

UNIAMO

FEDERAZIONE ITALIANA
MALATTIE RARE
ONLUS

Rare Diseases Italy



MonitoRare

Quarto rapporto sulla condizione
della persona con
Malattia Rara in Italia

anno
2018

sommario

Prefazione	3
Introduzione	4
Executive summary	6
A. Le malattie rare: una sfida di sistema	10
1. Il nodo delle risorse a sostegno delle persone con malattia rara: dal finanziamento del sistema sanitario nazionale ai fondi sociali e socio-sanitari	10
2. Il settore delle malattie rare in Italia nel quadro europeo	15
2.1 Il quadro europeo	15
2.2 Il contesto italiano	22
3. Le persone con malattia rara in Italia	29
3.1 I Registri Regionali delle Malattie Rare	29
3.2 Le persone con malattia rara in Italia: numeri e caratteristiche	35
3.2.1 Le persone con malattia rara in Italia: un tentativo di stima	35
3.2.2 Le persone con malattia rara in Italia: alcune caratteristiche	39
4. La metodologia