli Stati membri, da 1 in Finlandia a 29 in Austria<sup>70</sup>. A livello europeo è stato finanziato dalla Commissione Europea il progetto di valutazione delle pratiche di screening neo-natale per le malattie rare nei Paesi Membri dell'Unione Europea (2009-2011) che ha visto fra i proponenti il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità. Il progetto ha indicato le azioni da intraprendere per aumentare la parità di trattamento e per accrescere la pratica degli screening neonatali per le malattie rare nei Paesi Membri.

*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*

<sup>67</sup> Per una più puntuale descrizione dei due progetti è possibile consultare la pubblicazione "Stato dell'Assistenza alle persone con malattia rara in Italia: il contributo delle Regioni", CLEUP (2015) realizzata dal Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare. In particolare il tema è affrontato in due capitoli "Il ruolo delle associazioni d'utenza: l'esempio di Europlan e del progetto Community" e "Valutazione partecipata dei centri di competenza per le malattie rare: l'esempio della community".

<sup>68</sup> Questa importante esperienza è stata anche citata nel documento conclusivo dell'Indagine conoscitiva sulle malattie rare realizzata dalla XII Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati nel 2015 di cui si è riferito nella Sezione A) par. 2.2.

<sup>69</sup> Un particolare ringraziamento a Manuela Vaccarotto Pedron, vice-presidente AISMME Onlus per la preziosa collaborazione fornita nel recupero di parte delle informazioni considerate in questo capitolo.

<sup>70</sup> 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



In Italia, la normativa nazionale prevede l'obbligatorietà di realizzazione dello screening neo-natale su 3 patologie (ipotiroidismo congenito, fenilchetonuria e fibrosi cistica). 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 il cosiddetto "Screening Neonatale Esteso" (SNE) utilizzando gli stessi cartoncini già in uso per lo screening neonatale della fenilchetonuria. Ogni anno un neonato su 3 mila nasce in Italia con una malattia metabolica congenita e la tempestiva diagnosi consente di adottare, fin dai primi giorni di vita, le terapie necessarie in grado di migliorare il decorso della malattia. Anche in ragione dei progressi tecnologici, negli anni, le Regioni hanno cominciato ad offrire, in maniera però disomogenea, la realizzazione di ulteriori screening sulla base di specifici provvedimenti normativi su base regionale. Numerose le esperienze di ricerca che si sono susseguite negli anni sul tema (vd. box di approfondimento). 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 descritta la gestione del paziente e strutturato il percorso di screening). Il PNMR 2013-2016 ha affrontato l'ambito della prevenzione con particolare attenzione dedicando un intero paragrafo degli obiettivi alla necessità di promuovere e potenziare gli interventi di prevenzione primaria (in termini di counselling preconcezionale alle coppie, consulenza genetica e, ovviamente, di adozione di corretti stili di vita), nonché agli interventi di prevenzione secondaria per il miglioramento della diagnosi precoce (clinica, clinico-genetica e neonatale) delle malattie rare, e alla diagnosi prenatale per riconoscere precocemente i feti affetti da malattie rare e di indirizzare i genitori verso strutture competenti per il trattamento della madre e del nato con l'utilizzo di terapie che possano cambiare la storia naturale della malattia.

Il Centro Nazionale per il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute, consapevole della disuguaglianze tra le regioni e della necessità di creare idonee linee nazionali di indirizzo su specifici percorsi assistenziali per bambini con Malattie Metaboliche Congenite diagnosticate alla nascita mediante screening, ha finanziato nel 2010 e nel 2011 due progetti su

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

Questi sono stati i primi segnali dell'aumentata attenzione al tema dello screening neonatale esteso che è successivamente transitata dal piano tecnico a quello politico ed è ulteriormente aumentata con l'approvazione di un importante provvedimento normativo. Lo scenario italiano è oggi, infatti, in forte evoluzione, in attesa dell'attuazione 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". 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, anche in via sperimentale, per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie. L'efficacia dell'art. 1 co. 229 della legge

147/2013 è subordinata all'adozione di un Decreto del Ministero della Salute, 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. Ad oggi, è stata elaborata una proposta di Decreto con allegato l'elenco di patologie su cui effettuare lo screening neonatale esteso.

Il percorso di attuazione di questa previsione normativa si è presto intrecciato con l'iter legato all'approvazione del progetto di legge S. 998 *“Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie”* di cui è prima firmataria la sen. Paola Taverna. Il progetto di legge, presentato al Senato in data 06/08/2013, è diretto a rendere obbligatoria, con l'inserimento nei livelli essenziali di assistenza, l'effettuazione dello screening neonatale per la diagnosi precoce di patologie ereditarie, già previsto dall'art. 1, co. 229, della legge di stabilità per il 2014. Il progetto di legge ha seguito l'iter parlamentare in varie commissioni, dove è stato oggetto di diversi emendamenti, per poi essere approvato dalla XII Commissione del Senato *“Igiene e Sanità”* in sede deliberante in data 17/12/2015. In data 18/12/2015 la discussione del progetto di legge è quindi passata alla Camera dove ha preso il numero A.C. 3.504 ed è stato assegnato alla Commissione Affari Sociali che ha espresso il proprio parere positivo che è poi stato approvato, con modifiche del testo, dalla Camera in data 15/06/2016. Il progetto di legge è quindi stato nuovamente assegnato alla Commissione *“Igiene e Sanità”* del Senato in data 06/07/2016 dove ha preso il n. di S. 998-B. Attualmente non è stato ancora stato calendarizzato per la discussione.

Accanto ad alcuni elementi di comunanza (uno su tutti: la previsione dell'inserimento dello SNE nei LEA) i due provvedimenti presentano anche alcune marcate differenze in particolare sull'obbligatorietà dello screening (come previsto dal progetto di legge) piuttosto che sulla previsione del consenso informato, rispetto alle patologie considerate nel panel (che sono in numero superiore nel progetto di legge), rispetto alla collocazione del Centro di coordinamento sugli screening neonatali (ISS nel progetto di legge, Agenas nella prima proposta) e, da ultimo, sulle risorse (il progetto di legge prevede che gli oneri siano pari a 25,715 milioni di euro annui). Sulla compatibilità tra i contenuti dell'emanando

decreto ministeriale e il progetto di legge, il Ministro della Salute, rispondendo ad un'interrogazione al Senato nella seduta n. 596 del 17 marzo 2016, ha evidenziato che il DM sarà applicato al fine di non perdere le risorse già previste a legislazione vigente e che quando la proposta di legge in esame avrà terminato il suo iter, verrà assorbita nel sistema, in modo tale da non perdere queste risorse ed ampliare gli screening, che fra l'altro fanno parte degli obiettivi da raggiungere, non solo a livello dei LEA ma del Piano nazionale di prevenzione, in particolare per quanto riguarda quelli neonatali.

Mentre ci accingiamo ad andare in stampa, giunge la notizia del via libera della Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, nell'incontro del 7 luglio 2016, alla proposta di DPCM recante *“Nuova definizione dei livelli essenziali di assistenza”* che all'art. 38 comma 2 recita *“Nell'ambito dell'attività di ricovero ordinario sono garantite tutte le prestazioni cliniche, mediche e chirurgiche, farmaceutiche, strumentali e tecnologiche necessarie ai fini dell'inquadramento diagnostico, della terapia o di specifici controlli clinici e strumentali; sono altresì garantite le prestazioni assistenziali al neonato, nonché le prestazioni necessarie e appropriate per la diagnosi precoce delle malattie congenite previste dalla normativa vigente e dalla buona pratica clinica, incluse quelle per la diagnosi precoce della sordità congenita e della cataratta congenita, nonché quelle per la diagnosi precoce delle malattie metaboliche ereditarie individuate con decreto del Ministro della salute in attuazione dell'articolo 1, comma 229, della legge 27 dicembre 2013, n. 147, nei limiti e con le modalità definite dallo stesso decreto”*. Le Regioni hanno concordato per il via all'operazione salvo una verifica sui costi reali entro l'anno in tempo per chiedere eventualmente una maggiorazione delle risorse in sede di nuova legge di stabilità: ora manca solo il sì finale del MEF e i nuovi LEA dovrebbero finalmente vedere la luce.

*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 2012-2015

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

### Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2015

- Legge n. 147 del 27 dicembre 2013 “Disposizioni

### Obiettivo informativo

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



- Screening neo natale esteso (SNE) (compresi i progetti pilota)
- Screening neo natale sulle 3 patologie previste per legge
- Screening neo natale sulle 3 patologie previste per legge (parziale)
- Screening neo natale non effettuato

per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di stabilità 2014)”, Articolo I, Comma 229

- Legge n. del 190/2014 del 23 dicembre 2014 “Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di stabilità 2015)”, Articolo I, Comma 167

Regione	N° di patologie incluse nello screening neo-natale esteso per le malattie metaboliche (compresa fenilchetonuria)
Abruzzo	1
Basilicata	2
Calabria	n.d.
Campania	48 <sup>71</sup>
Emilia-Romagna	28
Friuli-Venezia G.	3
Lazio	42 <sup>72</sup>
Liguria	52
Lombardia	57 <sup>73</sup>
Marche	49
Molise	50
PA Bolzano	35
PA Trento	25
Piemonte	3
Puglia	1
Sardegna	34
Sicilia	35
Toscana	58
Umbria	50
Valle d'Aosta	3
Veneto	27

Fonte	Periodo di riferimento
Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare <sup>74</sup>	2014
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	9

<sup>71</sup> Per la regione Campania è stato considerato il panel di malattie screenate nel 2012 nell’ambito di un progetto pilota sui nati nella provincia di Salerno, all’Ospedale S. Anna, al S. Sebastiano di Caserta e al Monaldi di Napoli (60.000 nati nel 2012, 7.406 test eseguiti); per il resto sono eseguiti solo i test obbligatori per legge.

<sup>72</sup> Per la Regione Lazio è stato considerato il progetto pilota che prevedeva per una parte dei nati nel Lazio lo SNE su 40 patologie.

<sup>73</sup> Lo SNE per le malattie metaboliche è stato avviato in tutti i punti nascita dal Luglio 2016 sulla base delle Determinazioni per la gestione del Servizio Sociosanitario per l’esercizio 2016 di cui alla Deliberazione N° X/4702. Nel 2015 era stato effettuato all’interno di un progetto pilota su base volontaria presso i punti nascita che hanno aderito al progetto stesso (54 punti nascita su 72).

<sup>74</sup> I dati di questo paragrafo sono ripresi dalla pubblicazione “Stato dell’Assistenza alle persone con malattia rara in Italia: il contributo delle Regioni”, CLEUP (2015) realizzata dal Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare. In particolare i dati sono ripresi dal capitolo “Gli screening neonatali estesi per malattie metaboliche”. I dati sono stati elaborati sulla base dei questionari ricevuti dai Coordinamenti Regionali: il dato non è disponibile per la Regione Calabria.

*Commento*

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

Attualmente il pannello delle patologie metaboliche sottoposte a screening neonatale esteso, prestazione extra LEA, non è omogeneo sul territorio nazionale e si registra un'elevata eterogeneità dei comportamenti fra le regioni italiane in linea con quanto è possibile osservare nel confronto fra i Paesi Membri dell'Unione Europea, come segnalato nella prima edizione di MonitoRare.

Le Regioni, infatti, attualmente effettuano lo screening neo-natale esteso, a regime o con progetti pilota, per un numero variabile da 1 a 58 malattie metaboliche (compresa fenilchetonuria), come descritto nella tabella: in alcune Regioni (es. Campania e Lazio) il dato si riferisce a progetti pilota che non coinvolgono necessariamente tutti i neo-nati su base regionale. Sono ormai poche le Regioni che effettuano solo gli screening obbligatori. Le malattie sono state conteggiate sulla base della denominazione in accordo al pannello proposto nell'allegato della bozza di DM sullo screening neonatale esteso<sup>75</sup>.

Vanno quindi favorevolmente salutate le iniziative che vanno nella direzione di ridurre le diseguità di trattamento della persona con malattia rara come l'articolo 1, comma 229 della Legge 147 del 27 dicembre 2013 e il progetto di legge "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie". Il

problema, però, non è solo ridurre la disomogeneità esistente fra i territori introducendo un pannello di patologie comune a livello nazionale per lo screening neonatale esteso delle malattie metaboliche, come la proposta in questione si propone, ma è anche quello di garantire la successiva effettiva presa in carico della persona con malattia rara nel caso di esito positivo dello screening, cosa che difficilmente potrà avvenire in invarianza di risorse, quantomeno nell'immediato dell'introduzione dello screening neonatale esteso.

*Obiettivo informativo*

**Laboratori e programmi di screening neonatale presenti in Italia, per Regione (al 2014)<sup>76</sup>**



<sup>75</sup> Si tenga presente che in molti casi le patologie possono essere raggruppate in denominazioni più generiche (per es. l'omocistinuria classica e il deficit di metilene-tetraidrofolato reductasi possono essere raggruppate nella denominazione omocistinuria, così come la iperfenilalaninemia benigna e il deficit della biosintesi del cofattore bioterina fanno parte entrambe del gruppo iperfenilalaninemie). A seconda della denominazione utilizzata pertanto la somma delle patologie screenate può variare.

<sup>76</sup> Il numero fra parentesi si riferisce al numero di programmi di screening presenti in Regione



Regione	Screening <sup>77</sup> obbligatori	Screening allargato (EXP)	Altri programmi <sup>78</sup>
Abruzzo	HPA-IC	NO	
Basilicata	HPA – IC	NO	MSUD
Calabria	HPA – IC – FC	NO	
Campania	HPA – IC - FC	SI	
Emilia Romagna	HPA – IC- FC	SI	CAH – GALT
Lazio	HPA – IC - FC	SI	MSUD – MET GALT
Liguria	HPA – IC – FC	SI	
Lombardia	HPA – IC – FC	SI	CAH – TYR
Marche	HPA – IC – FC	SI	
Piemonte Valle D'Aosta	HPA – IC – FC	NO	BTD – CAH GALT
Puglia	HPA – IC	NO	
Sardegna	HPA – IC	SI	
Sicilia	HPA – IC – FC	NO	
Toscana	HPA – IC – FC	SI	
Veneto	HPA – IC – FC	SI	GALT – G6PD BTD – CAH

Fonte	Periodo di riferimento
Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia 2014 (SIMMESN)	2014

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Input	9

### Commento

Il numero di laboratori di screening neonatale operativi in Italia al 31 dicembre 2014 è pari a 33, distribuiti in 15 Regioni. Non in tutte le Regioni è quindi presente un laboratorio di screening neonatale, infatti il Trentino

Alto Adige<sup>79</sup>, il Friuli Venezia Giulia<sup>80</sup>, il Molise<sup>81</sup> e l'Umbria<sup>82</sup> (oltre alla Valle d'Aosta<sup>83</sup>) non hanno un proprio laboratorio, in ragione del basso numero di nascite, e sono convenzionati con altre Regioni. Al contrario, in otto Regioni sono presenti più di un laboratorio e sei laboratori hanno bacini di utenza interregionali; in alcune Regioni, inoltre, sono presenti più laboratori che eseguono lo stesso programma di screening.

Come osservato dagli autori del Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia 2014<sup>84</sup> (SIMMESN), le dimensioni dei bacini di utenza regionale e sub-regionale, per le Regioni con più di un laboratorio di screening, risultano in molti casi al di sotto degli standard europei e di quanto previsto dal DPCM 9 luglio 1999 art. 2, comma 6 che prevede “la presenza o l'istituzione di un centro di screening per non meno di 60.000 nuovi nati, istituendo quindi Centri interregionali o interprovinciali per le regioni e le province autonome con natalità limitata. I Centri di cura e controllo devono essere individuati, preferibilmente, nell'ambito del territorio regionale e delle province autonome”.

A fine 2014 in Italia c'era un laboratorio ogni 15.230 nuovi nati e, in particolare, 25 laboratori per l'Ipotiroidismo congenito (uno ogni 20.103 nuovi nati), 20 laboratori per l'Iperfenilalaninemia (di cui due laboratori utilizzano ancora il metodo BIA, obsoleto e a bassa sensibilità, due laboratori utilizzano metodiche tradizionali (ENZ/FLUO) per lo screening delle HPA pur utilizzando contemporaneamente la metodologia MS – MS per lo screening esteso), 15 laboratori per la Fibrosi Cistica (uno ogni 33.506 nuovi nati) e 12 laboratori per lo screening neo-natale per le malattie

<sup>77</sup> HPA: Iperfenilalaninemia; IC: Ipotiroidismo congenito; FC: Fibrosi Cistica.

<sup>78</sup> BTD: Deficit di biotinidasi; CAH: Iperplasia surrenalica; CUD: Difetto di trasporto della carnitina; EXP: Screening esteso alle malattie metaboliche ereditarie; G6PD: Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi; MET: Ipermetioninemia; MSUD: Leucinosi.

<sup>79</sup> I nati nella Provincia Autonoma (PA.) di Trento effettuano lo screening per HPA e EXP presso il laboratorio di Padova, quello per IC presso il Centro per gli screening neonatali, la diagnosi e cura delle malattie metaboliche ed endocrinologiche congenite di Verona e quello per FC presso il Centro Regionale per la Fibrosi Cistica di Verona. Per la Provincia Autonoma di Bolzano lo screening per HPA, IC e EXP è effettuato presso il Centro di Vienna (i relativi dati non sono disponibili).

<sup>80</sup> I nati in Friuli Venezia Giulia sono esaminati dal Centro per gli screening neonatali, la diagnosi e cura delle malattie metaboliche ed endocrinologiche congenite di Verona

<sup>81</sup> I nati in Molise sono esaminati dal Centro di Roma - La Sapienza.

<sup>82</sup> I nati in Umbria sono esaminati dai laboratori di Firenze

<sup>83</sup> I nati in Val d'Aosta sono esaminati (e conteggiati) dal laboratorio di Torino, unitamente ai nati in Regione Piemonte.

<sup>84</sup> Presentato il 18 dicembre 2015 a Firenze in occasione della 24a Conferenza Nazionale sui Programmi di Screening Neonatale in Italia

metaboliche (uno ogni 41.883 nuovi nati).  
In alcune Regioni in cui sono presenti più laboratori, i programmi di screening sono complementari, ovvero l'offerta è differenziata, come succede in Campania, in Sardegna e in Basilicata (con due laboratori che si occupano di programmi diversi fra loro), mentre altre

Regioni con più di un laboratorio vedono sovrapposti i programmi di screening, come ad esempio in Sicilia, in Veneto o in Puglia (in cui in tutti i laboratori viene effettuato lo screening per l'Ipotiroidismo Congenito).

#### Obiettivo informativo

### Neonati esaminati per Iperfenilalanemia, Ipotiroidismo congenito e Fibrosi cistica e screening esteso e relativa copertura (Anno 2014)

REGIONE	Nati vivi <sup>85</sup>	Neonati Esaminati				Copertura <sup>86</sup> %			
		HPA	IC	FC	EXP	HPA	IC	FC	EXP
Abruzzo	10.534	10.539	10.539			100,0	100,0		
Basilicata	4.123	4.119	4.124			99,9	100,0		
Calabria	16.490	16.091	16.091	16.091		97,6	97,6	97,6	
Campania	51.243	57.898	57.898	57.898	7.203	113,0	113,0	113,0	14,1
Emilia Romagna	36.668	39.977	39.977	39.977	39.977	109,0	109,0	109,0	109,0
Friuli V.G.	9.177	9.301	9.301			101,4	101,4		
Lazio	50.360	51.062	51.062	51.062	20.617	101,4	101,4	101,4	40,9
Liguria	10.749	10.530	10.530	10.530	10.530	98,0	98,0	98,0	98,0
Lombardia	86.239	90.635	90.635	90.635	500	105,1	105,1	105,1	0,6
Marche	12.363	12.484	12.484	12.484	12.484	101,0	101,0	101,0	101,0
Molise	2.213	1.968	1.968	1.968	1.968	88,9	88,9	88,9	88,9
Piemonte - Valle d'Aosta	35.756	37.601	37.601	37.601		105,2	105,2	105,2	
Puglia	33.191	33.966	30.014			102,3	90,4		
Sardegna	11.473	11.256	10.594		11.218	98,1	92,3		97,8
Sicilia	44.876	49.781	50.171	49.781	26.161	110,9	111,8	110,9	58,3
Toscana	29.118	29.559	29.674	29.559	29.559	101,5	101,9	101,5	101,5
P.A. Trento	4.862	4.518	4.594	10.301	4.510	92,9	94,5	99,2	92,9
P.A. Bolzano	5.517	n.d.	n.d.		n.d.	-	-		-
Umbria	7.015	7.552	7.552	7.552	7.552	107,7	107,7	107,7	107,7
Veneto	40.629	40.004	40.365	39.652	44.522	98,5	99,4	97,6	109,6
<b>Totale Italia</b>	<b>502.596</b>	<b>518.841</b>	<b>51.174</b>	<b>455.091</b>	<b>216.809</b>	<b>103,2</b>	<b>102,5</b>	<b>90,5</b>	<b>43,1</b>

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia 2014 (SIMMESN)	2014	Input	9

<sup>85</sup> Fonte ISTAT

<sup>86</sup> Come indicato nel rapporto SIMMESN dati di copertura superiori al 100% possono essere riferibili sia alla provvisorietà dei dati ISTAT sia ad eventuali imprecisioni nelle modalità di conteggio dei neonati esaminati nei singoli centri, riferiti al numero totale di neonati sottoposti a screening nell'anno 2014 e non al numero dei nati vivi nello stesso anno



### Commento

La precedente tabella evidenzia, per ogni Regione, il numero dei nati vivi, il numero di neonati sottoposti a screening neonatale per Iperfenilalaninemia (HPA), Ipotiroidismo congenito (IC) e Fibrosi Cistica (FC), patologie per le quali lo screening neonatale è obbligatorio, e per lo screening neo-natale esteso alle malattie metaboliche ereditarie (EXP). Nella seconda parte della tabella, invece, è illustrata la copertura percentuale<sup>87</sup> dei neonati sottoposti ai diversi programmi screening neonatale sul totale dei nati vivi.

Nonostante la leggera disomogeneità nell'attuazione dello screening neonatale obbligatorio a livello regionale, per l'Iperfenilalaninemia e per l'Ipotiroidismo congenito la copertura è praticamente totale, mentre per la Fibrosi Cistica si assesta sul 90,5% a livello nazionale

La copertura invece dello Screening Neonatale esteso alle malattie metaboliche ereditarie è al 43%, ancorché il numero di patologie presenti nel pannello di screening nelle diverse Regioni presenti ancora rilevanti differenze.

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

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

### Obiettivo informativo

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

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

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

### Commento

Negli ultimi 3 anni si nota un consolidamento della capacità di copertura della popolazione per quanto riguarda i 3 screening neo-natale obbligatori per legge (anche per la fibrosi cistica –l'unico a non avere ancora raggiunta la totalità nei neonati - il dato è salito dal 81,2% del 2012 al 90,5% del 2014) e ad una crescita decisa della copertura dello screening neo-natale esteso per le malattie metaboliche ereditarie, aumentato di più di 13 punti percentuali nel biennio 2012-

2014 (dal 29,9% del 2012 al 43,1% del 2014), ancorché il numero di patologie presenti nel pannello di screening nelle diverse Regioni presenti ancora rilevanti differenze.

<sup>87</sup> Vd. nota precedente

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

PROGRAMMA	ANNO	ESAMINATI	CASI DIAGNOSTICATI	%
HPA	2012	548.361	179	0,033%
	2013	524.582	142	0,027%
	2014	518.841	182	0,035%
IC <sup>88</sup>	2012	544.176	477	0,088%
	2013	511.938	518	0,101%
	2014	514.774	461	0,090%
FC	2012	425.313	106	0,025%
	2013	426.104	126	0,030%
	2014	455.087	138	0,030%
EXP	2012	159.647	56	0,035%
	2013	158.893	58	0,037%
	2014	212.291	71	0,033%

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

*Commento*

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

<sup>88</sup> Non tutti i laboratori hanno fornito i dati relativi al numero di diagnosi confermate: nei dati relativi al 2012 e 2013 manca il dato per 3 laboratori, nel 2014 per 5 laboratori



### Obiettivo informativo

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

Anno	N° geni	... di cui in Italia
2012	1.645	264
2013	1.668	270
2014	1.674	271
2015	1.693	277

Anno	N° geni	... di cui in Italia	N° malattie	... di cui in Italia
2012	2.196	793 <sup>89</sup>	3.205	794
2013	2.196	1.042 <sup>90</sup>	3.491	1.107
2014	2.196	1.101 <sup>91</sup>	3.491	1.165
2016 <sup>92</sup>	2.763	1.228	3.861	1.378

Fonte	Periodo di riferimento
(Dato complessivo) Rapporto Attività Orphanet (2012 - 2013 -2014) (Dato Italia) Rapporto EUCERD sullo stato dell'arte delle attività per le malattie rare in Europa, 2012-2014 <sup>94</sup> Dato Orphanet 2016	2012 - 2016

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

### Commento

I dati indicati nelle tabelle evidenziano in maniera chiara la crescita avvenuta in questi ultimi quattro anni sia del numero di laboratori clinici considerati nel database di Orphanet, che sono globalmente passati dai 1.645 del 2012 ai 1.693 del 2015, che del numero malattie testate (da 3.205 a 3.861 al 1 luglio 2016) nel periodo considerato. Nello stesso periodo, per l'Italia, si passa da 264 a 277 laboratori censiti nei quali le malattie testate quasi raddoppiano, passando da 794 a 1.378.

<sup>89</sup> Dati estratti da Orphanet a Settembre 2011

<sup>90</sup> Dati estratti da Orphanet a Dicembre 2012

<sup>91</sup> Dati estratti da Orphanet a Gennaio 2014

<sup>92</sup> Dati estratti da Orphanet a Luglio 2016

<sup>93</sup> Orphanet, "Orphanet - 2012 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, February 2013; Orphanet, "Orphanet - 2013 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, February 2014; Orphanet, "Orphanet - 2014 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, May 2015

<sup>94</sup> Rodwell C., Aymé S., eds., "2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2014; Aymé S., Rodwell C., eds., "2013 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2013; Aymé S., Rodwell C., eds., "2012 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases", July 2012.

Obiettivo informativo

1 - 99 geni

100 - 499 geni

500 - 999 geni

>= 1000 geni

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

Paesi EU	Numero di geni testati che è possibile testare nei laboratori clinici del Paese			
	2012 <sup>95</sup>	2013 <sup>96</sup>	2014 <sup>97</sup>	2016 <sup>98</sup>
Austria	109	632	665	705
Belgio	355	401	401	432
Bulgaria	34	34	34	34
Cipro	44	53	53	53
Croazia	28	28	32	32
Danimarca	139	144	144	144
Estonia	160	161	183	273
Finlandia	158	182	182	325
Francia	1129	1337	1472	1695
Germania	1449	1754	1880	2304
Grecia	104	125	125	127
Irlanda	19	23	23	24
Italia	793	1042	1101	1228
Lettonia	4	10	10	18
Lituania	4	36	51	50
Lussemburgo				
Malta				
Olanda	760	1064	1113	1330
Polonia	182	199	217	216
Portogallo	293	393	685	1088
Regno Unito	541	644	738	896
Repubblica Ceca	198	285	223	223
Romania	29	31	31	31
Serbia	13		31	31
Slovacchia	51	53	49	96
Slovenia	47	62	62	62
Spagna	1081	1521	1635	1835
Svezia	113	119	119	125
Ungheria	57	57	57	61

<sup>95</sup> Dati estratti da Orphanet a Settembre 2011

<sup>96</sup> Dati estratti da Orphanet a Marzo 2013

<sup>97</sup> Dati estratti da Orphanet a Gennaio 2014

<sup>98</sup> Dati estratti da Orphanet a Luglio 2016





Obiettivo informativo

1 - 99 malattie

100 - 499 malattie

500 - 999 malattie

≥ 1000 malattie

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

Paesi EU	Numero di malattie rare che è possibile testare nei laboratori clinici del Paese			
	2012 <sup>99</sup>	2013 <sup>100</sup>	2014 <sup>101</sup>	2016 <sup>102</sup>
Austria	172	609	767	789
Belgio	376	478	561	680
Bulgaria	40	85	84	131
Cipro	55	66	66	72
Croazia	37	38	49	52
Danimarca	205	224	226	236
Estonia	78	82	127	200
Finlandia	195	230	230	305
Francia	1092	1475	1606	1958
Germania	1479	1922	2074	2648
Grecia	160	204	201	283
Irlanda	21	47	47	63
Italia	794	1107	1165	1378
Lettonia	4	9	11	18
Lituania	3	14	29	49
Lussemburgo				
Malta				
Olanda	659	1005	1059	1396
Polonia	213	289	323	366
Portogallo	328	463	793	1283
Regno Unito	585	747	833	1094
Repubblica Ceca	210	285	285	255
Romania	26	45	55	80
Slovacchia	51	52	103	122
Slovenia	50	73	72	73
Spagna	974	1541	1855	2188
Svezia	158	175	175	231
Ungheria	77	77	77	169

<sup>99</sup> Dati estratti da Orphanet a Settembre 2011

<sup>100</sup> Dati estratti da Orphanet a Dicembre 2012

<sup>101</sup> Dati estratti da Orphanet a Gennaio 2014

<sup>102</sup> Dati estratti da Orphanet a Luglio 2016

Fonte	Periodo di riferimento
Rapporto EUCERD sullo stato dell'arte delle attività per le malattie rare in Europa, 2012-2014 <sup>103</sup> Orphanet, 2016	2012 - 2016

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

**Commento**

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

**Approfondimento**

La Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) nel 2012 ha avviato un'indagine, condotta dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma in collaborazione con Orphanet Italia e coordinata dal Prof. Bruno Dallapiccola, per analizzare l'attività dei servizi italiani di ge-

netica medica. I dati raccolti sono riferiti all'anno 2011 con l'obiettivo di confrontare i risultati con le raccolte di dati precedenti e aggiornare lo scenario nazionale. I risultati dello studio sono stati pubblicati<sup>104</sup> nella primavera 2016 sulla rivista BMC Health Services Research da cui sono stati tratti i dati presentati in questo paragrafo.

I dati sono stati raccolti attraverso un questionario on line predisposto ad hoc, inviato ai Centri di genetica situati nelle Università, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Ospedali, Aziende Sanitarie Locali e laboratori privati che avevano già partecipato all'indagine nel 2007. Ulteriori Centri di genetica sono stati individuati attraverso il database di Orphanet ([www.Orphanet.it](http://www.Orphanet.it)) o si tratta di centri che hanno partecipato volontariamente dopo aver appreso dell'iniziativa durante le conferenze scientifiche nazionali e internazionali o attraverso il sito della SIGU ([www.sigu.net](http://www.sigu.net))

Sono stati raccolti i dati di 268 Centri di genetica che ospitano 517 servizi genetici (test genetici e consulenza): di questi il 25% è situato in Ospedali Pubblici, il 21% in Ospedali Universitari, il 21% in IRCCS, il 16% in Centri Privati, il 9% in una Asl, il 5% in una Università e il 4% in un istituto diverso.

**Obiettivo informativo**

**Distribuzione geografica dei Centri di genetica medica e dei relativi laboratori e servizi in Italia - Anno 2011**

Area Geografica	N° Centri genetici	%	N° Laboratori di Citogenetica	N° Laboratori di Genetica Molecolare	N° Laboratori di Immunogenetica	N° Servizi di Genetica Clinica	Totale Servizi Genetici
Nord	142	53%	70	101	8	68	247
Centro	54	20%	32	45	7	34	118
Sud	45	17%	31	34	5	30	100
Isole	27	10%	20	18	1	13	52
<b>Totale</b>	<b>268</b>	<b>100%</b>	<b>153</b>	<b>198</b>	<b>21</b>	<b>145</b>	<b>517</b>

Fonte	Periodo di riferimento
Survey of medical genetic services in Italy: year 2011	2007 - 2012

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

<sup>103</sup> Rodwell C., Aymé S., eds., "2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2014; Aymé S., Rodwell C., eds., "2013 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2013; Aymé S., Rodwell C., eds., "2012 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases", <sup>104</sup> Giardino D., Mingarelli R., Lauretti T., Amoroso A., Larizza L., Dallapiccola B., Survey of medical genetic services in Italy: year 2011, BMC Services Research (2016) July 2012.



### Commento

E' evidente come i laboratori di genetica in Italia non siano uniformemente distribuiti sul territorio nazionale, oltre la metà dei centri di genetica medica si trovano infatti al Nord (n=142), il 20% (n=54) al Centro e solamente il 27% al Sud (n=45; 17%) e nelle Isole (n=27; 10%), percentuali che rimangono pressoché invariate anche nella distribuzione delle singole tipologie di laboratori. Ad esempio, il 51% dei 198 laboratori di genetica molecolare si trovano nelle regioni del Nord, il 23% in quelle centrali, il 17% al Sud e il 9% nelle Isole.

I centri di genetica includono 145 servizi di genetica clinica (1 ogni 412.420 abitanti) e 372 laboratori diagnostici, che comprendono 153 laboratori di citogenetica (1 ogni 390.856 abitanti), 198 laboratori di genetica molecolare (1 ogni 302.025 abitanti) e 21 laboratori di immunogenetica (1 ogni 2.847.667 abitanti).

Il 74% dei Centri Genetici hanno ottenuto l'accreditamento istituzionale dalle Regioni e il 57% dei Centri ha anche ottenuto la Certificazione ISO 9001 (International Organization for Standardization), il 7% la Certificazione ISO 15189, circa il 5% la SIGU e il 4% la JCI (Joint Commission International). Inoltre 7 dei 21 laboratori di immunogenetica hanno ottenuto l'accreditamento alla EFI (European Federation for Immunogenetics). La maggior parte dei servizi accreditati o certificati si trovano nel Nord del paese e il numero degli stessi tende a diminuire scendendo verso il Sud del paese.

E' evidente che il numero di laboratori presenti sul territorio nazionale sia ben al di sopra di quello raccomandato dal Ministero della Salute che, attraverso la Relazione della Commissione Ministeriale per la Genetica nel Servizio Sanitario Regionale suggerisce che "il bacino di utenza delle Strutture di Genetica Clinica non sia inferiore a 1.000.000 di abitanti, quello dei Laboratori di Citogenetica sia compreso tra 500.000 e 1.000.000 di abitanti, quello dei Laboratori di Genetica molecolare non sia inferiore ai 3.000.000 di abitanti, quello dei Laboratori di Immunogenetica non sia inferiore ad 1.000.000 di abitanti. Pertanto, un polo di Genetica a cui afferiscono tutte le competenze di Laboratorio e cliniche dovrebbe essere previsto per 2.500.000 abitanti".

### Obiettivo informativo

#### Numero di laboratori e servizi genetici in Italia – Anno 2004-2011

Anno	N° Laboratori di Citogenetica	N° Laboratori di Genetica Molecolare	N° Laboratori di Immunogenetica	N° Servizi di Genetica Clinica
2004	160	173	10	88
2007	171	201	17	102
2011	153	198	21	145

Fonte	Periodo di riferimento
Survey of medical genetic services in Italy: year 2011	2007 - 2012

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

### Commento

Negli anni, inoltre, i laboratori di genetica sono complessivamente aumentati, passando da 431 nel 2004 a 517 nel 2011 (+20%), aumento che si nota particolarmente nei servizi di genetica clinica (+64,8% rispetto al 2004) e nei laboratori di immunogenetica (+110%) mentre i laboratori di genetica molecolare sono sostanzialmente stabili (+14,5%) e sono leggermente calati quelli di citogenetica (-4,4% rispetto al 2004).

### Obiettivo informativo

#### Numero di geni di malattia che è possibile testare analisi in Italia e Europa – Anni 2007-2012

	Anno 2007	Anno 2011	Anno 2012
Geni testati in Europa (1)	1500	1812	2179
Geni testati in Italia (2)	556 (37%)	902 (50%)	1042 (48%)

Fonte	Periodo di riferimento
Orphanet/EurogenTest (1) SIGU survey (2)	2007 - 2012

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

**Commento**

Quasi la metà dei test genetici disponibili in Europa al momento dell'indagine erano disponibili anche in Italia, questa tendenza positiva mette l'Italia al quarto posto in Europa dopo Germania, Spagna e Francia. Sensibile l'incremento registrato rispetto all'indagine precedente: da 556 geni testati a 902. Un incremento ulteriore si registra nel 2012, con 1042 malattie investigate.

**Obiettivo informativo****Motivazioni di richiesta della consulenza genetica  
Anni 2004-2011**

	2004	2007	2011
Anomalie cromosomiche pre - natali	7.164 (13%)	15.197 (21%)	10.316 (10%)
Anomalie cromosomiche post - natali	4.007 (7%)	4.651 (6%)	5.394 (5%)
Sindromi dismorfiche	9.967 (18%)	9.800 (14%)	11.129 (11%)
Patologie genetiche mendeliane	8.072 (15%)	10.765 (15%)	20.461 (20%)
Disabilità mentale	5.501 (10%)	5.756 (8%)	7.294 (7%)
Cancro	2.548 (5%)	3.435 (5%)	11.303 (11%)
Infertilità	2.984 (5%)	6.128 (8%)	12.012 (12%)
Aborto ricorrente	1.919 (4%)	2.930 (4%)	6.109 (6%)
Esposizione ad agenti teratogeni	2.437 (4%)	2.944 (4%)	1.622 (2%)
Altro	8.001 (15%)	8.548 (12%)	12.350 (12%)
<b>Totale</b>	<b>54.604</b>	<b>72.161</b>	<b>100.001</b>

Fonte	Periodo di riferimento
Survey of medical genetic services in Italy: year 2011	2004 - 2012
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Processo	4,9

**Commento**

Il Servizio Sanitario Nazionale supporta totalmente il costo dei test genetici richiesti dai medici specialisti,

con la sola limitazione per alcuni test prenatali per le donne con un'età inferiore ai 35 anni senza una specifica indicazione.

Nel periodo 2004 – 2011 la richiesta di consulenza genetica in Italia è notevolmente aumentata, addirittura quasi raddoppiata: da 54.604 richieste del 2004 a 100.001 richieste del 2011. Si notano però alcune differenze nei trend delle motivazioni di richiesta delle attività di consulenza genetica: la presenza di anomalie cromosomiche pre-natali è diminuita in termini percentuali (dal 13% del 2004 al 10% del 2011, passando per il 21% del 2007), al pari delle sindromi dismorfiche (dal 18% al 11%) e della disabilità intellettiva (dal 10% al 7%). Al contrario, sono aumentate le richieste legate all'infertilità (dal 5% al 12%) e a problemi oncologici (dal 5% al 11%) e, in misura leggermente minore, le sindromi mendeliane (dal 15% al 20%).

Il numero totale delle consulenze genetiche effettuate rispetto alle attività diagnostiche di laboratorio risultano essere piuttosto basse, solamente il 12% (11% nel 2007) di tutte le analisi genetiche è stato accompagnato infatti da una consulenza pre o post-test e, tale percentuale è in contrasto con le raccomandazioni nazionali e internazionali.

**Obiettivo informativo****Test effettuati per tipologia di laboratorio**

	2004	2007	2011
Test citogenetici	283.598	312.881	294.155
Test genetici molecolari	190.610	248.691	263.246
Test immunogenetici	3.795	20.813	35.446
Consulenze genetiche	52.500	70.154	97.990
<b>Totale</b>	<b>530.503</b>	<b>652.539</b>	<b>690.837</b>

Fonte	Periodo di riferimento
Survey of medical genetic services in Italy: year 2011	2004 - 2011
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	4,9

**Commento**

Nel periodo che va dal 2004 al 2011 è aumentato il numero complessivo di analisi genetiche effettuate dai



laboratori di genetica in Italia, passando dal 530.503 nel 2004 a 690.837 nel 2011.

Per le analisi citogenetiche si è assistito ad una lieve diminuzione del numero di test effettuati nell'ultimo quadriennio rilevato, probabilmente imputabili alla sostituzione dei test pre e o post natale da test molecolari.

Nell'ultimo quadriennio è invece aumentato del 6% il numero il numero di test genetici molecolari e sono quasi decuplicati i test immunogenetici. Come detto sopra quasi raddoppiate le consulenze genetiche (da 52.500 a 97.990).

#### Obiettivo informativo

#### Classifica dei primi 15 test genetici molecolari effettuati – Anno 2011

Patologia	Numero	%
Fibrosi Cistica	55.716	21%
Mutazione del Fattore V di Leiden	24.834	9%
Mutazione del II fattore di coagulazione	20.393	8%
MTHFR Deficit	18.526	7%
Celiachia	11.824	4%
Beta Talassemia	7.796	3%
Sindrome X Fragile	7.695	3%
Leucemia Mieloide Cronica	7.131	3%
Malattie Reumatiche	6.431	2%
Emocromatosi	5.088	2%
Sordità Neurosensoriale	4.895	2%
Distrofia muscolare di Duchenne/Becker	3.823	1%
Cancro al seno	3.821	1%
Leucemia Mieloide Acuta	3.579	1%
Microdelezione del Cromosoma Y	3.127	1%
<b>Totale</b>	<b>184.679</b>	<b>70%</b>

Fonte	Periodo di riferimento
Survey of medical genetic services in Italy: year 2011	2004 - 2011
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	4,9

#### Commento

Il 70% dei test molecolari effettuati nel 2011 (184.679 su 263.246 analisi) è relativo a sole 15 patologie o gruppi di patologie e ben il 21% del totale è riferito alla Fibrosi Cistica. È evidente il bisogno di aumentare la disponibilità di test genetici per le malattie rare. Questi dati suggeriscono, oltre a quelli riguardanti la distribuzione geografica e la numerosità dei laboratori di genetica, la necessità di una revisione e di una riorganizzazione dei Centri di genetica in Italia che includa anche l'implementazione delle tecnologie di ultima generazione.

**Obiettivo informativo****Appropriatezza della richiesta dei test genetici per 7 malattie rare – Anni 2007-2011**

Malattia	N° di pazienti valutati	N° casi confermati dai test genetici	% di test positivi (anno 2011)	% di test positivi (anno 2007)	Andamento rispetto all'indagine precedente <sup>105</sup>
Sindrome di Williams	610	149	24	3	++
Sindrome Velocardiofaciale / DiGeorge	2.260	736	33	3	++
Sindrome X Fragile	8.240	353	4	4	=
Achondroplasia	186	84	45	36	+
Sindrome di Noonan	968	267	28	NV	
Sindrome di Angelman	713	49	7	9	-
Sindrome di Prader-Willi	927	78	8	18	--
Spondilite anchilosante	2.826	418	15	NV	
Celiachia	6.748	3.488	52	NV	

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Survey of medical genetic services in Italy: year 2011	2007 - 2011	Outcome	4,9

**Commento**

L'appropriatezza dei test genetici è stata verificata analizzando la congruenza fra la diagnosi clinica ed i risultati dei test di nove disturbi, selezionati sulla base del loro fenotipo clinico facilmente riconoscibile e il numero di casi valutati. Le diagnosi confermate variano dal 4% della Sindrome X Fragile fino ad arrivare al 45% per l'Achondroplasia, con un significativo aumento di conferme delle diagnosi cliniche per la Sindrome di Williams (che è passata dal 3% del 2007 al 24% del 2011) e per la Sindrome Velocardiofaciale (che è passata dal 3% del 2007 al 33% del 2011).

*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;

### 3.3 Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

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

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

<sup>105</sup> NV non valutato; ++ incremento significativo; + incremento; = nessuna variazione; - peggioramento; -- peggioramento significativo



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 dei malati rari, anche considerando come alcune Regioni si siano nel frattempo attivate per garantire, extra-LEA, prestazioni, farmaci, protesi e ausili a persone con malattia rara (strada di fatto impercorribile per le Regioni che sono in cd. "piano di rientro").

Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016

### 3.4 PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

Dovranno essere garantite le seguenti azioni:

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

*Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2015*

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

*Obiettivo informativo*

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

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

Fonte	Periodo di riferimento
UNIAMO, progetto “Carosello” <sup>106</sup> Rilevazione Uniamo 2016	2014 - 2015
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, fatta eccezione per alcune Regioni (Lombardia, Toscana, Lazio, Emilia-Romagna, Piemonte-Valle d’Aosta, Sicilia, P.A. Trento e Bolzano, Friuli Venezia Giulia e Umbria, Veneto), è ancora in fieri. Inoltre, rispetto alle esperienze sinora realizzate si evidenzia, pur nel comune rispetto della definizione di PDTA, un’elevata eterogeneità delle modalità e dei contenuti che rimanda alla necessità di condividere significati, contenuti e modalità di definizione dei PDTA, non ultimo con riferimento al fondamentale ruolo delle associazioni di rappresentanza dell’utenza in questo processo. Accanto alla ricca esperienza maturata da Lombardia, Lazio e Toscana si segnala anche il percorso in fase di realizzazione in Veneto, dove si sta attualmente sviluppando la gestione dell’intero percorso assistenziale dei malati per gruppo di malattie, tra cui le cui le malattie emorragiche ereditarie, in attuazione dell’Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 13 marzo 2013 (Rep. Atti n. 66/CSR)

*Approfondimenti*

**Definizione PDTA**

“I Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) sono uno strumento di gestione clinica usato per definire il migliore processo assistenziale finalizzato a rispondere a specifici bisogni di salute, sulla base di raccomandazioni

<sup>106</sup> Per i dati riguardanti le regioni: Liguria, Calabria e P.A. Bolzano



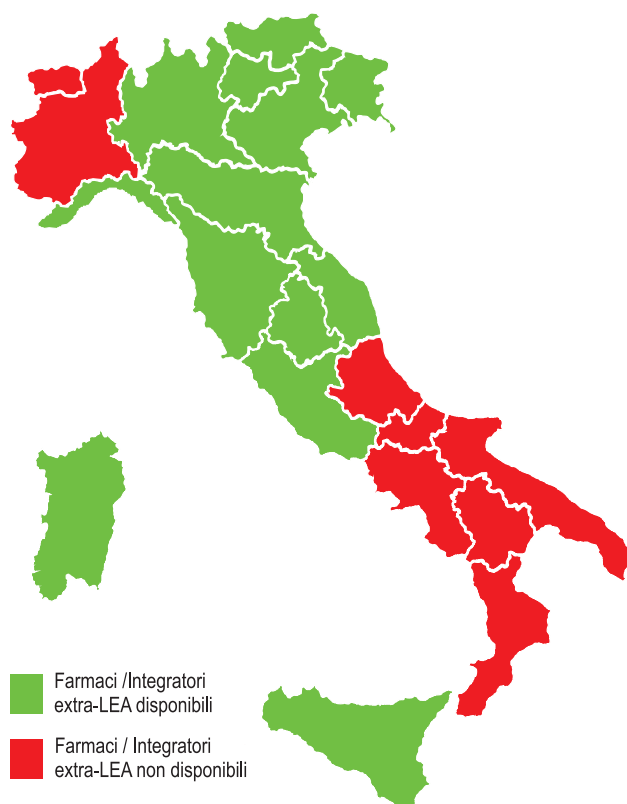


riconosciute (linee guida) adattate al contesto locale. Scopo dei PDTA è di favorire l'integrazione fra gli operatori, ridurre la variabilità clinica, contribuire a diffondere la medicina basata sulle evidenze, utilizzare in modo congruo le risorse e permettere di valutare le prestazioni erogate mediante indicatori.”

(Fonte: Rapporto Finale Europlan 2012-215)

**Obiettivo informativo**

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



Fonte	Periodo di riferimento
UNIAMO, progetto "Carosello" <sup>107</sup> Rilevazione Uniamo 2016	2014 - 2015
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	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 "Carosello" <sup>108</sup> Rilevazione Uniamo 2016	2014 - 2015
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'impossibi-

<sup>107</sup> Per i dati riguardanti le regioni Liguria, Calabria e P.A. Bolzano

<sup>108</sup> Per i dati riguardanti le regioni Liguria, Calabria e P.A. Bolzano

lità, formale, di procedere all'erogazione di farmaci, integratori, protesi e ausili extra-LEA. Un'analisi più approfondita rivela, infatti, ulteriori elementi di diversità nell'accessibilità delle prestazioni per le persone con malattia rara con riferimento:

- alle patologie per le quali le prestazioni extra-LEA sono rese disponibili: per tutte le patologie di cui al DM n. 279/2001 (come nel caso della Regione Lombardia della Regione Marche e della Regione Veneto) oppure solo per alcune di queste patologie (come ad esempio nel caso della Provincia Autonoma di Trento, e della regione Toscana);
- alla tipologia di farmaci disponibili: in alcune Regioni sono tutti i farmaci in fascia C, mentre in altre sono solo alcuni farmaci;
- all'eventuale processo di verifica dei requisiti da ottemperare per beneficiare delle prestazioni in questione: mentre in alcuni casi l'accesso è riservato a tutte le persone con una determinata malattia rara, in altri la prestazione extra-LEA è condizionata al possesso di alcuni specifiche caratteristiche (ovvero su base di ulteriori criteri). Di natura diversa, ma analoga, negli effetti è la situazione della Regione Umbria dove le ASL sono state autorizzate ad erogare farmaci di fascia C in assenza di alternative terapeutiche;
- alle modalità di autorizzazione: in alcuni casi l'accesso alla prestazione extra LEA non è soggetto ad ulteriori verifiche, in altri casi è stato definito un percorso autorizzativo, attraverso la cui valutazione è necessario passare, per poter accedere alla prestazione in questione (ad esempio, (1) in Regione Emilia-Romagna, la delibera di riferimento prevede due distinte modalità autorizzative sulla base del parere espresso dal Gruppo Tecnico: a) autorizzazione alla erogazione di prestazioni o farmaci per tutti gli assistiti portatori della specifica patologia; b) autorizzazione valida per il singolo assistito; oppure, (2) in Regione Lazio, dove l'erogazione in forma diretta e gratuita di prodotti farmaceutici, non a carico del SSN è possibile ot-

tenerla mediante l'autorizzazione della Commissione Assistenza Farmaceutica Integrativa della propria ASL di residenza)

*Obiettivo informativo*

**Esistenza di provvedimenti per la prescrizione, impiego ed erogazione off - label<sup>109</sup> di farmaci per le malattie rare per Regione**



■ Utilizzo off label di farmaci previsto  
■ Utilizzo off label di farmaci non previsto

Fonte	Periodo di riferimento
UNIAMO, progetto "Carosello" <sup>110</sup> Rilevazione Uniamo 2016	2014 - 2015
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-

<sup>109</sup> Con l'espressione utilizzo «off-label» di un farmaco, si intende riferirsi all'assunzione di un farmaco per un uso diverso da quello autorizzato in etichetta (ovvero fuori dall'indicazione terapeutica). Questo può avvenire perché il farmaco è assunto per una malattia diversa o perché l'età, il dosaggio o le modalità di assunzione differiscono da quelle riportate sull'etichetta, ovvero sono diverse da quelle previste dalla autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) rilasciata dall'autorità regolatoria competente.

<sup>110</sup> Per i dati riguardanti le regioni Liguria, Calabria e P.A. Bolzano



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 rare, fermo restando che, generalmente, tale assunzione deve essere prescritta da parte di specialisti di riferimento per la patologia ed essere compresa nel piano terapeutico.

In particolare, si notano differenze regionali rispetto:

- alle patologie per le quali è possibile prescrivere l'assunzione off-label di farmaci (ad esempio in Regione Sardegna è prevista solo per Talassemia e sindrome di Pkan, in Toscana solo per l'ambito reumatologico);
- alle modalità di autorizzazione: in alcuni casi l'accesso alla prestazione extra LEA non è soggetto ad ulteriori verifiche, in altri casi è stato definito un percorso autorizzativo, attraverso la cui valutazione è necessario passare, per poter accedere alla prestazione in questione (ad esempio, (1) in Regione Emilia-Romagna, la delibera di riferimento prevede due distinte modalità autorizzative sulla base del parere espresso dal Gruppo Tecnico: a) autorizzazione alla erogazione di prestazioni o farmaci per tutti gli assistiti portatori della specifica patologia; b) autorizzazione valida per il singolo assistito; oppure, (2) in Regione Lazio, dove l'erogazione in forma diretta e gratuita di prodotti farmaceutici, non a carico del SSN in modalità off-label è possibile ottenerla mediante l'autorizzazione della Commissione Assistenza Farmaceutica Integrativa della propria ASL di residenza). In Regione Veneto sono previsti due distinti livelli di integrazione ai LEA, uno basato su un lavoro di definizione di protocolli svolto con i Centri, l'altro basato su specifiche esigenze individuali motivate dai Centri e che prevede l'autorizzazione a livello di ASL di residenza del paziente. Da segnalare che gruppi di lavoro interregionali coinvolgenti i clinici dei Centri, i Servizi Farmaceutici regionali e i Coordinamenti regionali hanno portato alla definizione di protocolli per interi gruppi di malattie rare (es. per le malattie ematologiche, oculari, dermatologiche, neurologiche e metaboliche rare del DM n. 279/2001) comuni a più Regioni e Province Autonome, in particolare tra Regione Veneto, Emilia-Romagna, PA di Trento e Bolzano,

supportati da Delibere di Giunta di uguale contenuto, al fine di arrivare ad una progressiva omogeneizzazione basata sulle evidenze, anche per quanto riguarda l'accesso ai benefici extra-LEA, in ambito interregionale.

### 3.4 Farmaci

La legislazione sui farmaci orfani si propone di fornire incentivi per le aziende farmaceutiche che sviluppano e commercializzano farmaci per il trattamento di malattie rare. Le prime normative relative ai farmaci orfani sono state introdotte negli Stati Uniti nel 1983, con l'emanazione dell'*Orphan Drug Act*, dove per la prima volta si è presa coscienza della necessità di formulare una legge in materia di farmaci orfani. Nel 1990, prima il Giappone (1993), poi l'Australia (1997), hanno adottato delle leggi a favore dei farmaci orfani. Nell'Unione Europea la questione dei farmaci orfani è stata affrontata con il Regolamento CE n. 141/2000 e successivamente con il Regolamento CE n. 847/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'Unione Europea, di cui nel 2015 è ricorso il quindicesimo anniversario dell'approvazione.

Mediante questi regolamenti sono stati definiti i criteri e la procedura per la designazione di farmaco orfano, l'assegnazione di tale qualifica da parte del *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)* dell'*European Medicines Agency (EMA)*, degli incentivi e per l'approvazione. L'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un farmaco orfano avviene attraverso una procedura centralizzata. In alcuni casi, quando il farmaco in questione necessita di un'immissione sul mercato in tempi rapidi, ancor prima che gli studi necessari alla compilazione del dossier siano terminati, può essere concessa l'autorizzazione con approvazione condizionata (*under conditional approval*), la cui validità autorizzativa è annuale e rinnovabile annualmente.

Inoltre, ai sensi dell'art. 14, comma 8 del regolamento CE 726/04, può essere rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco in circostanze eccezionali (*approval under exceptional circumstances*). Tali circostanze riguardano medicinali

per il trattamento di malattie molto rare, dove l'efficacia e la tossicità del farmaco non siano state dimostrate, tali per cui l'azienda farmaceutica richiedente può essere non obbligata a fornire informazioni complete. Tuttavia, il titolare AIC deve ottemperare agli obblighi in merito al profilo di sicurezza del prodotto, gestendo controlli specifici sulla sicurezza. La conferma dell'autorizzazione è legata al riesame annuale di tali circostanze.

La Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02) ha chiaramente evidenziato la necessità di lavorare per accelerare la negoziazione sui prezzi dei farmaci orfani a livello nazionale, riducendo i tempi di attesa per l'accesso ai medicinali per i pazienti che soffrono di malattie rare.

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

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

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 2007 e del 2008 che disciplina, sempre in ambito nazionale, l'uso off-label dei medicinali.

In particolare, la Legge 326/2003, Art. 48 (Fondo AIFA), prevede l'istituzione di un Fondo Nazionale per l'impiego di farmaci orfani per le malattie rare e di medicinali che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie (art. 48 comma 19 lettera a, del DL 30 settembre 2003 n. 269 convertito dalla Legge n. 326 del 24 novembre 2003). Tale fondo è alimentato dal 5% delle spese annuali per attività di promozione delle aziende farmaceutiche che sono destinate ai medici (seminari, workshops, ecc). Il fondo 2015 ammonta a 35,6 milioni di euro. L'utilizzo del fondo è dedicato per il 50%:

- a) all'acquisto di farmaci orfani per malattie rare e farmaci non ancora autorizzati, ma che rappresentano una speranza di cura per patologie gravi;
- e il restante 50% del fondo
- b) alla ricerca sull'uso dei farmaci: studi clinici compa-



rativi tra i medicinali tesi a dimostrare il valore terapeutico aggiuntivo e studi sull'appropriatezza e l'informazione.

L'attenzione dell'Italia al tema è confermata dall'insieme di provvedimenti normativi, più sotto puntualmente ricordati, approvati nel corso degli ultimi anni degli ultimi anni per favorire l'accessibilità ai farmaci destinati alla cura delle patologie rare e la riduzione dei tempi d'attesa per la loro disponibilità e l'effettivo utilizzo, che rappresentano gli obiettivi principali sul tema del PNMR 2013-2016.

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

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

Il DDL di stabilità 2014 ha stabilito che in caso di su-

peramento del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera, qualora tale sfondamento dovesse essere relativo al budget delle aziende titolari di farmaci orfani, il ripiano sia ripartito su tutte le aziende titolari di AIC ad esclusione delle aziende produttrici di farmaci orfani.

Nonostante le numerose attenzioni di cui sopra, negli ultimi anni si sono verificate con sempre maggior frequenza situazioni di emergenza inerenti la mancanza improvvisa sul mercato di farmaci essenziali per la cura di patologie rare o poco frequenti. L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sono intervenuti per tutelare il diritto alla terapia delle persone affette chiedendo allo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze di produrre i farmaci non più disponibili. Solo la presenza sul territorio italiano di una struttura pubblica, senza scopo di lucro, dedicata alla produzione di farmaci in grado di fare rapidamente fronte alle esigenze dei cittadini, ha permesso di risolvere queste situazioni critiche (es. Mexiletina, Penicillamina). Il ruolo dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare, quale Officina Farmaceutica dello Stato a disposizione per l'intervento in caso di carenze, è stato organicamente previsto nell'Accordo di collaborazione sottoscritto con l'A.I.F.A. in data 31 marzo 2012.

*Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016*

### 3.10 FARMACI

- *semplificare e omogenizzare le modalità prescrittive, di approvvigionamento, erogazione e somministrazione dei trattamenti;*
- *favorire il continuo confronto e collaborazione tra il Tavolo tecnico interregionale per le malattie rare e AIFA per la manutenzione dell'elenco della legge n. 648/1996 e per la gestione e l'accesso al fondo AIFA per i farmaci orfani (legge n. 326/2003) e le modalità di monitoraggio dei prodotti innovativi;*
- *potenziare e valorizzare il ruolo dello Stabilimento chimico farmaceutico militare (SCFM) nell'assicurare la disponibilità a costi ridotti di farmaci e altri trattamenti per le MR.*

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

- EUCERD “Raccomandazione del Comitato di Esperti dell’Unione Europea sulle Malattie Rare sul miglioramento delle decisioni informate basate sul Valore Clinico Aggiunto dei Farmaci Orfani (CAVOMP)”, Settembre 2012

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

- Legge 8 novembre 2012, n. 189 “Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute”, art. 12 comma 3
- Decreto legge 21 giugno 2013, n. 69 “Disposizioni urgenti per il rilancio dell’economia”, art. 44 convertito, con modificazioni, nella Legge n. 98/2013
- Legge 16 maggio 2014, n. 79 “Conversione del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36, recante disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, nonché di impiego di medicinali meno onerosi da parte del Servizio sanitario nazionale”

**Obiettivo informativo**

**Numero di farmaci orfani autorizzati nell’Unione Europea e disponibili in Italia negli ultimi 4 anni (dato al 31.12 di ogni anno)**

	2012	2013	2014	2015
Numero di farmaci orfani complessivamente disponibili in Italia (dato al 31.12)	44	51	63	66
Numero di farmaci orfani autorizzati dall’EMA	61	68	81	87

**Obiettivo informativo**

**Spesa e consumo di farmaci orfani in Italia negli ultimi 4 anni e confronto con il totale dei consumi e della spesa farmaceutica<sup>111</sup>**

	2012	2013	2014	2015
Consumi di farmaci orfani (in DDD) (Mln)	5,9	7.5	8.5	10.3
% sul totale dei consumi	0,2%	0,3%	0,3%	04%
Totale della spesa per farmaci orfani (Mln €)	671	917	1.060	1.212
% sul totale della spesa	3,50%	4,67%	5,31%	5,49%

Fonte	Periodo di riferimento
AIFA	2012-2015

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

**Commento**

In ragione del complesso percorso che va dalla designazione all’autorizzazione sono ancora pochi i farmaci designati orfani che hanno raggiunto l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) dopo essere stati designati come orfani: meno del 10%<sup>112</sup>. Il numero di farmaci orfani autorizzati approvati nell’Unione Europea dall’EMA nel periodo considerato ha comunque osservato un significativo aumento fino ad arrivare agli 87 farmaci orfani autorizzati compresi nel registro comunitario alla data del 31.12.2015.

Anche in Italia nell’ultimo periodo è cresciuto il numero di farmaci orfani complessivamente disponibili: in 4 anni sono aumentati di 22 unità e a fine 2015 erano 66 i farmaci orfani disponibili (su 87, 75,9% - in linea con il 77,8% dell’anno precedente - inclusi i 13 prodotti classificati con la fascia di rimborsabilità C-nn). Dei 21 medicinali rimanenti, 13 (14,9%) non risultano disponibili sul territorio nazionale: infatti 11 prodotti (12,6% contro l’8,6% del 2014) risultano con stato amministrativo “in domanda”, quindi in at-

<sup>111</sup> I dati di spesa e consumo sono stati elaborati dal 2013 sulla base della nuova classificazione approvata dal Consiglio di Amministrazione dell’AIFA (Delibera n. 10 del 27 febbraio 2014) inclusi i medicinali orfani in fascia di non rimborsabilità SSN; tali risultati non sono quindi confrontabili con quelli relativi agli anni precedenti.

<sup>112</sup> Fonte: European Medicines Agency/Rare disease (orphan) designations



tesa della attribuzione della fascia C-nn, mentre 2 farmaci (2,3% contro il 7,4% del 2014) sono ancora in attesa di negoziazione perché non è stata effettuata nessuna domanda di prezzo e rimborsabilità. Infine, per quanto riguarda i restanti 8 medicinali (9,2% rispetto agli 87 autorizzati dall'EMA; era il 6,2% nel 2014), questi sono comunque accessibili sul territorio, tramite ulteriori canali di erogazione (Legge 648 e Art. 8 della Legge 326/2003) che l'Agenzia Italiana del Farmaco mette a disposizione dei pazienti.

Inoltre, in virtù dei criteri deliberati dal Consiglio di Amministrazione dell'AIFA, la lista dei farmaci disponibili sul territorio nazionale diventa più ampia e da 66 medicinali passa a 89 farmaci orfani autorizzati e vanno infatti ad aggiungersi anche gli orphan-like, oltre ai medicinali orfani che hanno esaurito il beneficio dell'esclusiva di mercato dei 10 anni concesso dall'EMA e che sono pertanto stati rimossi dal registro comunitario.

Le nuove autorizzazioni da parte di AIFA nel corso dell'ultimo anno sono state 14, in linea con il dato dell'anno precedente (n=13).

L'aumento del numero di farmaci orfani è accompagnato da un incremento sia dei consumi di farmaci orfani, misurato in termini di Defined Daily Dose (DDD<sup>113</sup>), che passa dai 7,5 milioni del 2013 ai 10,3 milioni del 2015, sia della spesa per i farmaci orfani che passa dai 917 milioni di € del 2013 ai 1.212 milioni di € del 2015. In questo caso il confronto viene fatto solo rispetto agli ultimi tre anni in quanto i dati di dati di spesa e consumo sono stati elaborati a partire dal 2013 sulla base della nuova classificazione approvata dal Consiglio di Amministrazione dell'AIFA (Delibera n. 10 del 27 febbraio 2014) inclusi i medicinali orfani in fascia di non rimborsabilità SSN: tali risultati non sono quindi confrontabili con quelli relativi agli anni precedenti. Nel triennio 2013-2015, l'incidenza del consumo dei farmaci orfani sul totale del consumo di farmaci è passata dallo 0,3% allo 0,4% mentre l'incidenza della spesa per i farmaci orfani sul totale della spesa è salita dal 4,7% al 5,5%.

#### Obiettivo informativo

**Numero di farmaci complessivamente presenti nell'elenco di cui alla Legge 648/1996 per malattie rare negli ultimi 4 anni (dato al 31.12 di ogni anno) e numero di nuovi inserimenti in ciascuno degli ultimi 4 anni.**

Anno	Numero di farmaci in elenco Legge 648/1996 per le malattie rare (dato al 31.12 di ogni anno)	Numero di nuovi inserimenti nell'anno
2012	13	n.d.
2013	21	11
2014	22	5
2015	27	5 <sup>114</sup>

#### Obiettivo informativo

**Richieste di riconoscimento di utilizzo off-label di farmaci per malattie rare presentate negli ultimi 4 anni e stato della relative richieste al 31.12.2015**

Anno	Numero di farmaci per i quali è stato richiesto il riconoscimento dell'uso off-label per malattia rara	Stato delle richieste per tipologia di esito	
		N	
2012	5	4	Accolte
		0	In fase di valutazione
		1	Rifiutate
2013	4	4	Accolte
		0	In fase di valutazione
		-	Rifiutate
2014	5	5	Accolte
		0	In fase di valutazione
		-	Rifiutate
2015	16	5	Accolte <sup>115</sup>
		2	In fase di valutazione
		9	Rifiutate

Fonte	Periodo di riferimento
AIFA	2012-2015
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	10

<sup>113</sup> La defined daily dose (DDD) o dose definita giornaliera è l'unità di misura standard della prescrizione farmaceutica, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come la "dose di mantenimento giornaliera media di un farmaco utilizzato per la sua indicazione principale nell'adulto" ([http://www.whooc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](http://www.whooc.no/ddd/definition_and_general_considera/))

<sup>114</sup> Nel dato è inclusa la Cladribina inserita nella lista dei farmaci 648/96 con uso consolidato per il trattamento dell'istiocitosi a cellule di Langherhans

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

*Commento*

La Legge n. 648/1996 ha previsto l'istituzione di un elenco di medicinali erogabili a totale carico del SSN, qualora non esista valida alternativa terapeutica, che include:

- medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata all'estero ma non sul territorio nazionale;
- medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica di cui siano disponibili risultati di studi clinici di Fase II, quando non esiste una valida alternativa terapeutica;
- medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata in Italia, di cui siano disponibili risultati di studi clinici di Fase II (cd. usi "off-label")

L'inclusione nell'elenco viene effettuata dall'AIFA su richiesta documentata da parte di Associazioni dei malati, Società scientifiche, Aziende Sanitarie, Università o su indicazione della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA. Il numero di farmaci per le malattie rare compreso nell'elenco della Legge n. 648/1996 è cresciuto dai 13 del 2012 ai 27 del 2015; 5 nuovi inserimenti sono avvenuti nel corso del 2014 e 5 nel corso dell'ultimo anno.

Tramite la stessa legge è possibile prescrivere l'utilizzo off-label di farmaci. Le richieste di riconoscimento di utilizzo off-label di farmaci per malattie rare presentate negli ultimi 4 anni sono state in totale 31 di cui 16 solamente nel 2015. Il 2015 è anche l'anno che ha visto il maggior numero di richieste rifiutate (9), mentre della 14 presentate nel triennio precedente solo una era stata rifiutata; 2 le richieste in fase di valutazione. L'incremento dei dinieghi si spiega in questi termini: nell'ambito delle richieste di inserimento nella lista di cui alla Legge n. 648/1996 di asfotase alfa per il trattamento dell'ipofosfatasia, di sebelipase alfa per il trattamento del deficit di lipasi acida lisosomiale, metreptina per il trattamento adiuvante alla dieta delle complicazioni derivanti dalla carenza di leptina nei pazienti affetti da distrofia generalizzata congenita o acquisita ed eliglustat per il trattamento della malattia di

Gaucher è stato ritenuto più appropriato l'accesso al fondo AIFA di cui all'art. 48 della Legge n. 326/2003. Invece, per la richiesta riguardante l'inserimento nella lista di cui alla Legge n. 648/1996 di blinatumomab per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta a precursori delle cellule B recidivata e refrattaria è stato espresso parere sfavorevole per negoziazione avanzata e ripresa del programma di uso compassionevole mentre per quella concernente l'ibrutinib per il trattamento del linfoma mantellare recidivato o refrattario per stadio ormai conclusivo dell'iter negoziale.

L'elenco dei medicinali inclusi nella Legge n. 648/1996 erogabili a totale carico del SSN è pubblicato dall'AIFA che lo integra periodicamente e dal 2014 l'AIFA provvede ad evidenziare, scrivendoli in rosso, i farmaci per le malattie rare disponibili nel predetto elenco.

Con l'entrata in vigore della Legge n.79 del 2014, è previsto che, anche in presenza di alternative terapeutiche fra i medicinali autorizzati, è consentita l'erogazione attraverso il canale della Legge n. 648/96, previa valutazione dell'AIFA, di medicinali impiegati per una indicazione terapeutica differente da quella autorizzata, secondo i parametri di economicità ed appropriatezza<sup>116</sup>.

*Obiettivo informativo*

**Numero di pazienti con malattia rara che hanno usufruito del fondo AIFA (Art. 48 Legge 326/2003) e relativa spesa negli ultimi 4 anni**

Anno	Numero di pazienti con malattia rara che hanno usufruito del fondo AIFA	Spesa
2012	19	901.129,73
2013	5	183.382
2014	4	239.895
2015	7	1.094.130

Fonte	Periodo di riferimento
AIFA	2012-2015

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	10

<sup>116</sup> Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016





### Commento

Come ricordato sopra la Legge 326/2003, Art. 48 (Fondo AIFA), ha disciplinato l'istituzione di un Fondo Nazionale per l'impiego di farmaci orfani per le malattie rare e di medicinali che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie. Il fondo nel 2012 ammontava a circa 32<sup>117</sup> milioni di euro, nel 2013 a circa 34<sup>118</sup> milioni di euro ed è stato di 35,6 milioni di euro nel 2015<sup>119</sup>: la metà di queste risorse (17,8 milioni di euro nel 2015) è destinata all'acquisto di farmaci orfani per malattie rare e farmaci non ancora autorizzati, ma che rappresentano una speranza di cura per patologie gravi.

Le istanze di accesso al fondo vengono inoltrate all'AIFA, tramite le Regioni, dai Centri di riferimento che hanno in cura i malati, o da strutture specialistiche individuate dalle Regioni, con la definizione della diagnosi e del piano terapeutico. Anche le istanze provenienti direttamente dai singoli Centri che riportano in copia-conoscenza la propria Regione possono essere ugualmente accolte dall'AIFA. La documentazione necessaria per la richiesta di accesso al fondo prevede l'invio di una richiesta formale, l'eventuale letteratura scientifica a supporto, una breve relazione clinica con piano terapeutico per ciascun paziente. La richiesta di finanziamento deve essere supportata dal dosaggio per ciclo, numero di cicli e costo unitario del medicinale.

L'accesso a questa opportunità da parte dei pazienti con malattia rara è decisamente residuale, ancorchè in crescita rispetto al più recente passato: sia in termini assoluti (7 pazienti beneficiari nel 2015 a fronte, però, di 65 richieste) che in termini di spesa (una media di 165.000 € nel biennio 2013-2014, aumentata nel 2015 a 1.094.130 euro). Anche in questo caso è utile motivare il delta osservato fra il numero di richieste presentate e le risposte positive di accesso al Fondo AIFA. Nel primo semestre 2015, infatti, la Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA ha espresso parere sfa-

vorevole per l'accesso al fondo per il trattamento con il medicinale Kalydeco (ivacaftor) di 26 pazienti affetti da fibrosi cistica in quanto era stato attivato un programma di uso compassionevole, ai sensi del D.M. 8 maggio 2003 e di 12 pazienti per l'avvenuta pubblicazione del provvedimento relativo al regime di rimborsabilità e prezzo riferito all'indicazione terapeutica proposta. Anche per 2 casi di accesso al trattamento con acido colico (Orphacol) e blinatumomab è stato suggerito il ricorso all'uso compassionevole. Inoltre, 3 pazienti per cui era stato richiesto l'accesso sono nel frattempo deceduti. Nel dato delle risposte positive non sono stati, inoltre, inseriti 11 pazienti per cui è stato richiesto l'accesso al fondo AIFA nel secondo semestre del 2015 ma la cui autorizzazione è stata rilasciata da AIFA nel 2016: la spesa complessiva per queste persone è stata pari a 714.748,08 euro.

### Obiettivo informativo

**Numero di pazienti inseriti e di principi attivi considerati nei programmi di trattamento con farmaci orfani ai sensi del D.M. 8 maggio 2003 "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" (Uso compassionevole).**

Anno	Numero di pazienti inseriti nei programmi di uso compassionevole	Numero di principi attivi considerati nei programmi di uso compassionevole
2014	159	6
2015	306	10 <sup>120</sup>

<sup>117</sup> UNIAMO F.I.M.R. onlus, "Rapporto conclusivo della Conferenza Nazionale Europlan 2012-2015", 2014

<sup>118</sup> AIFA - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, "L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2013", Roma, luglio 2014

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

<sup>120</sup> Uno di questi principi attivi ha quattro indicazioni terapeutiche diverse

**Obiettivo informativo**

**Numero di pazienti inseriti e di principi attivi considerati nei programmi di trattamento con farmaci destinati alle malattie rare pur non avendo ricevuto la qualifica di farmaco orfano, ai sensi del D.M. 8 maggio 2003 “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica” (Uso compassionevole).**

Anno	Numero di pazienti inseriti nei programmi di uso compassionevole	Numero di principi attivi considerati nei programmi di uso compassionevole
2012	30	1
2013	81	1
2014	100	1
2015	100	1

Fonte	Periodo di riferimento
AIFA, Rapporto OSMED 2012-2015	2012-2015

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	10

**Commento**

Nonostante i notevoli progressi della medicina nella diagnosi e nella terapia di molte malattie, esistono ancora delle aree terapeutiche così dette di “nicchia” che si riferiscono a bisogni clinici insoddisfatti e che rappresentano per la medicina moderna contemporaneamente una sfida ed un obiettivo assistenziale. E' proprio in questa posizione di nicchia che si inserisce il così detto “uso compassionevole dei medicinali”, intendendo con questo termine, ai sensi dell'art. 83 comma 2 del Regolamento CE n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 Marzo 2004, attualmente vigente in ambito comunitario, “la messa a disposizione, per motivi umanitari, di un medicinale ad un gruppo di pazienti affetti da una malattia cronica o gravemente invalidante o la cui malattia è considerata potenzialmente letale, e che non possono essere curati in modo soddisfacente con un medicinale autorizzato. Il medicinale in questione deve essere oggetto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'art. 6 del Regolamento o essere sottoposto a sperimentazione”.

In Italia il D.M. 8/5/2003 “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica” rappre-

senta lo strumento normativo che stabilisce le procedure e le modalità di accesso a terapie farmacologiche sperimentali per il trattamento di patologie gravi, di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche. L'accesso al medicinale sperimentale prevede un'autorizzazione all'uso da parte del Comitato Etico nel cui ambito di competenza tale richiesta ha avuto origine, stante la preventiva dichiarata disponibilità dell'Azienda farmaceutica produttrice alla fornitura gratuita del medicinale. L'applicazione del decreto ha lo scopo di assicurare la possibilità di accesso a terapie farmacologiche innovative e ancora sperimentali, ai farmaci orfani per le malattie rare, in linea con gli scopi terapeutici e non sperimentali propri del D.M. 8/5/2003, per il trattamento di pazienti gravi, in pericolo di vita, oppure affetti da malattie rare laddove a giudizio del medico non esistano ulteriori valide opportunità terapeutiche. Il recepimento delle linee guida dell'EMA sull'uso compassionevole dei medicinali “Guideline on Compassionate use of Medicinal Products, pursuant to article 83 of Regulation (EC) n. 726/2004”, al momento in corso, è previsto con apposito Decreto del Ministero della Salute ai sensi dell'art. 158 comma 10 del D.L. 219/2006.

Dal 2013 al 2014 quasi raddoppia il numero di pazienti inseriti (da 159 a 306) e di principi attivi considerati (da 6 a 10) nei programmi di trattamento con farmaci orfani ai sensi del D.M. 8 maggio 2003. Al massimo un centinaio l'anno, invece, i pazienti inseriti in programmi di cd. “uso compassionevole” con farmaci destinati alle malattie rare pur non avendo ricevuto la qualifica di farmaco orfano.



## Obiettivo informativo

**Numero e quantità di farmaci e altri trattamenti per le malattie rare prodotti dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare**

Farmaco	Patologia/e interessata/e	Uso off-label?	Anno di inizio della produzione da parte dello SCFM	Quantità prodotte 2012	Quantità prodotte 2013	Quantità prodotte 2014	Quantità prodotte 2015
Ketoconazolo 200 mg / capsule	Sindrome di Cushing	Si	2008	45.500	55.400	40.000	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	710.000	478.000	700.000	949.400
Colestiramina 3 g buste	Sindrome di Crigler Najjar	Si	2010	3.000	3.600	10.000	3.100
D-Penicillamina 150 mg / capsule	Terapia Morbo di Wilson	No	2011	650.000	1.100.000	800.000	1.037.750
Niaprazina bustina polvere per soluzione orale 15 mg/5ml	P. Neurologiche Infantili - Disturbi del sonno	No	2014	-	-	5.100	1.720
Tiopronina 250 mg / compresse	Cistinuria	No	2014	-	-	165.000	484.000
Mexiletina 50 mg capsule	Miotonie - Aritmie	N.A.	5/2014	-	-	220.000	-
Tremaril	Distonie Focali	Si	2015	-	-	-	35.144

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare	2008-2015	Output	10

**Commento**

Il ruolo dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare è andato gradualmente affermandosi nel tempo fino ad essere pienamente riconosciuto anche nel PNMR 2013-2016 che, fra i propri obiettivi, pone esplicitamente la necessità di “potenziare e valorizzare il ruolo dello Stabilimento chimico farmaceutico militare (SCFM) nell’assicurare la disponibilità a costi ridotti di farmaci e altri trattamenti per le malattie rare”. Il numero (4 prima del 2012, 7 nel 2015 poi diventati 6 da luglio 2015 ad oggi) e le quantità di produzioni autorizzate ai sensi del D.Lgs 24.4.06 n° 219 Articolo 5 non fanno altro che confermare questo quadro.

**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. D-Penicillamina, Colestiramina), e dei galenici la cui preparazione da parte delle singole farmacie ospedaliere o delle strutture ospedaliere o delle strutture di livello regionale è difficile o impossibile sia per la variabilità e la discontinuità delle risorse umane e tecnologiche disponibili, sia per la difficoltà a reperire in

quantitativi modesti, il principio attivo sul mercato internazionale. L'intervento dello Stabilimento ha risolto anche situazioni di emergenza causate dalla improvvisa indisponibilità sul mercato di farmaci essenziali.”

(Punto 2.5.2 Piano Nazionale Malattie Rare)

www.farmaceuticomilitare.it

**Approfondimento**

D.M. 8 maggio 2003 “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica” (Uso compassionevole).

Farmaci orfani richiesti ai sensi del D.M. 8/5/2003 Anni 2011-2015<sup>121</sup>

Periodo	Medicinali Orfani forniti ai sensi del DM 8/5/2003	Indicazione Terapeutica	Numero di pazienti trattati in Italia
2012/2015	Everolimus Votubia ®	Astrocitoma subependimale a cellule giganti (SEGA) associato a sclerosi tuberosa (TSC)	50
2012	Pasireotide	Malattia di Cushing	30
2012	Brentuximab	LH Linfoma anaplastico a grandi cellule	80
2012	Romidepsin	PTCL	80
2012	Decitabine	Trattamento per pazienti adulti con età di 65 anni o oltre con AML in pazienti non eleggibili per un trattamento iniziale con terapia standard	30
2012	Eltrombopag	Porpora Trombocitopenia Idiopatica	15
2012	Ruxolitinib	Mielofibrosi idiopatica cronica Mielofibrosi post-policitemia vera Mielofibrosi post-trombocitemia essenziale	155
2012	Axitinib	Treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) after failure of prior treatment with sunitinib or a Cytokine	60
2012/2013	Ponatinib	LMC in fase cronica, accelerata e blastica resistente o intollerante a Dasatinib o Nilotinib e per i quali il successivo trattamento con Imatinib non è clinicamente appropriato oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I; LLC con cromosoma Ph+ resistenti o intolleranti a Dasatinib e per i quali il successivo trattamento con Imatinib non è clinicamente appropriato oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I;	100
2011/2015	Midostaurin	Mastocitosi aggressiva	40
2013	Pirfenidone	Fibrosi Polmonare idiopatica	310
2014	Defibrotide	Trattamento VOD - Profilassi VOD	100
2014/2015	Lenvatinib	Trattamento del Carcinoma differenziato della tiroide progressivo, refrattario allo iodio radioattivo	30
2014/2015	Blinatumumab	LLA r/r Ph-	30
2014/2015	Nintedanib	Fibrosi Polmonare Idiopatica	200
2014	Ovacaftor	FC con mutazione “gating” non –G551D	8
2013/2015	Siltuximab	Malattia di Castleman	2
2015	Pitolisant	Narcolessia con o senza cataplessia	20
2015/2015	Lumacaftor / Ivacaftor	Fibrosi Cistica in paziente di età pari o superiore a 12 anni per la mutazione F508 del gene CFTR	116
2015	Carfilzomib / Desametasone	Mieloma Multiplo r/r	40

<sup>121</sup> Fonte: AIFA



*Farmaci destinati al trattamento di malattie rare pur non avendo ricevuto la qualifica di farmaco orfano richiesti ai sensi del D.M. 8/5/2003 Anni 2012-2015* <sup>122</sup>

Periodo	Medicinali forniti ai sensi del DM 8/5/2003	Indicazione Terapeutica	Numero di pazienti trattati in Italia
2012	Collagenasi di Clostridium Histolyticum	Trattamento della contrattura di Dupuytren in pazienti adulti con corda palpabile	30
2013-2014	Regorafenib	GIST in progressione dopo imatinib e Sunitinib	100
2015	Ceritinib	Tumore Polmonare NSCLC avanzato-metastatico in progressione dopo Crizotinib, ALK+	n.i.
2015/2016	Nintedanib In associazione a Docetaxel	Tumore Polmonare NSCLC in progressione metastatica	30

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

Nell'ambito dell'EUCERD Joint Action uno dei work-package è stato espressamente dedicato all'approfondimento del tema dei servizi sociali specializzati per le malattie rare. I risultati di questa azione sono stati presentati nel 2015 al gruppo di esperti sulle malattie rare della Commissione Europea (CEGRD) che ad Aprile 2016 ha adottato le "Raccomandazioni per sostenere l'integrazione delle malattie rare nelle politiche e nei servizi sociali". Queste raccomandazioni hanno lo scopo di guidare gli Stati membri dell'UE e la Commissione Europea stessa su questioni attinenti l'organizzazione delle cure per le persone che vivono con una malattia rara, all'interno dei sistemi sanitari nazionali e dei sistemi di assistenza sociale. Le raccomandazioni sottolineano diverse misure che facilitano l'erogazione di prestazioni sanitarie multidisciplinari, continue e centrate sul paziente. Uno strumento ulteriore a disposizione delle persone con malattia rara e dei loro rappresentanti associativi per promuovere una migliore assistenza sociale ai malati rari e l'inserimento nei piani nazionali per le malattie rare di misure relative alle politiche sociali, oggi quasi completamente assenti (anche nel caso italiano).

Le difficoltà esistenti sul versante dell'assistenza sociale e socio-sanitaria a livello territoriale sono state

rese ben evidenti dall'iniziativa promossa nel 2012/2013 dalla Regione Lombardia "Malattie rare: rilevazione dei bisogni assistenziali e definizione di misure a sostegno", realizzata da Éupolis Lombardia-Istituto superiore per la ricerca, la statistica e la formazione con la collaborazione di Sinodè. L'indagine, oltre a confermare che la presenza di una malattia rara è da considerarsi come un potenziale fattore di rischio di esclusione sociale del nucleo familiare, ha ribadito come uno degli aspetti più problematici sia relativo proprio all'assistenza territoriale per la persona con malattia rara: i giudizi più severi dei rispondenti all'indagine sono stati, infatti, relativi a questa dimensione dell'assistenza, in generale, e con particolare riferimento agli attori - Comuni o i soggetti da loro delegati, Distretti Socio-Sanitari e MMG/PLS - che dovrebbero occuparsene<sup>123</sup>.

L'analisi successivamente realizzata da UNIAMO F.I.M.R. onlus nell'ambito del progetto "Carosello" (giugno 2014/maggio 2015), ha evidenziato come, fatta eccezione per la SLA e malattie affini che sono state oggetto di uno specifico provvedimento normativo valido per tutte le regioni (cfr. Accordo n. 56 Conferenza Unificata del 25 maggio 2011 concernente "presa in carico globale delle persone con malattie neuromuscolari e malattie analoghe dal punto di vista

<sup>122</sup> Fonte: AIFA

<sup>123</sup> Éupolis Lombardia- Istituto superiore per la ricerca, la statistica e la formazione "Malattie rare: rilevazione dei bisogni assistenziali e definizione di misure a sostegno", 2013

assistenziale”) e qualche altra situazione a macchia di leopardo sul territorio, non ci sono, generalmente, specifici servizi socio-sanitari e sociali dedicati alle persone con malattia rara. In ragione dei bisogni assistenziali che esprimono, le persone con malattia rara vengono, infatti, generalmente indirizzate al più generale sistema dei servizi per le persone con disabilità, in maniera analoga a quanto avviene nella generalità dei Paesi Europei. Sul grado di fruizione di queste opportunità da parte delle persone con malattia rara non ci sono però assolutamente dati disponibili dai flussi informativi esistenti e questo limita la possibilità di fare considerazioni più approfondite.

È comunque interessante in questa sede fare un breve cenno ad alcuni importanti e lungamente attesi provvedimenti normativi che nell’ultimo anno hanno interessato da vicino la vita delle persone con disabilità. Ci riferiamo, in particolar modo, all’approvazione del Decreto Legislativo n. 151 del 14 settembre 2015 che ha di fatto riformato la Legge n. 68/1999 attraverso l’aggiornamento di norme ormai datate e l’adeguamento dei servizi di mediazione e di supporto all’inclusione lavorativa. Il provvedimento intende evitare le elusioni e favorire l’ingresso e la permanenza al lavoro della persona con disabilità; potenziare il ruolo di mediazione dei servizi per l’impiego; garantire una più forte attenzione alle disabilità con maggiori commissioni funzionali, in particolare di natura intellettuale e psichica e, infine, prevedere un rafforzamento degli incentivi alle aziende. Un insieme di strumenti per concorrere alla tutela delle persone con più gravi disabilità ancora troppo spesso discriminate nell’inclusione lavorativa. Su questo fronte va segnalata anche l’iniziativa legislativa annunciata dall’onorevole Binetti (prima firmataria) in occasione del RDD 2016: ovvero la proposta di legge “Disposizioni per promuovere l’inserimento lavorativo delle persone affette da malattie rare” (C. 3780) che è stata presentata alla Camera in data 27 aprile 2016. La proposta riprende e sviluppa uno dei filoni di lavoro individuati dal documento conclusivo dell’indagine conoscitiva sulle malattie rare approvato dalla XII Commissione Affari Sociali della Camera dei deputati (luglio 2015), che dedica un passaggio specifico al tema della transizione all’età adulta raccomandando l’opportunità di *“predisporre a livello*

*regionale e interregionale modelli organizzativi avanzati per complessità tecnico-assistenziale, ma anche per integrazione con i servizi sociali”*. La proposta di legge si pone in particolare l’obiettivo di venire incontro alle persone con malattia rara, offrendo loro la possibilità di un adeguato sostegno nell’inserimento, nell’integrazione e nell’accompagnamento nel mondo del lavoro, all’interno di una più ampia strategia di inclusione sociale.

Il fatto che le malattie rare siano un fattore di impoverimento delle famiglie (e conseguentemente di esclusione sociale) rende doveroso prestare attenzione affinché le famiglie possano effettivamente accedere al sistema di protezione e tutele sociali che è stato definito negli anni dal legislatore. Per questo motivo, nell’ambito del progetto “Carosello” UNIAMO F.I.M.R. onlus ha realizzato, nel 2015, la “Guida ai diritti esigibili e all’inserimento lavorativo delle persone con malattia rara”, attraverso la quale vengono, innanzitutto, fornite le informazioni relative alle procedure per il riconoscimento dell’invalidità civile, cecità, sordità, handicap e collocamento mirato che rappresentano il preliminare passaggio obbligatorio per il successivo riconoscimento alla persona con disabilità di contributi, esoneri, agevolazioni, autorizzazioni e servizi e della possibilità di accedere ai percorsi protetti di inserimento lavorativo. Su quest’ultimo specifico punto il lavoro realizzato nell’ambito del progetto “Carosello” ha altresì ribadito la necessità di lavorare per affrontare il problema dell’adeguata valutazione della complessità delle malattie rare in sede di commissione di invalidità, un passaggio spesso vissuto con notevole preoccupazione e senso di frustrazione da parte delle famiglie. A questo proposito si segnalano le “Linee guida INPS per l’accertamento degli stati invalidanti”, edite a Luglio 2012, che prevedono un capitolo specificatamente dedicato alle “Malattie Rare” dove vengono trattate le seguenti patologie: Emocromatosi ereditaria, Malattia di Wilson, Sindrome di Alport, Adrenoleucodistrofia, Sindrome di Cornelia de Lange, Corea di Huntington e Sclerosi tuberosa. Il numero e l’eterogeneità delle patologie rare richiedono chiaramente di approcciare il problema in maniera più sistemica, non solo prevedendo un Comunicazione Tecnico Scientifica sulle malattie rare, sull’esempio di



quanto avvenuto per l'autismo e la sclerosi multipla ma anche valorizzando le previsioni del Decreto 2 agosto 2007 del Ministro dell'Economia e delle Finanze che definisce l'elenco delle patologie, di cui è prevista la revisione annuale, rispetto alle quali sono escluse visite di controllo sulla permanenza dello stato invalidante. Sempre per quanto riguarda la rivedibilità dello status di invalido, la Legge n. 114/2014 art. 25, comma 6 bis, ha introdotto importanti novità a tutela delle persone: a differenza di quanto accadeva prima, infatti, non saranno più revocati, alla scadenza del certificato, i benefici, le prestazioni e le agevolazioni di qualsiasi natura a vantaggio dell'invalido. Con la nuova disposizione la persona con invalidità mantiene tutte le agevolazioni fino a quando non si conclude la visita di revisione. La nuova norma è particolarmente tutelante se si considera che tra la scadenza del certificato e la conclusione della visita di revisione possono passare diversi mesi. La stessa Legge n. 114/2014 ha introdotto un'altra importante novità a favore della persona con invalidità, stabilendo che il minorenni titolare dell'indennità di accompagnamento non è più tenuto a presentare la domanda all'INPS al compimento della maggiore età. Prima di questa innovazione, infatti, quando la persona compiva 18 anni, non riceveva in automatico alcuna prestazione economica e, per continuare a percepire l'indennità di accompagnamento o altre provvidenze economiche previste per i maggiorenni, doveva presentare domanda all'INPS. Grazie a questa riforma sono attribuite al compimento della maggiore età le prestazioni economiche erogabili agli invalidi maggiorenni, senza ulteriori accertamenti sanitari e senza bisogno di presentare una nuova domanda.

Il rapporto 2015, nel chiudere la presentazione su questo punto, faceva riferimento alla ripresa della discussione a livello parlamentare (in Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati nell'anno 2014) della proposta di legge sul cd. "Dopo di noi" (anche se la dizione più corretta, mettendo la persona disabile al centro in luogo dei genitori/familiari, sarebbe "il nostro domani"), ovvero per l'assistenza in favore delle persone affette da disabilità grave prive del sostegno familiare. In data 22 giugno 2016 è stata approvata la Legge n. 112 " Disposizioni in materia di assistenza in

favore delle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare": un importante traguardo raggiunto al quale UNIAMO F.I.M.R. onlus ha fattivamente concorso intervenendo in audizione alla Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati e vedendo di fatto buona parte delle proprie proposte riprese nel testo finale del provvedimento approvato. La Legge n.112/2016 prevede l'istituzione presso il Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del Fondo per l'assistenza alle persone con disabilità grave e disabili prive del sostegno familiare con una dotazione di 90 milioni di euro per l'anno 2016, 38,3 milioni di euro per l'anno 2017 e in 56,1 milioni di euro annui a decorrere dal 2018. Un decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, in accordo con Ministero Economia e Finanze e Ministero della Salute, stabilirà i criteri per l'accesso alle misure di assistenza, cura e protezione del Fondo. Le Regioni definiranno i criteri per l'erogazione dei finanziamenti, le modalità di pubblicità dei finanziamenti erogati, la verifica dell'attuazione delle attività svolte, nonché le ipotesi di revoca dei finanziamenti medesimi. I principali obiettivi del Fondo sono:

- adottare e potenziare programmi di intervento volti a favorire percorsi di deistituzionalizzazione e supporto alla domiciliarità in abitazioni o gruppi-appartamento che riproducano le condizioni abitative e relazionali della casa familiare e che tengano conto delle migliori opportunità offerte dalle nuove tecnologie, al fine di impedire l'isolamento delle persone con disabilità;
- realizzare interventi innovativi di residenzialità diretti alla creazione di soluzioni alloggiative di tipo familiare o di co-housing, che possono comprendere il pagamento degli oneri di acquisto, locazione, ristrutturazione e messa in opera degli impianti e delle attrezzature necessari per il funzionamento degli alloggi medesimi, anche sostenendo forme di mutuo aiuto tra persone con disabilità;
- realizzare, ove necessario, in via residuale, e nel superiore interesse delle persone con disabilità grave, interventi per la permanenza temporanea in una soluzione abitativa extrafamiliare per far fronte ad eventuali situazioni di emergenza, nel rispetto della volontà delle persone con disabilità

grave, ove possibile, dei loro genitori o di chi ne tutela gli interessi;

- sviluppare programmi di accrescimento della consapevolezza, di abilitazione e di sviluppo delle competenze per la gestione della vita quotidiana e per il raggiungimento del maggior livello di autonomia possibile.

È importante sottolineare come la norma preveda espressamente che le attività di programmazione degli interventi devono prevedere il coinvolgimento delle organizzazioni di rappresentanza delle persone con disabilità. La legge inoltre prevede esenzioni ed agevolazioni tributarie per la costituzione di trust, di vincoli di destinazione e di fondi speciali composti di beni sottoposti a vincolo di destinazione in favore dei disabili, quali:

- la cancellazione dell'imposta di successione e donazione per i genitori, ad esempio per la casa di proprietà;
- la riduzione di aliquote e franchigie e le esenzioni per l'imposta municipale sugli immobili; l'innalzamento dei parametri sulla deducibilità per le erogazioni liberali e le donazioni;
- la detraibilità delle spese per le polizze assicurative, con l'incremento da 530 a 750 euro della detraibilità dei premi per le assicurazioni sul rischio morte;
- agevolazioni tributarie per trasferimenti di beni e di diritti per causa di morte, per donazione o a titolo gratuito nel caso di istituzione di trust in favore di persone con disabilità grave. Per beneficiarne, il trust deve perseguire come finalità esclusiva l'inclusione sociale, la cura e l'assistenza della persona disabile in cui favore è istituito.

Non può infine mancare un riferimento all'approvazione, quasi contestuale, della Legge n. 196 del 6 giugno 2016, "Delega al Governo per la riforma del Terzo Settore, dell'impresa sociale e per la disciplina del servizio civile universale", un risultato altrettanto positivo e molto importante per le migliaia di organizzazioni, associazioni, imprese e cooperative che costituiscono il terzo settore perché ne definisce anzitutto natura, ambiti di azione, finalità e confini, attraverso una definizione giuridica chiara e unitaria, finora assente che riconosce la reale natura del terzo settore: luogo e spazio di aggregazione e partecipazione per milioni di

cittadini attivi e bacino di solidarietà, civismo e coesione.

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

- Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD), "Raccomandazioni per sostenere l'integrazione delle malattie rare nelle politiche e nei servizi sociali", Aprile 2016

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

- Linee guida INPS per l'accertamento degli stati invalidanti, Luglio 2012
- INPS Comunicazione Tecnico Scientifica per l'accertamento degli stati invalidanti correlati alla sclerosi multipla, 16 gennaio 2013
- INPS Commissione Medica Superiore "Autismo: linee guida medico-legali", 23 giugno 2014
- Legge n. 114 del 11 agosto 2014 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 24 giugno 2014, n. 90 Misure urgenti per la semplificazione e la trasparenza amministrativa e per l'efficienza degli uffici giudiziari"
- INPS, Coordinamento Generale Medico Legale, "Comunicazione Tecnico Scientifica Autismo", 2 marzo 2015
- Decreto Legislativo n. 151 del 14 settembre 2015, recante "Disposizioni di razionalizzazione e semplificazione delle procedure e degli adempimenti a carico di cittadini e imprese e altre disposizioni in materia di rapporto di lavoro e pari opportunità, in attuazione della legge 10 dicembre 2014, n. 183"
- Legge 6 giugno 2016, n. 196 "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"





### *Approfondimenti*

#### **Italia: malattie rare e lavoro. L'iniziativa dell'Associazione X-fragile**

L'Associazione Italiana Sindrome X Fragile Onlus, in collaborazione con l'Enaip di Forlì-Cesena, ha realizzato il progetto "Vedo Curriculum" al fine di favorire l'inserimento lavorativo delle persone affette da malattia rara. Con tale progetto, tuttora in corso, l'Associazione Italiana Sindrome X Fragile Onlus ha realizzato 10 curriculum in formato video di persone con sindrome X fragile. Questi video, nei quali la persona con disabilità si racconta ed è ripresa "in azione" mentre lavora dimostrando ciò che sa fare, secondo gli ideatori del progetto, può veicolare a chi valuta assunzioni lavorative, l'idea che la persona, al di là della diagnosi di malattia rara che la accompagna, sia molto altro e possa entrare a far parte a pieno titolo e con dignità della categoria dei lavoratori. Tali video sono realizzati come output finale di un percorso, che inizia da un bilancio di competenze e prosegue con una fase di rilancio del ruolo sociale nel contesto di appartenenza. Protagonisti attivi di questo percorso sono le persone con sindrome x fragile, che si mettono in gioco, si misurano con se stessi e i propri limiti, ma anche con le proprie potenzialità e competenze. Tale percorso diventa quindi un percorso di empowerment che i curriculum in formato video mettono in luce, insieme alle parole delle persone con malattia rara a cui viene data voce.

#### **FISH: un progetto per la carta europea delle persone con disabilità**

Ad inizio 2016, la FISH (Federazione Italiana per il Superamento dell'Handicap), in qualità di soggetto proponente e la FAND (Federazione tra le Associazioni Nazionali delle persone con Disabilità) in qualità di partner associato, hanno ricevuto un grant dalla Commissione Europea (Direzione Generale per l'Occupazione, gli Affari Sociale e l'Inclusione, per la realizzazione del progetto "Disability card ... also in Italia". Entrambe le federazioni sono componenti dell'Osservatorio nazionale sulla condizione delle persone con disabilità, presieduto dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, al quale il progetto riconosce un ruolo centrale. Il progetto, che trae origine dalla Strategia Europea 2010-2020 in materia di

disabilità, è finalizzato all'introduzione di una tessera ("disability card") che permetta alle persone con disabilità l'accesso ad una serie di servizi gratuiti o a costo ridotto in materia di trasporti, cultura e tempo libero sul territorio nazionale e in regime di reciprocità con gli altri Paesi della UE, nel quadro dell'obiettivo di garantire la piena inclusione delle persone con disabilità nella vita sociale e culturale delle comunità.





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

Romano Astolfo e Paola Bragagnolo Sinodè

Il Piano Nazionale Malattie Rare 2013 – 2016, dopo un lungo periodo di gestazione avviato con la distribuzione di una prima bozza nel dicembre 2012, è stato adottato con l’approvazione in sede di Conferenza Stato – Regioni del 16 ottobre 2014 e rappresenta oggi il quadro unitario di riferimento per la programmazione nel settore delle malattie rare. Alcune Regioni (n= 10) hanno successivamente provveduto a recepirlo formalmente attraverso una deliberazione della Giunta Regionale e un’altra ha in corso tale procedimento come indicato in Tabella 1.

Regione	Recepimento	Data recepimento
Abruzzo	NO	
Basilicata	NO	
Calabria		
Campania	SI	18-05-2016
Emilia-Romagna	SI	23-05-2016
Friuli Venezia Giulia	NO	
Lazio	SI	06-08-2015
Liguria	SI	08-05-2015
Lombardia	NO	
Marche	NO (in corso)	
Molise	SI	
P.A. Trento	NO	
P.A. Bolzano		
Piemonte	NO	
Puglia	SI	10-02-2015
Sardegna	NO	
Sicilia	SI	03-09-2015
Toscana	SI	25-05-2015
Umbria	SI	29-12-2015
Valle D'aosta	NO	
Veneto	SI	14-05-2015

Il capitolo 3 del PNMR il cui “*obiettivo principale*”, lo ricordiamo, “è lo sviluppo di una strategia integrata, globale e di medio periodo per l’Italia sulle MR, centrata sui bisogni assistenziali della persona e della sua famiglia e definita con il coinvolgimento di tutti i portatori di interesse, tenuto conto delle esperienze già maturate e nel quadro delle indicazioni europee” è dedicato all’esplicitazione degli obiettivi del Piano stesso, all’elencazione delle azioni di cui è prevista l’implementazione, alla specificazione degli indicatori di monitoraggio (anche se più propriamente si dovrebbe parlare, per molti di questi, di criteri di monitoraggio/valutazione e non di indicatori). Prima di passare a considerare puntualmente lo stato di implementazione delle singole azioni previste dal Piano Nazionale 2013-2016 ci soffermiamo sugli indicatori di monitoraggio che sono stati previsti dal PNMR e che dovrebbero permetterci di avere un quadro sintetico sullo stato di avanzamento del PNMR a livello nazionale (vd. Tabella 2). Il condizionale è d’obbligo anche perché non essendo stati sistematicamente esplicitati i risultati attesi nel periodo di vigenza risulta difficile esprimere un giudizio sul grado di raggiungimento degli obiettivi previsti dal PNMR. Come è facile apprezzare, la fotografia che ne esce è caratterizzata da alcuni elementi assolutamente positivi fra i quali vanno ricordati, *in primis*, l’aggiornamento dell’elenco delle malattie rare di cui all’Allegato I del DM n. 279/2001 e l’aggiornamento dei LEA che sono previsti dalla proposta di DPCM recante “Nuova definizione dei livelli essenziali di assistenza” sulla quale la Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, nell’incontro del 7 luglio 2016, ha espresso il proprio parere favorevole, ma sul quale manca ancora il via libera del MEF. Indicazioni positive si possono trarre anche rispetto al tema dell’accessibilità al far-



maco per la quale si evidenzia come circa il 76% dei farmaci orfani autorizzati in ambito europeo sia disponibile nel territorio nazionale (tale percentuale sale oltre l'85% se si considerano gli ulteriori canali di erogazione - Legge 648 e Art. 8 della Legge 326/2003 - che l'Agenzia Italiana del Farmaco mette a disposizione dei pazienti). Rispetto all'ambito dei farmaci si osserva anche una crescita dei farmaci introdotti nell'elenco allegato alla Legge n. 648/1996 che, per le malattie rare, sono ormai 27 (vd. Sezione C), par. 3.4). Analoghe positive considerazioni possono essere svolte anche rispetto all'area dell'informazione relativamente all'esistenza di help-line istituzionali di riferimento per le malattie rare in ambito nazionale, dove è presente il CNMR -ISS con il Telefono Verde Malattie Rare a cui si affiancano le numerose help-line promosse attraverso i Centri di Coordinamento Regionale delle Malattie Rare in ottemperanza a quanto previsto dell'Accordo Conferenza Stato Regioni del 10 maggio 2007. Non mancano ovviamente anche alcuni aspetti negativi come ad esempio per quanto riguarda l'area della formazione dove, secondo i dati Agenas, i corsi ECM dedicati alle malattie rare (esclusi i corsi accreditati a livello europeo) sono stati circa una quarantina, anche se va evidenziato che i criteri utilizzati per la ricerca sulla banca dati ECM sono stati molto restrittivi (vd. Sezione C), par. 1.3)). 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, dall'altro lato non sono ancora note le informazioni sulla copertura delle rilevazioni regionali e interregionali, 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. Analoghe considerazioni valgono anche per l'indicatore dell'area "Formazione" relativo all'adozione di modalità di collaborazione con ANVUR per le informazioni relative allo specifico ambito delle MR. Rispetto ad alcuni criteri di monitoraggio, infine, non si è proceduto alla loro valorizzazione, in ragione del fatto che è necessario preliminarmente operare la

loro traduzione operativa in termini di indicatori.

*Inoltre, il PNMR individuava "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), 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". Tale previsione non è ancora ad oggi attuata.*

Anche rispetto alla previsione di inserimento degli interventi svolti in attuazione del PNMR tra gli "adempimenti da sottoporre a verifica da parte del Comitato permanente per la verifica dell'effettiva erogazione dei LEA, di cui all'Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005", non si registrano sostanziali passi in avanti.

Tabella 2. Gli indicatori di monitoraggio previsti dal PNMR 2013-2016

Area di intervento del PNMR	Criterio/Indicatore di monitoraggio	Valore dell'indicatore al 31.12.2015
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 <sup>126</sup>
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
3.2 Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio: Registro Nazionale Malattie Rare, Registri regionali, interregionali e flusso informativo	Copertura delle rilevazioni regionali e interregionali e della completezza e qualità dei dati inviati al RNMR	Informazione non disponibile
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
3.3 Nomenclatura e codifica	Sperimentazione dell'utilizzo dell'Orpha code in alcuni flussi informativi sanitari correnti e in alcune aeree regionali o di Provincia autonoma	Orpha code utilizzato in 6 Regioni
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
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
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
3.6. Ricerca	Numero di nuovi progetti di ricerca sulle malattie rare finanziati da Ministero e Regioni, AIFA, ISS, Agenas	160 sperimentazioni cliniche sulle malattie rare (dato AIFA)
3.6. Ricerca	Adozione di modalità di collaborazione con ANVUR per le informazioni relative allo specifico ambito delle MR	Informazione non disponibile
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)
3.8 Informazione	Numero di help line istituzionali esistenti in ambito nazionale	1 nazionale (TVMR) 15 regionali
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
3.10 Farmaci	Numero dei farmaci orfani autorizzati in ambito europeo disponibili nel territorio nazionale	66 (su 87)
3.10 Farmaci	Numero dei farmaci introdotti nell'elenco allegato alla Legge n. 648/1996	27
3.11 Sostenibilità economica	Non previsto	-

<sup>126</sup> Alcune regioni da anni procedono ad una valutazione periodica dei presidi della rete regionale delle malattie rare utilizzando dati oggettivi di attività come quelli forniti dal RRMR e anche da altri flussi informativi sanitari. Il processo di individuazione dei centri da candidare per gli ERN ha stimolato ad un processo simile anche in altre regioni.



Va, inoltre, considerato come la copertura degli indicatori previsti sia parziale rispetto all'insieme degli obiettivi del PNMR. Alcuni esempi:

- il PNMR 2013-2016 individua fra i destinatari della formazione “i professionisti, i pazienti e le loro Associazioni, le persone coinvolte nell’assistenza (caregiver, familiari, volontariato)”, ma gli indicatori proposti si riferiscono esclusivamente alla formazione continua dei professionisti
- in maniera analoga il Piano definisce come propri obiettivi “la riduzione dei tempi d’attesa per la disponibilità e l’effettivo utilizzo dei farmaci destinati alla cura delle patologie rare” ma negli indicatori proposti non si trovano riferimenti alla variabile “tempo” che spesso condiziona l’accesso alla terapia farmacologica. Anche se autorizzata a livello centrale dall’AIFA, ad oggi non è ancora omogenea sul territorio nazionale: il tempo che decorre dall’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) sancita da AIFA alla effettiva erogazione del farmaco a livello locale, è molto diverso tra regione e regione e può arrivare anche a una differenza di diversi mesi. Un aspetto sul quale sarebbe molto interessante sviluppare un approfondimento per garantire equità di accesso alla cura su tutto il territorio nazionale.
- l’ambito della prevenzione è stato oggetto di particolare attenzione in fase di definizione del Piano che prevede un’articolata serie di interventi di prevenzione primaria, secondaria e di diagnosi prenatale. L’indicatore proposto, se da un lato ha il pregio della sintesi, dall’altro rischia di non permettere di cogliere appieno le diverse sfumature che possono caratterizzare le singole realtà locali.

Rispetto alle singole azioni previste dal PNMR per ciascuna delle aree di intervento, grazie alla preziosa, puntuale e tempestiva collaborazione dei Centri di coordinamento regionale per le malattie rare<sup>127</sup>, si è operato un approfondimento per verificarne lo stato di implementazione. Prima di addentrarci nella lettura dei risultati è doveroso premettere alcune considerazioni:

1. innanzitutto, va ricordato che il PNMR 2013-2016

è uno strumento di programmazione “senza portafoglio”. Come recita, infatti, il par. 3.11 “Sostenibilità economica”: “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”. 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 isorisorse. Tale obiettivo è chiaramente ancora più arduo per le Regioni in Piano di rientro, in quanto i risparmi eventualmente conseguiti sul fronte della spesa sanitari non possono essere allocati a sostegno degli interventi extra LEA.

2. va poi considerato il fatto che nel PNMR 2013-2016 non era stato previsto il crono-programma di realizzazione delle attività che tenesse conto dei tempi e delle gradualità necessaria per implementare le azioni previste, con particolare riferimento alle diverse realtà regionali: alcuni interventi potrebbero non essere stati quindi ad oggi ancora implementati in quanto la loro realizzazione è stata prevista per un periodo successivo;
3. altrettanto importante è evidenziare i diversi tempi di maturazione degli obiettivi e di implementazione delle azioni previste dal PNMR. Se da un lato, infatti, vi sono interventi che rappresentano il mantenimento di quanto già in essere prima del PNMR (ad esempio per quanto attiene alla valutazione periodica dei presidi/strutture sulla base di indicatori di attività e di risultato) per i quali di fatto in alcune Regioni non vi è stata soluzione di continuità fra il “prima” e il “dopo”, per altre azioni cd. “di sviluppo”, bisogna considerare il tempo richiesto da tutti i necessari passaggi, che possono notevolmente allungarsi, soprattutto quando sono in gioco diversi livelli e soggetti istituzionali (il DPCM recante “Nuova definizione dei livelli essenziali di assistenza” di cui sopra ne è un chiaro esempio).

<sup>127</sup> Ai Centri di coordinamento regionale per le malattie rare è stata inviata una scheda di rilevazione per monitorare lo stato di attuazione delle azioni di competenza previste dal PNMR 2013-2016.

Diversa ovviamente la situazione degli interventi che sono circoscritti all'ambito di azione di un unico attore, tipicamente la Regione, anche se questi potrebbero comunque trovare dei rallentamenti, ad esempio, qualora si stia contemporaneamente procedendo ad una riforma più generale del SSR, da cui inevitabilmente rischia di essere condizionato anche il settore delle malattie rare.

4. Infine, ricordiamo che in ragione dei tempi molto stretti della rilevazione, non è stato possibile ottenere la collaborazione di tutti i territori regionali. In particolare, hanno risposto all'indagine 18 Regioni/PPAA: Abruzzo, Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Lombardia, Marche, Molise, PA Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto.

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<sup>128</sup> al 31.12.2015. Le azioni sono presentate distintamente secondo le aree di obiettivo del PNMR<sup>129</sup>. Lo stato di attuazione delle azioni è stato distinto secondo i seguenti quattro progressivi livelli:

1. non ancora affrontata, nel caso in cui l'azione in questione non sia ancora stata inserita fra i temi in discussione a livello regionale;
2. in fase di discussione, nel caso in cui l'azione in questione sia entrata nell'agenda dei temi da affrontare ma non abbia ancora esitato in un provvedimento formale né sia già stata implementata;
3. approvata/in fase di avvio, nel caso in cui l'azione in questione sia stato oggetto di un provvedimento formale di approvazione e/o sia in fase di avvio dell'implementazione;
4. realizzata/in corso, nel caso in cui l'azione in questione sia già stata realizzata o sia attualmente in corso di implementazione.

Un'ultima indicazione per la lettura è relativa al fatto che molti/e degli obiettivi/delle azioni del PNMR sono in parte già stati/e puntualmente descritti/e nei para-

grafi precedenti del Rapporto ai quali si rimanda per una trattazione più esaustiva.

Per quanto attiene l'area di intervento relativa alla "**Rete**" (3.1)<sup>130</sup>, il PNMR prevede che "*L'implementazione e la qualificazione della rete nazionale*" "*procedano nell'ambito di una pianificazione condivisa tra le Regioni, nel rispetto degli indirizzi generali nazionali, in relazione alla prevalenza delle singole malattie e dei gruppi di malattia, tenendo conto delle valutazioni inerenti all'attività delle singole strutture/Presidi del SSN e della loro esperienza documentata attraverso le casistiche e i dati di attività e di produzione scientifica*". Inoltre, prevede di "*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.*" ... *omissis* ... "*Essi dovranno svolgere i compiti previsti per i Centri di expertise europei potendosi così candidare a far parte delle ERN*". Si tratta di una previsione che ben si addice a descrivere il processo di condivisione fra Regioni e Ministero della Salute che ha portato ad individuare i centri di competenza potenziali candidati ad entrare negli *European Reference Network*. Al fine di individuare i centri sulla base dell'effettiva esperienza nelle diverse patologie, infatti, si è convenuto, in accordo con il Ministero della Salute, che il numero di pazienti fosse il principale indicatore di riferimento e pertanto le regioni hanno proceduto ad aggiornare al 31.12.2014 i dati inviati al Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità e relativi al numero di persone con malattia rara presenti nel territorio regionale e afferenti ai diversi centri accreditati per le malattie rare. Accanto al dato quantitativo i centri candidati hanno dovuto superare anche una valutazione qualitativa relativa ai criteri previsti dai documenti istitutivi delle reti di riferimento europee. Come detto sopra, la primavera 2016 è stato un periodo di intensa attività su questo fronte in vista della scadenza della relativa call (21 giugno 2016), con anche mutamenti significativi di rotta in corsa, che avremo modo di documentare puntualmente nella prossima edizione di *MonitoRare*.

<sup>128</sup> Avvenuta in data 16.10.2014

<sup>129</sup> L'area di intervento relativa alla ricerca (Par. 3.6 del PNMR 2013-2016) non è stata oggetto di analisi.

<sup>130</sup> La numerazione fa riferimento al relativo paragrafo degli obiettivi del PNMR





Per quanto riguarda, invece, l'implementazione di accordi specifici tra le Regioni, volti a realizzare "alleanze/coalizioni" almeno per le malattie più rare e complesse dal punto di vista diagnostico e terapeutico si può osservare una sostanziale dicotomia fra alcune aree vaste (Veneto e PPA.A. di Trento e Bolzano, da un lato già dal 2004 e Piemonte e Valle d'Aosta, dall'altro) dove questa soluzione è da tempo attiva e le rimanenti Regioni. In Umbria, in particolare, la collaborazione è stata avviata con la Toscana sul fronte delle attività di screening neonatale esteso per i nati nei presidi ospedalieri delle aziende sanitarie umbre; allo stesso modo il Molise si è accordato con il Lazio. Da ricordare anche l'accordo di altre 9 regioni per l'utilizzo dell'infrastruttura del RRMR della Regione Veneto.

Relativamente alla valutazione periodica dei presidi/delle strutture, sia sulla base di indicatori di attività e di risultato, la situazione regionale è più articolata. Al di là di quanto avvenuto per la partecipazione alla call sugli ERN, processo che ha accomunato tutte le Regioni, si possono constatare situazioni molto diversificate dove gli estremi vanno da chi (come il Veneto, ma anche altre Regioni che fanno riferimento allo stesso Registro Regionale della Malattie Rare, come l'Emilia-Romagna e la PA di Trento, ma anche Lombardia, Piemonte, Lazio, Marche e Toscana per fare altri esempi) effettua regolarmente tale attività grazie ai dati disponibili in tempo reale dal sistema informativo e dall'incrocio con altre fonti informative sanitarie correnti a chi, invece, deve ancora intraprendere questo percorso. In 5 regioni le associazioni di pazienti sono state attivamente coinvolte in questo processo di valutazione e in 4 regioni si è tenuto conto anche dei risultati delle indagini sulla soddisfazione dei pazienti. E' un dato fortemente critico il fatto che a 15 anni dall'approvazione del D.M. n. 279/2001 in ben 7 regioni non sia ancora stata definita una modalità valutazione periodica dei presidi/delle strutture afferenti alla rete regionale malattie rare.

Soluzioni tecnologiche per supportare la condivisione dell'informazione clinica (es. telemedicina, teleconsulto) e per ridurre la mobilità dei pazienti sono state attuate in Regione Piemonte e Valle d'Aosta per situazioni specifiche come l'assistenza respiratoria domiciliare. Analoghe esperienze di teleassistenza alla disabilità sono state fatte in Sicilia (coordinata dal Centro di riferimento malattie rare dell'IRCCS Troina), mentre è in fase di elaborazione una bozza di progetto pilota che prevede collegamenti informatici tra Centri di riferimento e Aziende Sanitarie Provinciali). Più diffusa, invece, la condivisione dell'informazione clinica e del piano terapeutico relativo ad uno stesso paziente tra specialisti operanti in più Centri accreditati, consentendo l'integrazione delle prescrizioni e della gestione clinica che è supportata dal sistema del RRMR dell'area vasta che fa riferimento al Veneto. Rispetto alla sperimentazione e implementazione di nuovi strumenti amministrativi per riconoscere e garantire l'adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza dei centri di riferimento, peraltro già oggetto dell'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, si segnala come solo la Regione Veneto abbia dichiarato di essere in fase di avvio del relativo percorso, mentre altre 5 Regioni hanno solo avviato la discussione sul tema. Da ultimo, rispetto allo sviluppo di programmi assistenziali in grado di garantire la transizione dall'età pediatrica all'età adulta da segnalare, oltre all'esperienza del Veneto e della P.A. di Trento, anche quella in fase di avvio in Piemonte<sup>131</sup>.

Rispetto all'area di intervento "**Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio: Registro Nazionale Malattie Rare, Registri regionali, interregionali e flusso informativo**" (3.2), come già argomentato sopra, non vi sono ancora informazioni ufficiali disponibili, ma, dai dati desumibili dai rapporti pubblicati da alcune Regioni<sup>132</sup> e dai materiali presentati in alcuni convegni si può osservare come i registri regionali o

<sup>131</sup> Città della Salute e della Scienza di Torino (sede del principale Ospedale Pediatrico Regionale) in collaborazione con l'ASOU S. Luigi di Orbassano e l'ASL Torino 2 – HUB Osp. Giovanni Bosco)

<sup>132</sup> Emilia-Romagna (Il Registro regionale per le malattie rare dell'Emilia-Romagna - Analisi dei dati di attività 2007-2015 e confronto con altri flussi informativi - Settima edizione); Lombardia (Registro Lombardo Malattie Rare (ReLMaR) - Rapporto al 30 giugno 2015, A cura del: Centro di Coordinamento Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare "Aldo e Cele Daccò"); Toscana (Dati statistici pubblicati nel sito <http://malattierare.toscana.it>)

interregionali delle MR ed il registro nazionale<sup>133</sup> delle malattie rare conseguentemente stiano migliorando la copertura della raccolta dei dati epidemiologici. Sono, altresì, numerose le Regioni che hanno optato per la raccolta nel RRMR anche di dati ulteriori rispetto al dataset minimo di riferimento concordato con il RNMR: fanno eccezione solo 3 Regioni (Marche, Molise, Sicilia) cui si deve aggiungere il Friuli Venezia Giulia e la Campania che hanno avviato la discussione sul tema. L'estensione della raccolta dei dati contenuti nel RRMR anche ad altre malattie non comprese nell'Allegato A del DM 279/2001 è attuata da 9 Regioni. Non ancora completamente omogeneo a livello territoriale il recepimento nel RRMR delle indicazioni del documento "Core Recommendations on rare disease patient registration and data collection" elaborato e adottato da EUCERD: solo Lazio e Veneto dichiarano di aver già proceduto formalmente in tal senso, mentre, ad esempio, il RRMR della Lombardia e il RRMR del Veneto risultano in linea con le raccomandazioni, pur non avendo formalmente approvato un provvedimento in tal senso. Va, inoltre, osservato come diversi RRMR (ad es. quello del Piemonte e Valle d'Aosta) rispondano già, in parte, alle Raccomandazioni EUCERD in questione.

Il PNMR 2013-2016 prevede anche la possibilità di censire i registri di patologia, valutandone qualità, rispondenza alle disposizioni normative vigenti, sostenibilità economica ed opportunità di mantenimento: interessate riprendere, a tal proposito, un passaggio della DGR n. 763/2015 con la quale la Regione Veneto ha proceduto al recepimento del PNMR 2013-2016: *"strategico è stato e sarà per il futuro il mantenimento e lo sviluppo del sistema informativo (Registro malattie rare) caratterizzato da un'unica posizione del paziente visibile da tutti i servizi coinvolti nella presa in carico della persona. In particolare, vengono sviluppati dentro lo stesso sistema informativo tutti gli eventuali Registri di patologie, attuali e futuri, dedicati alle malattie rare, evitando moltiplicazioni di registri e monitoraggi che possono non garantire le caratteristiche di sicurezza e privacy, sono tempo-disperdenti per gli operatori, non sostenibili per il futuro. Pertanto è necessario ricondurre all'interno*

*del sistema malattie rare il registro malformazioni congenite, il registro delle MEC, il registro dell'emoglobinuria parossistica notturna e gli altri registri di patologia attivi nell'ambito delle malattie rare in Regione"*.

Per quanto riguarda l'area di intervento relativa alla **"Nomenclatura e codifica"** (3.3) delle malattie rare si deve registrare un allungamento dei tempi inizialmente previsti per l'azione internazionale di unificazione e standardizzazione della codifica delle malattie rare. Segnali positivi sono, invece, rappresentati dall'utilizzo dell'Orpha code nel RRMR che comincia ad essere abbastanza diffusa, grazie anche al contributo dell'area vasta che usa il sistema veneto come infrastruttura del RRMR, ma anche di altre Regioni come la Lombardia (dal 2014). Il Centro di coordinamento regionale per le malattie rare del Veneto sta partecipando al work-package 5 dell'azione europea sulle malattie rare ("RD Action"), finalizzato a promuovere l'utilizzo dei codici Orpha nei sistemi informativi sanitari.

Per quanto riguarda l'area di intervento relativa al **"Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale"** (3.4), è interessante rilevare come molte Regioni abbiano già intrapreso questo percorso (ad eccezione di Molise, Sardegna e Basilicata), pur non avendo magari ancora formalmente approvato gli atti. Il trend di elaborazione dei PDTA, pur con le evidenti diversità di impostazione territoriali (in termini di contenuti e di logica per singola patologia vs. gruppi di patologie), è in crescita: ad esempio, in Lombardia le attività volte alla stesura e alla condivisione di PDTA sono formalmente iniziate nel luglio 2009 e terminate nel dicembre 2012 e sono stati complessivamente realizzati 110 PDTA; l'Emilia Romagna a fine 2015 aveva già approvato i PDTA per 8 patologie rare (erano 6 nel 2014), il Lazio per 33 (che sono attualmente in fase di aggiornamento mentre parallelamente ne stanno sviluppando di nuovi), la P.A. di Trento per 4 (era 1 nel 2014) e il Friuli Venezia Giulia per 3 (era 1 nel 2014).

Interessante osservare come già 7 Regioni (Emilia Romagna, Lombardia, Piemonte, Umbria, Valle d'Aosta e Veneto) abbiano provveduto alla regolamentazione della somministrazione di terapie farmacologiche e non in ambito scolastico<sup>134</sup>. Fatta eccezione per la Re-

<sup>133</sup> I dati del RNMR del CNMR-ISS, ad esempio, indicano un aumento dei casi censiti dai 12.749 al 30.06.2012 ai 198.445 al 31.12.2014

<sup>134</sup> Secondo un recente studio dell'ISTAT in collaborazione con il MIUR nell'A.S. 2013-2014 sono state 16.137 le richieste di somministrazioni di farmaci nelle scuole primarie e secondarie di I° grado, statali e non statali.



gione Friuli Venezia Giulia e la PA di Trento si può osservare un notevole gradiente nord-sud che risulta confermato ulteriormente anche rispetto all'implementazione di brevi ricoveri di sollievo per le persone con MR presso strutture di degenza competenti non ospedaliere, dove alle Regioni sopra indicate si aggiunge il Lazio. Evidenze analoghe per quante attiene alle azioni di sostegno alla famiglia e/o al caregiver che si prendono cura di persone con malattia rara ad elevata intensità assistenziale, per i quali anche Umbria e Sardegna segnalano la messa in campo di interventi, che, in genere, sono trasversali anche ad altre situazioni di fragilità/disabilità.

Per quanto attiene all'area di intervento "**Associazioni/Empowerment**" (3.5), come già visto nella Sezione C) par. 1.1 sono ormai 14 le Regioni che hanno formalizzato la partecipazione dei rappresentanti delle associazioni dei pazienti in attività di programmazione regionale in materia di malattie rare: generalmente si tratta del coinvolgimento in quello che nella Sezione C) par. 1.2 è stato definito organismo di partecipazione a livello regionale sulle malattie rare o gruppo di indirizzo regionale sulle malattie rare. In metà di queste regioni è stato adottato il principio di rappresentanza per determinare la scelta delle organizzazioni dei pazienti da includere nei processi decisionali. Nel caso dell'Emilia Romagna è, invece, stata formalizzata la partecipazione delle associazioni dei pazienti nelle determinate di istituzione dei gruppi tecnici per le diverse malattie rare. Nelle altre Regione la discussione è stata quantomeno avviata, eccezion fatta per il Molise dove la questione non è stata ancora affrontata. Nell'area di intervento relativa alla "**Formazione**" (3.7) si registrano alcuni segnali positivi: innanzitutto il tema delle malattie rare è già stato inserito da parte di 14 Regioni nei contenuti della formazione ECM regionale, spesso attraverso l'organizzazione di corsi da parte direttamente del Centro di Coordinamento Regionale, mentre su altre tre (Basilicata, Sicilia e Veneto) la discussione è stata già avviata. La distribuzione è sostanzialmente analoga per quanto riguarda l'inseri-

mento del tema delle malattie rare nei piani formativi delle Aziende sanitarie di ciascuna regione: 12 Regioni vi hanno già provveduto<sup>135</sup>. Per completare il quadro relativo alla formazione dei professionisti, non sono, invece, noti aggiornamenti particolari rispetto alla 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, con riferimento ai modelli organizzativi del sistema di assistenza del nostro Paese e alla dimensione socio-sanitaria delle MR"*<sup>136</sup>), specialistica (*"nella formazione di secondo livello (scuole di specializzazione e master), il tema delle MR dovrà essere integrato al contenuto specifico di ciascun corso al fine di acquisire le conoscenze sulle MR che rientrano nell'ambito di interesse"*<sup>137</sup>) e specifica in Medicina Generale (*"prevedere un focus sulle Malattie Rare"*<sup>138</sup>), Poco difusi al momento, i sistemi di valutazione dell'efficacia della formazione continua nel modificare le prassi assistenziali dei professionisti.

Per quanto riguarda la formazione rivolta a pazienti, familiari e caregiver, è discreto il numero delle regioni che dichiarano la 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 (n=10, si segnala, fra le altre, l'esperienza relativa all'organizzazione di campi di educazione all'autocura organizzati dal Centro di Coordinamento Regionale delle Malattie Rare di Piemonte e Valle d'Aosta e il Progetto SAPRE - Settore di Abilitazione Precoce dei Genitori - promosso dalla Lombardia) e la formazione delle persone impegnate nell'assistenza al paziente con malattia rara attraverso specifici piani formativi elaborati e condotti sia dai centri di expertise, sia dai servizi territoriali: fanno eccezione su entrambi i versanti Abruzzo, Campania, Umbria. Nell'area di intervento relativa alla "**Informazione**" (3.8), di cui si è già parlato nella Sezione C) par. 1.2, sono 15 le Regioni che dichiarano l'esistenza di una

<sup>135</sup> Questo aspetto dovrebbe essere oggetto di ulteriori approfondimenti per verificare, in particolare, il numero di professionisti sanitari che sono stati coinvolti.

<sup>136</sup> Estratto dal PNMR 2013-2016

<sup>137</sup> Estratto dal PNMR 2013-2016

<sup>138</sup> Estratto dal PNMR 2013-2016

help line istituzionale propriamente detta a livello regionale sulle malattie rare (es. Veneto, Lombardia, Piemonte, Valle d'Aosta, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Lazio, P.A di Trento, Sicilia, Sardegna, Liguria) o comunque di un numero telefonico di riferimento a livello regionale (es. Campania, Emilia-Romagna, Umbria e Molise). La discussione sul tema è invece stata avviata in Basilicata e Marche. Delle 15 regioni che dichiarano l'esistenza di una help line istituzionale, 7 hanno anche previsto esplicitamente la formazione del personale deputato a fornire le informazioni mentre solamente 3 hanno dichiarato di avere adottato sistemi di verifica e controllo della qualità delle informazioni fornite attraverso le help line.

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 abbia già messo in pratica le azioni previste dal PNMR sia per la prevenzione primaria, che per la prevenzione secondaria che per la diagnosi pre-natale. Le eccezioni riguardano, per la prevenzione primaria, Basilicata, Marche e Molise per l'erogazione del counselling preconcezionale alle coppie in età fertile che stanno pianificando una gravidanza ed il monitoraggio in gravidanza e solo Abruzzo e Marche per l'erogazione della consulenza genetica, quando indicato. Per la prevenzione secondaria, il cui *"obiettivo prioritario ... è il miglioramento della diagnosi precoce (clinica, clinico-genetica e neonatale) delle MR<sup>139</sup>"*, le criticità riguardano nuovamente Abruzzo, Basilicata, Molise e Puglia per quanto attiene all'attivazione delle procedure per la diagnosi nel nato morto quando necessario per la definizione del rischio di ricorrenza, mentre sono relative ad Abruzzo, Molise e Sardegna per quanto attiene all'attuazione dell'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano in materia di linee guida per le attività di genetica medica (Rep. Atti n. 241/CSR del 26-11-2009). Abruzzo, Marche e Molise, infine, sono anche le regioni che non

hanno ancora affrontato, con riferimento alla diagnosi prenatale, il tema dell'accreditamento e certificazione delle strutture e dei laboratori di genetica che si occupano di diagnosi prenatale. Abruzzo e Marche sono anche le regioni in cui è stata solo avviata la discussione sul tema dell'accesso alla diagnosi prenatale<sup>140</sup> alle coppie appropriatamente individuate in base al rischio aumentato rispetto alla popolazione generale, mentre l'Abruzzo non ha ancora affrontato il tema dell'effettuazione dell'esame morfologico prenatale in strutture specificamente accreditate e da professionisti in possesso di particolare qualificazione.

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 (in particolare si segnala il dato positivo relativamente ai farmaci inseriti nell'elenco di cui alla L. n. 648/1996 e al ruolo dello Stabilimento chimico farmaceutico militare nell'assicurare la disponibilità a costi ridotti di farmaci e altri trattamenti per le MR.) mentre a livello territoriale tutte le Regioni dichiarano di aver proceduto o di stare procedendo 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.

L'area di intervento relativa alla **"Sostenibilità economica"** (3.11) rappresenta un altro dei tasti dolenti per quanto riguarda l'implementazione del PNMR, chiaramente determinato dal fatto che non vi sono state risorse specificatamente destinate all'implementazione del Piano: 4 Regioni riferiscono di avere avviato sperimentazioni gestionali ed amministrative tendenti a valutare la fattibilità di modalità di remunerazione che considerino la complessità della gestione assistenziale del malato raro nel setting ospedaliero e territoriale; mentre solo il Veneto, dichiara di avere in cantiere lo svolgimento di sperimentazioni gestionali ed amministrative tendenti a valutare la fattibilità di ta-

<sup>139</sup> Estratto dal PNMR 2013-2016

<sup>140</sup> Estratto dal PNMR 2013-2016: *"L'obiettivo prioritario della diagnosi prenatale è quello di riconoscere precocemente i feti affetti da malattie rare e di indirizzare i genitori verso strutture competenti per il trattamento della madre e del nato con l'utilizzo di terapie che possano cambiare la storia naturale della malattia. Obiettivo rilevante delle diagnosi prenatali è anche quello di garantire il diritto ad una maternità e paternità responsabile ed alle conseguenti scelte consapevoli."*



riffe riguardanti prestazioni specifiche di telemedicina e teleconsulto per le malattie rare.

Pur nei limiti dell'impianto di analisi utilizzato è possibile evidenziare facilmente come esistano delle chiare differenze fra sistemi consolidati e maturi che hanno

già affrontato e disciplinato buona parte degli interventi considerati nel PNMR 2013-2016 ed altre che, invece, si stanno confrontando solo ora con tutta una serie di attività da implementare ex novo (es. alcune regioni del sud).

### 3.1 Rete

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
<b>a)</b> Accordi interregionali per realizzare "alleanze/coalizioni" per le malattie più rare e complesse dal punto di vista diagnostico e terapeutico	(7) Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Lombardia, Puglia, Sardegna, Sicilia	(1) Basilicata		(10) Friuli V.G., Lazio, Marche, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Umbria, Valle d'Aosta, Toscana, Veneto
<b>b)</b> Accordi di cooperazione tra le Regioni per realizzare aree interregionali di intervento assistenziale progressivamente omogenee e integrate	(6) Abruzzo, Lazio, Lombardia, Marche, Molise, Sicilia	(3) Basilicata, Campania, Toscana		(9) Emilia Romagna, Friuli V.G., P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
<b>c)</b> Valutazione periodica dei presidi/strutture sulla base di indicatori di attività e di risultato	(4) Abruzzo, Molise, Sardegna, Umbria	(3) Basilicata, Friuli V.G., Sicilia	(2) Campania, Lazio	(9) Emilia Romagna, Lombardia, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
<b>d)</b> Utilizzo di soluzioni tecnologiche per supportare la condivisione dell'informazione clinica (es. telemedicina, teleconsulto) e per ridurre la mobilità dei pazienti	(5) Abruzzo, Campania, Marche, Molise, Umbria	(4) Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Toscana	(2) Basilicata, Sicilia	(7) Emilia Romagna, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Valle d'Aosta, Veneto
<b>e)</b> Adozione di nuovi strumenti amministrativi per riconoscere e garantire l'adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza dei centri di riferimento	(9) Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Lazio, Molise, P.A. Trento, Sardegna, Sicilia, Umbria	(7) Basilicata, Friuli V.G., Lombardia, Piemonte, Puglia, Toscana, Valle d'Aosta	(1) Veneto	(1) Marche
<b>f)</b> Sviluppo di programmi assistenziali in grado di garantire la transizione dall'età pediatrica all'età adulta	(3) Abruzzo, Molise, Sardegna	(7) Basilicata, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lombardia, Sicilia, Toscana, Umbria	(5) Campania, Lazio, Piemonte, Puglia, Valle d'Aosta	(3) Marche, P.A. Trento, Veneto

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

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Raccolta nel RRMR anche di dati ulteriori rispetto al dataset minimo di riferimento concordato con RNMR	(4) Abruzzo, Marche, Molise, Sicilia	(2) Campania, Friuli V.G.		(12) Basilicata, Emilia Romagna, Lazio, Lombardia, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
b) Estensione della raccolta dei dati contenuti nel RRMR anche ad altre malattie non comprese nell'Allegato A del DM 279/2001	(6) Abruzzo, Emilia Romagna, Lombardia, Marche, Molise, Sicilia	(3) Campania, Friuli V.G., Veneto		(9) Basilicata, Lazio, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta
c) Recepimento nel RRMR delle indicazioni del documento "Core Recommendations on rare disease patient registration and data collection" elaborato e adottato da EUCERD	(10) Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Umbria, Valle d'Aosta	(4) Basilicata, Marche, Molise, Toscana	(1) Friuli V.G.	(3) Lazio, Lombardia, Veneto

### 3.3 Nomenclatura e codifica

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Utilizzo dell'Orpha code nel RRMR	(5) Abruzzo, Marche, Molise, Puglia, Sicilia	(6) Campania, Friuli V.G., Lazio, Piemonte, Toscana, Valle d'Aosta	(1) Sardegna	(6) Basilicata, Emilia Romagna, Lombardia, P.A. Trento, Umbria, Veneto
b) Utilizzo dell'Orpha code in flussi informativi sanitari correnti	(13) Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Lazio, Lombardia, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Umbria, Valle d'Aosta	(4) Basilicata, Friuli V.G., Molise, Toscana		(1) Veneto



### 3.4 Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
<b>a)</b> Definizione di interventi e strumenti capaci di guidare ed orientare i medici verso il sospetto di MR per ridurre il ritardo diagnostico	(1) Abruzzo	(4) Basilicata, Molise, Sardegna, Sicilia	(2) Campania, Lazio	(11) Emilia Romagna, Friuli V.G., Lombardia, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
<b>b)</b> Definizione dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) per le malattie rare	(1) Abruzzo	(4) Basilicata, Molise, Puglia, Sardegna	(1) Campania	(12) Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
<b>c)</b> 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	(7) Abruzzo, Basilicata, Campania, Lombardia, Puglia, Sicilia, Umbria	(3) Friuli V.G., Molise, Sardegna	(1) Lazio	(7) Emilia Romagna, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
<b>d)</b> Regolamentazione della somministrazione di terapie farmacologiche e non in ambito scolastico	(6) Abruzzo, Basilicata, Campania, Friuli V.G., Sardegna, Sicilia	(3) Marche, Molise, P.A. Trento		(7) Emilia Romagna, Lombardia, Piemonte, Puglia, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
<b>e)</b> Esistenza di brevi ricoveri di sollievo presso strutture di degenza competenti non ospedaliere per le persone con MR	(7) Abruzzo, Basilicata, Campania, Sardegna, Sicilia, Umbria, Toscana	(4) Friuli V.G., Marche, Molise, Puglia,	(4) Emilia Romagna, Lazio, P.A. Trento, Veneto	(3) Lombardia, Piemonte, Valle d'Aosta
<b>f)</b> Azioni di sostegno alla famiglia e/o al caregiver che si prendono cura di persone con MR ad elevata intensità assistenziale	(4) Abruzzo, Basilicata, Campania, Lazio	(3) Marche, Molise, Sicilia	(1) P.A. Trento	(10) Emilia Romagna, Friuli V.G., Lombardia, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto

### 3.5 Associazioni/Empowerment

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
<b>a)</b> Partecipazione formalizzata dei rappresentanti delle associazioni dei malati in attività di programmazione regionale in materia di MR	(2) Abruzzo, Molise	(3) Basilicata, Umbria, Veneto	(1) Sardegna	(14) Calabria, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Toscana, Sicilia, Valle d'Aosta

### 3.6 Formazione - Professionisti

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Inserimento del tema delle MR nei contenuti della formazione ECM regionale	(1) Abruzzo	(2) Basilicata, Sicilia	(1) Veneto	(14) Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta
b) Inserimento del tema delle MR nei Piani Formativi delle Aziende sanitarie della regione	(1) Abruzzo	(4) Basilicata, Emilia Romagna, Lazio, Sicilia	(1) Veneto	(12) Campania, Friuli V.G., Lombardia, Marche, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta
c) Creazione di sistemi di valutazione dell'efficacia della formazione continua nel modificare le prassi assistenziali dei professionisti	(12) Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Lombardia, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Umbria, Toscana, Valle d'Aosta	(2) Basilicata, Molise	(2) Lazio, Veneto	(2) Friuli V.G., Marche

### 3.7 Formazione - Pazienti, caregiver, familiari, volontari

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Programmazione da parte delle reti di assistenza regionali o interregionali di azioni tendenti a fornire ai singoli pazienti e loro familiari conoscenze e competenze nella gestione della loro condizione	(3) Abruzzo, Campania, Umbria	(3) Marche, Molise, Sicilia	(2) Basilicata, Puglia	(10) Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, P.A. Trento, Piemonte, 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	(3) Abruzzo, Campania, Umbria	(1) Molise	(1) Puglia	(13) Basilicata, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Sardegna, Sicilia, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto





### 3.8. Informazione

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Potenziamento e sostegno alla massima diffusione delle fonti informative istituzionali attualmente disponibili	(3) Abruzzo, Piemonte, Valle d'Aosta	(5) Basilicata, Marche, Molise, Puglia, Umbria		(9) Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, P.A. Trento, Sardegna, Sicilia, Toscana, Veneto
b) Esistenza di una help line istituzionali a livello regionale sulle malattie rare	(1) Abruzzo	(2) Basilicata, Marche		(15) Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto

## 3.9 Prevenzione

### 3.9.1 Prevenzione primaria

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Erogazione del counselling preconcezionale alle coppie in età fertile che stanno pianificando una gravidanza ed il monitoraggio in gravidanza	(1) Abruzzo	(2) Basilicata, Marche		(15) Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Umbria, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
b) Realizzazione di programmi per incentivare l'adozione di corretti stili di vita (inclusa la corretta alimentazione e l'assunzione appropriata di acido folico);	(1) Abruzzo	(1) Basilicata	(2) Sicilia, Umbria	(14) Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
c) Erogazione della consulenza genetica, quando indicato	(1) Abruzzo	(1) Marche		(16) Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Molise, 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
<b>a)</b> Realizzazione di modelli operativi per i programmi di screening delle MR, inclusi gli screening di popolazione in epoca neonatale, basati su evidenze scientifiche, criteri di equità di accesso, aspetti etici, disponibilità di terapia di provata efficacia	(1) Abruzzo		(2) Basilicata, Puglia	(15) Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
<b>b)</b> Promozione del consenso informato all'esecuzione dei test di screening	(1) Abruzzo		(2) Basilicata, Puglia	(15) Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
<b>c)</b> Promozione della comunicazione dell'esito, anche negativo, dei test di screening	(5) Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Molise, Toscana,		(1) Basilicata	(12) Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
<b>d)</b> Erogazione della consulenza genetica ai familiari delle persone affette per le MR genetiche (cluster a rischio)	(1) Abruzzo		(2) Emilia Romagna, Molise	(14) Basilicata, Campania, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
<b>e)</b> Attivazione delle procedure per la diagnosi nel nato morto quando necessario per la definizione del rischio di ricorrenza	(3) Abruzzo, Molise, Puglia	(1) Basilicata	(1) Emilia Romagna	(12) Campania, Friuli V.G., Lazio, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
<b>f)</b> Attuazione dell'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano in materia di linee guida per le attività di genetica medica (Rep. Atti n. 241/CSR del 26-11-2009)	(3) Abruzzo, Molise, Sardegna		(2) Emilia Romagna, Puglia	(11) Basilicata, Campania, Friuli V.G., Lazio, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Sicilia, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
<b>g)</b> Formazione dei MMG e PLS sulle aggregazioni di segni e sintomi clinici in grado di determinare il sospetto di MR	(1) Abruzzo	(1) Sicilia	(1) Emilia Romagna	(14) Basilicata, Campania, Friuli V.G., Lazio, Marche, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto



### 3.9.3 Diagnosi prenatale

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Accesso alla diagnosi prenatale alle coppie appropriatamente individuate in base al rischio aumentato rispetto alla popolazione generale	(1) Abruzzo	(1) Marche	(1) Basilicata	(15) Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
b) Effettuazione dell'esame morfologico prenatale in strutture specificamente accreditate e da professionisti in possesso di particolare qualificazione	(1) Abruzzo		(1) Veneto	(16) Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta
c) Accreditamento e certificazione delle strutture e dei laboratori di genetica che si occupano di diagnosi prenatale	(1) Abruzzo, Marche, Molise	(1) Emilia Romagna	(1) Veneto	(13) Basilicata, Campania, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta

### 3.10 Farmaci

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Semplificazione e omogeneizzazione delle modalità prescrittive dei trattamenti farmacologici per le persone con MR	(1) Abruzzo	(1) Basilicata		(15) Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
b) Semplificazione e omogeneizzazione delle modalità di approvvigionamento dei trattamenti farmacologici per le persone con MR	(1) Abruzzo	(3) Basilicata, Puglia, Sicilia	(1) Lazio	(11) Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Marche, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Sardegna, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
c) Semplificazione e omogeneizzazione delle modalità di erogazione dei trattamenti farmacologici per le persone con MR	(1) Abruzzo	(3) Basilicata, Puglia, Sicilia	(1) Lazio	(12) Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lombardia, Marche, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Sardegna, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
d) Semplificazione e omogeneizzazione delle modalità di somministrazione dei trattamenti farmacologici per le persone con MR	(1) Abruzzo	(4) Basilicata, Puglia, Sicilia, Toscana,	(1) Lazio	(11) Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lombardia, Marche, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Sardegna, Valle d'Aosta, Veneto

### 3.1.1 Sostenibilità economica

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Sperimentazioni gestionali ed amministrative tendenti a valutare la fattibilità di modalità di remunerazione che considerino la complessità della gestione assistenziale del malato raro nel setting ospedaliero e territoriale	(9) Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Molise, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria	(4) Basilicata, Lombardia, Piemonte, Valle d'Aosta	(1) Veneto	(4) Friuli V.G., Lazio, Marche, P.A. Trento
b) Sperimentazioni gestionali ed amministrative tendenti a valutare la fattibilità di tariffe riguardanti prestazioni specifiche di telemedicina e teleconsulto	(9) Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Molise, P.A. Trento, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana	(8) Basilicata, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Marche, Piemonte, Umbria, Valle d'Aosta	(1) Veneto	

## I. Un quadro di sintesi

È sicuramente difficile fare sintesi di un quadro così ampio e ricco di interessanti dettagli come quello evidenziato in questi ultimi due capitoli, i cui dati e informazioni ben si prestano a numerosi e ulteriori approfondimenti. Ci proviamo con l'unico intento di offrire alla riflessione alcuni elementi che, più di altri, assumono un ruolo chiave, soprattutto in termini strategici per il futuro dell'assistenza alle persone con malattia rara e alle loro famiglie a livello italiano.

Innanzitutto, alcune debite premesse metodologiche rispetto al modello di monitoraggio e valutazione del Piano: pur apprezzando lo sforzo operato (ricordiamo che la prima bozza del PNMR distribuita a dicembre 2012 non conteneva alcun riferimento alla dimensione del monitoraggio e della valutazione e che al suo inserimento ha sicuramente contribuito anche l'azione di UNIAMO FIMR Onlus che aveva evidenziato questa carenza nelle sue osservazioni) è auspicabile una più completa, chiara ed univoca definizione dei criteri utilizzati per il monitoraggio e la valutazione del Piano e una puntuale definizione degli indicatori rispetto ai quali è, inoltre, fondamentale rendere accessibili le informazioni necessarie al loro calcolo.

A queste premesse se ne devono aggiungere altre, sempre di carattere metodologico, ma che si riferiscono più direttamente all'impianto del PNMR 2013-

2016 che è uno strumento di programmazione senza risorse dedicate e per il quale non è stato definito un crono-programma che espliciti la gradualità necessaria per implementare le azioni previste, aspetti che ne rendono più difficile l'attuazione e la valutazione.

Da ultimo, nell'interpretare i risultati bisogna considerare, oltre alle criticità relative ad alcuni dei criteri di valutazione utilizzati e alla mancanza di risposta da parte di alcuni territori anche i diversi tempi di maturazione degli obiettivi e di implementazione delle azioni previste dal PNMR.

Il quadro che esce da questa prima, parziale, analisi è caratterizzato da alcune luci e qualche ombra. Fra i risultati positivi vanno sicuramente ricordati, ancorché manchi ancora l'approvazione formale del MEF, l'aggiornamento dell'elenco delle malattie rare di cui all'Allegato I del DM n. 279/2001 e l'aggiornamento dei LEA che sono previsti dalla proposta di DPCM recante "Nuova definizione dei livelli essenziali di assistenza", che prevede anche l'inserimento nei LEA dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie (la cui copertura è andata gradualmente aumentando in questi ultimi anni<sup>141</sup>). Positive le valutazioni anche per l'aumentata accessibilità al farmaco<sup>142</sup>, la prevenzione e rispetto all'area dell'informazione relativamente all'esistenza di help-

<sup>141</sup> Vd. Sezione C) par. 3.2

<sup>142</sup> Vd. Sezione C) par. 3.4



line istituzionali di riferimento per le malattie rare in ambito nazionale, dove è presente il CNMR –ISS con il Telefono Verde Malattie Rare e regionale (help-line promosse attraverso i Centri di Coordinamento Regionale delle Malattie Rare). Positivi anche i dati sull’inserimento del tema delle malattie rare nel programma di formazione ECM regionale e nei piani formativi delle Aziende sanitarie e sul coinvolgimento delle associazioni di rappresentanza dei pazienti negli organismi di partecipazione a livello regionale sulle malattie rare.

Sono, invece, elementi di criticità, le diseguità di trattamento delle persone con malattia rara fra i diversi territori di cui sono evidenza il diverso grado di implementazione di alcune azioni quali:

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

Ancora poco implementate anche le “alleanze/coalizioni” almeno per le malattie più rare e complesse dal punto di vista diagnostico e terapeutico e, ancora di più, la sperimentazione e implementazione di nuovi strumenti amministrativi per riconoscere e garantire l’adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza dei centri di riferimento (m su questo punto la mancata dotazione di risorse finanziarie del Piano incide chiaramente).

Parzialmente critico anche l’ambito della formazione dei professionisti sanitari sui quali c’è ulteriormente da investire, soprattutto nei confronti di MMG e PLS, affinché possano “indirizzare correttamente il paziente allo specialista del SSN in grado di formulare il sospetto diagnostico nel minor tempo possibile ed

orientarlo verso lo specifico presidio della rete delle malattie rare in grado di garantire la diagnosi della malattia e contribuire attivamente alla presa in carico del paziente”. Su questo punto da segnalare anche la necessità di lavorare alla definizione di sistemi di valutazione, ancora poco diffusi, dell’efficacia della formazione continua nel modificare le prassi assistenziali dei professionisti.

Decisamente critico il fatto che a 15 anni dall’approvazione del D.M. n. 279/2001 in ben 6 regioni non sia ancora stata definita una modalità valutazione periodica dei presidi/delle strutture afferenti alla rete regionale malattie rare.

Da ultimo, ma non per questo meno importante, si segnala la mancata attivazione del Comitato Nazionale previsto dal PNMR 2013-2016: l’auspicio è che la sua costituzione possa essere considerata come punto di partenza del percorso di elaborazione del nuovo Piano Nazionale Malattie Rare (l’attuale va infatti a chiudersi entro l’anno) che ci auguriamo possa fare tesoro anche dei dati presentati e delle riflessioni argomentate in questo rapporto.





Conclusioni

## e. Conclusioni

**Nicola Casacchia Spinelli,**

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

Il quadro disegnato da questo rapporto suggerisce alcune riflessioni generali per il futuro.

La prima ci fa vedere come una certa prassi procedurale e di approccio tra lo Stato, le Regioni e gli Enti locali sia andata ben oltre la modifica della cornice d'assetto costituzionale in prospettiva di federalismo sanitario. In questi anni abbiamo visto lo sviluppo consolidato dello strumento pattizio di intese e accordi di varie specie, tra i diversi livelli di governo nazionale e locale, legittimato dal principio di sussidiarietà. Principio caro alla nostra Costituzione, come al Trattato di funzionamento dell'Unione Europea. Così il Patto della Salute è diventato di fatto lo strumento che ha assorbito delle funzioni tipiche del Piano Sanitario Nazionale, da alcuni anni non più approvato e tenuto in uno stato di *prorogatio*. Lo stesso Piano Nazionale Malattie Rare è stato approvato in forma di accordo tra Governo, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano. Su questa linea gli esempi ormai sono numerosi.

Il successo di questa modalità di agire, perfettamente legittimo e molto pratico, ci suggerisce di adottare più ampiamente questo strumento per affrontare e risolvere i permanenti problemi legati al settore delle malattie rare. Forse, come laboratorio per una migliore azione legislativa, costruire una grande rete di accordi e intese, tra i vari portatori di interesse per i malati rari, che comprenda e vada oltre il PNMR, è la prossima sfida che la Federazione UNIAMO è pronta a superare per il miglioramento della qualità di vita di tutti i malati rari e loro familiari e caregiver.

Una seconda riflessione proviene dall'apprezzamento dell'aumento del numero dei pazienti inclusi nei gruppi di lavoro o coordinamento istituzionali. Ciò in linea con la crescita di una nuova cultura del coinvolgimento diretto del paziente "esperto", prima di tutto della sua malattia e condizione. Tuttavia bisogna valutare e ri-

flettere sulla possibilità data al paziente partecipante di poter davvero incidere ed essere Voce. Non sono rare le partecipazioni "di facciata" dei pazienti, sostanzialmente simboliche, dove al paziente viene chiesto eventualmente a valle del processo decisionale un parere non vincolante. Purtroppo il fenomeno è piuttosto diffuso, tanto che è stato coniato un neologismo apposito per indicarlo: Tokenism, dove il simbolo evocato (Token) è il paziente.

Non mancano le iniziative meritevoli che da anni sono portate avanti per far sì che il paziente interlocutore, il paziente esperto partecipi dei processi decisionali e di valutazione non sia un'esagerazione visionaria, ma una chiave per un SSN migliore per tutti.

Una terza riflessione generale, legata alla precedente, è relativa alla salute dell'associazionismo delle malattie rare. Anche in questo rapporto si evidenzia l'aumento del numero di associazioni, la cui gestazione è quanto mai varia. La lettura di questo dato ci dice che la presunta salute dell'associazionismo è un poco fuorviante. È evidente che l'associarsi è ancora considerato un atto, tutelato dalla Costituzione, molto profondamente sentito dalle persone. Ma il numero sempre maggiore di associazioni che nascono, si trasformano e si sciolgono è a ben vedere dato più da una crisi di efficacia e di rappresentatività, piuttosto che dalla necessità di moltiplicarsi. Sottolineo che sono le associazioni ad avere la maggior responsabilità nel far crescere quei pazienti capaci, che potranno andare a rinforzare le schiere di pazienti esperti.

D'altra parte l'associazionismo rappresenta un'enorme risorsa ed opportunità per il Paese, ancora poco riconosciuto nei suoi enormi meriti. In questa condizione spesso di precarietà e sfruttamento sussidiario c'è una grande attesa per quanto potrà venire dalla riforma del Terzo settore, giunta dopo oltre un anno all'approvazione della legge delega. Ora toccherà





al Governo riuscire a formulare una proposta di legge che recepisca tutte le raccomandazioni contenute nella delega. Finalmente ci sarà una profonda innovazione strutturale nell'associazionismo, anche se più di una perplessità suscitano il previsto organo di accreditamento e controllo, ma soprattutto il nuovo ente che avrà il compito di finanziare l'attività e progettualità delle associazioni.

La lettura di questo rapporto ci aiuta anche a indicare alcune misure prioritarie da perseguire, che possono essere ordinate nelle tre dimensioni con le quali è articolato il rapporto, così riassumibili:

### **Responsabilità sociale**

- promuovere e sviluppare processi di engagement ed empowerment del paziente e dei familiari, affinché diventino sempre più consapevoli dei percorsi di assistenza e cura, nonché dei principi e dei diritti esigibili che caratterizzano il SSN;
- favorire e regolare l'istituzionalizzazione della partecipazione del paziente, sia nel senso di inclusione nei gruppi decisionali o di consultazione sia nel senso di processo di monitoraggio e valutazione;
- istituire una Commissione nazionale per le malattie rare, quale cabina di regia e di compensazione tra Governo, Regioni e Province autonome, con la presenza dei pazienti insieme ai rappresentanti di tutti i portatori di interesse. La commissione può essere incardinata come nuova sezione del Comitato Tecnico-sanitario del Ministero della Salute;
- incentivare e promuovere una più corretta e ampia divulgazione delle malattie rare presso il grande pubblico. Incentivare e innovare la formazione degli operatori sanitari sulle malattie rare e sulla complessità dell'assistenza;
- accogliere definitivamente, anche in Italia, nel quadro del settore "patologie rare" i tumori rari: aspetto meritevole della stessa tutela e delle stesse garanzie di assistenza indicate per gli altri malati rari.

Urgente, in tal senso, approvare le proposte di legge sulla ricerca, assistenza e registri per i tumori rari presentate in Parlamento, derivate dall'esperienza acquisita sull'approccio italiano ed europeo per le malattie rare.

### **Ricerca**

- promuovere una intesa condivisa e strategica comune nazionale sulla ricerca, che sviluppi un si-

stema di azioni e iniziative di ricerca coordinate centralmente e in rete con gli altri sistemi di ricerca europei e internazionali, in linea con la riforma europea sui trials;

- prevedere una pianificazione di ricerca condivisa che persegua delle priorità di ricerca identificate con la partecipazione dei pazienti;
- stabilizzare e regolare la partecipazione e il ruolo del paziente nei vari snodi del sistema di ricerca: disegno dello studio, sponsorizzazione, valutazione ex ante e approvazione etica, esecuzione, valutazione ex post dei risultati e delle prospettive;
- promuovere nuove misure e modalità di finanziamento per la ricerca.

### **Assistenza**

- garantire su tutto il territorio una equa e uniforme capacità di diagnosi, terapia e assistenza del malato raro, in una dimensione più globale e sociale, anche potenziando i centri della rete nazionale per le malattie rare, in funzione della partecipazione alla più vasta rete di riferimento europea (ERN);
- promuovere una maggiore attenzione alla prevenzione a cominciare dalla fase prenatale e neonatale con gli screening allargati;
- promuovere l'integrazione dei compiti assistenziali dei centri di riferimento della rete con gli aspetti sociali e di valutazione bio-psico-sociale utile per l'inserimento lavorativo e l'inclusione sociale del malato raro;
- implementare in modo uniforme le potenzialità assistenziali del fascicolo sanitario e delle varie forme di telemedicina e consulenza clinica a distanza;
- riordinare ed aggiornare le norme e i regolamenti per l'accesso ai farmaci per i pazienti con malattia rara;
- prevedere nuove misure di supporto anche economico per i familiari o i caregiver responsabili dell'assistenza di un malato raro.

L'augurio è che questa seconda edizione del rapporto MonitoRare possa suscitare una riflessione collettiva e un dibattito sempre più ampio, divenendo un punto di riferimento per le associazioni, ma anche per tutti i portatori di interesse.

## bibliografia

- AIFA** - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, "*L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2015*" Roma, 2016
- AIFA** - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, "*L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2014*" Roma, 2015
- AIFA** - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, "*L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2013*" Roma, 2014
- AIFA** - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, "*L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2012*" Roma, 2013
- AIFA**, "*La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 14 °Rapporto Nazionale - 2015*"
- AIFA**, "*La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 13 °Rapporto Nazionale - 2014*"
- AIFA**, "*La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 12 °Rapporto Nazionale - 2013*"
- AIOF Lazio**, "*La sanità in Italia e nel Lazio nella grande crisi finanziaria*", in collaborazione con il prof. Marcello Degni (Aprile 2016)
- Aymé S, Bellet B., Rath A.**, "*Rare diseases in ICD11: making rare diseases visible in health information systems through appropriate coding*", Orphanet Journal of Rare Diseases 2015,
- Aymé S., Rodwell C., eds.**, "*2013 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe*", July 2013;
- Aymé S., Rodwell C., eds.**, "*2012 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases*", July 2012.
- Camera dei Deputati, Commissione XII affari sociali**, Resoconti stenografici delle sedute dell'indagine conoscitiva sulle malattie rare, 2015
- Camera dei Deputati, Commissione XII affari sociali**, Documento conclusivo dell'indagine conoscitiva sulle malattie rare, 2015
- Centro di Coordinamento Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri** Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, Registro Lombardo Malattie Rare (ReLMaR), Rapporto al 30 giugno 2015
- Centro di Coordinamento Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri** Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, Registro Lombardo Malattie Rare (ReLMaR), Rapporto al 31 dicembre 2014
- 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 Salute**, Tavolo Tecnico Malattie Rare, Coordinamento delle Regioni, "*Stato dell'Assistenza alle persone con malattia rara in Italia: il contributo delle Regioni*", CLEUP, 2015
- Commission Staff Working Document Inventory of Union and Member State** incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products - state of play 2015



- CREA Sanità**, “Laboratorio Malattie Rare: epidemiologia e utilizzazione dei servizi sanitari nel contesto delle malattie rare”, 2015
- Éupolis Lombardia- Istituto superiore per la ricerca, la statistica e la formazione** “Malattie rare: rilevazione dei bisogni assistenziali e definizione di misure a sostegno”, 2013
- EURORDIS**, “European Network of Rare Diseases Help Lines -Caller Profile Analysis 2011”
- EURORDIS**, “European Network of Rare Diseases Help Lines -Caller Profile Analysis 2012”
- 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
- Giardino D., Mingarelli R., Lauretti T., Amoroso A., Larizza L., Dallapiccola B.**, Survey of medical genetic services in Italy: year 2011, BMC Health Services Research, 2016
- Houyez F., Sanchez de Vega R., Brignol T.N., Mazzucato M., Polizzi A.**, “A European network of email and telephone help lines providing information and support on rare diseases: results from a 1-month activity survey”, Interact J Med Res. 2014;3(2)
- Mazzucato M., Houyez F., Facchin P.**, “The importance of helplines in National Plans”, Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9(Suppl 1):O12
- Mazzucato M., Visonà Dalla Pozza L., Manea S., Minichiello C. e Facchin P.**, “A population-based registry as a source of health indicators for rare diseases: the ten-year experience of the Veneto Region’s rare diseases registry”, Orphanet Journal of Rare Diseases, 19 marzo 2014
- Ministero della Salute** - Direzione Generale Ricerca Sanitarie e Innovazione in Sanità, “Ricerca Corrente 2014 - I dati”, Roma 19 novembre 2014
- 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
- Programmazione triennale degli IRCCS 2014-2016** – Linee di ricerca
- Regione Emilia-Romagna**, Il Registro regionale per le malattie rare dell’Emilia-Romagna - Analisi dei dati di attività 2007-2014 e confronto con altri flussi informativi - Sesta Edizione
- Regione Emilia-Romagna**, Il Registro regionale per le malattie rare dell’Emilia-Romagna - Analisi dei dati di attività 2007-2014 e confronto con altri flussi informativi - Settima Edizione
- Relazione al Parlamento Europeo sull’esecuzione della comunicazione della Commissione** “Le malattie rare: una sfida per l’Europa” e della raccomandazione del Consiglio dell’8 giugno 2009 su un’azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02), Bruxelles, 2014
- Rodwell C., Aymé S., eds.**, “2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe”, July 2014;
- SIMMESN**, Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia, 2015
- SIMMESN**, Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia, 2014
- SIMMESN**, Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia, 2013
- Taruscio D (Ed.)**, “Il Registro Nazionale e i Registri Regionali/interregionali delle malattie rare. Rapporto 2001-2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011 (Rapporti ISTISAN 15/16).

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

**UNIAMO F.I.M.R. onlus**, *“Ma quanto mi costi? - Verso il Piano Nazionale per le Malattie Rare: proposte e indirizzi su come ridurre le 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**, *“Rapporto conclusivo della Conferenza Nazionale Europlan 2010-2012”*, 2011



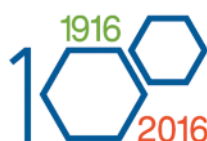
## elenco degli acronimi e delle sigle utilizzati

<b>Agenas</b>	Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali	<b>FIMR</b>	Federazione Italiana Malattie Rare
<b>AIC</b>	Autorizzazione all'immissione in commercio	<b>HPA</b>	Iperfenilalaninemia
<b>AIFA</b>	Agenzia Italiana del Farmaco	<b>IC</b>	Ipotiroidismo congenito
<b>AO</b>	Azienda Ospedaliera	<b>INPS</b>	Istituto Nazionale Previdenza Sociale
<b>ASL</b>	Azienda Sanitaria Locale	<b>ISS</b>	Istituto Superiore di Sanità
<b>CARD</b>	Confederazione Associazioni Regionali di Distretto	<b>IRCCS</b>	Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
<b>CCM</b>	Centro nazionale per il Controllo delle Malattie	<b>LEA</b>	Livelli Essenziali di Assistenza
<b>CdC</b>	Centro di competenza	<b>MEF</b>	Ministero dell'Economia e delle Finanza
<b>CEGRD</b>	Commission Expert Group on Rare Diseases	<b>MMG</b>	Medico di Medicina Generale
<b>CHMP</b>	Committee for Medicinal Products for Human use	<b>MOCA</b>	Mechanism of Coordinated Access to Orphan Drugs
<b>CoE</b>	Center of expertise	<b>MR</b>	Malattie Rare/Malati Rari
<b>COMP</b>	Committee for Orphan Medicinal Products	<b>NORD</b>	National Organization for Rare Disorders
<b>CRISP</b>	Centro di Ricerca Interuniversitario per i Servizi di Pubblica Utilità	<b>OMP</b>	Orphan Medicinal Product
<b>CSR</b>	Conferenza Stato –Regioni e Province Autonome	<b>OMS</b>	Organizzazione Mondiale della Sanità
<b>CSS</b>	Consiglio Superiore di Sanità	<b>PDTA</b>	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
<b>CU</b>	Conferenza Unificata Stato–Regioni e Province Autonome, Enti Locali	<b>PLS</b>	Pediatra di Libera Scelta
<b>DDD</b>	Defined Daily Dose	<b>PNMR</b>	Piano Nazionale Malattie Rare
<b>DM</b>	Decreto Ministeriale	<b>PSN</b>	Piano Sanitario Nazionale
<b>DPCM</b>	Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri	<b>ReLMaR</b>	Registro Lombardo Malattie Rare
<b>ECM</b>	Educazione Continua in Medicina	<b>RGS</b>	Ragioneria Generale dello Stato
<b>EMA</b>	European Medicines Agency	<b>RNMR</b>	Registro Nazionale Malattie Rare
<b>ERN</b>	European Reference Network	<b>RRMR</b>	Registro Regionale Malattie Rare
<b>ePAG</b>	European Patient Advocacy Group	<b>SDO</b>	Schede di Dimissione Ospedaliera
<b>EUCERD</b>	European Union Committee of Experts on Rare Diseases	<b>SIGU</b>	Società Italiana di Genetica Umana
<b>EUROPLAN</b>	European Project for Rare Disease Plans Development	<b>SIMG</b>	Società Italiana di Medicina Generale
<b>EURORDIS</b>	European Rare Diseases Organisation	<b>SIMMESN</b>	Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale
<b>EXP</b>	Screening esteso alle malattie metaboliche ereditaria	<b>SIP</b>	Società Italiana di Pediatria
<b>FAD</b>	Formazione a distanza	<b>SIMGePeD</b>	Società Italiana Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità
<b>FC</b>	Fibrosi Cistica	<b>SNE</b>	Screening Neonatale Esteso
<b>FIMMG</b>	Federazione Italiana Medici di Medicina Generale	<b>SSN</b>	Servizio Sanitario Nazionale
<b>FIMP</b>	Federazione Italiana Medici di Medicina Pediatri	<b>SSR</b>	Servizio Sanitario Regionale
		<b>TNGB</b>	Telethon Network of Genetic Biobanks
		<b>TVMR</b>	Telefono Verde Malattie Rare
		<b>UE</b>	Unione Europea
		<b>UO</b>	Unità operativa

## ringraziamenti

Si ringraziano per la gentile e preziosa collaborazione nella messa a disposizione di dati e informazioni utili alla realizzazione del rapporto:

- AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco
- Assobiotec
- Centro Nazionale Malattie Rare – Istituto Superiore di Sanità
- EURORDIS
- Fondazione Telethon
- Ministero della Salute - Direzione Generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
- Orphanet Italia
- Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale
- Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare
- Centri di Coordinamento Regionale/Interregionali Malattie Rare
- Telethon Network of Genetic Biobanks



FEDERCHIMICA  
ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie

A poco più di 30 anni dall'emanazione negli Stati Uniti dell'Orphan Drug Act sono stati raggiunti straordinari risultati nello sviluppo e nella messa a disposizione di farmaci per il trattamento delle Malattie Rare. La Food and Drug Administration, l'ente regolatorio americano dei prodotti alimentari e farmaceutici, ha infatti approvato più di 500 prodotti orfani, di cui circa 300 nella sola ultima decade. Nell'Unione Europea, dove il tema degli orphan drug è stato affrontato con il Regolamento CE n. 141/2000, sono invece 128 i prodotti autorizzati dal 2001.

Se analizziamo i dati degli ultimi 5 anni (periodo 2012- 2015) sono 87 i nuovi farmaci resi disponibili dall'EMA, di cui 66 in Italia.

Un panorama di forte fermento, nel quale l'industria bio farmaceutica italiana è in prima fila per varie ragioni: a titolo esemplificativo, sono 7 le biotech nazionali che hanno ottenuto una designazione di farmaco orfano e nasce da una straordinaria storia di ricerca italiana la prima terapia genica ex vivo basata su cellule staminali destinata al trattamento dei pazienti affetti dalla rara malattia di ADA-SCID. Inoltre, i recenti dati di attività del Comitato per i Medicinali Orfani (COMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) dimostrano che la rappresentanza italiana è leader in Europa nella gestione del più alto numero di valutazioni di domande di designazione di farmaco orfano.

Numeri e fatti che confermano l'impegno dell'industria biotech, compresa quella italiana, a fornire un proprio contributo nella battaglia contro le malattie rare: nella ricerca e nello sviluppo di nuove soluzioni terapeutiche per patologie ancora prive di una risposta clinica adeguata, così come nella diffusione delle conoscenze medico-scientifiche in un settore decisamente troppo trascurato fino a tempi recenti.

E con in mente il valore strategico e imprescindibile della collaborazione fra tutti gli attori che fanno parte della grande comunità dei malati rari (mondo scientifico e accademico, operatori sanitari, pazienti, care giver e industria) Assobiotec, che rappresenta ben 22 aziende farmaceutiche attive nello studio e nella commercializzazione di farmaci orfani indicati per una condizione clinica rara, ha voluto confermare, per il secondo anno, il proprio supporto ad UNIAMO nel progetto MonitoRare, convinta di quanto uno strumento di questo tipo possa rappresentare un punto di riferimento dettagliato e aggiornato per tutti gli stakeholder del settore.

*Assobiotec è l'Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie che fa parte di Federchimica. Nata nel 1986 rappresenta oggi oltre 140 imprese e parchi tecnologici e scientifici che operano in Italia nei diversi settori di applicazione delle biotecnologie. Promuove, sostiene e tutela lo sviluppo delle biotecnologie in tutte le aree di applicazione: salute umana e animale (red biotech), agricoltura e alimentazione (green biotech), ambiente, processi industriali, biomateriali, bioenergie e restauro (white biotech). E' membro fondatore di EuropaBio, associazione europea delle imprese del biotech e aderisce ai tre cluster tecnologici nazionali: Alisei (Life Sciences), C.L.A.N. (Agrofood), SPRING (Chimica Verde)*

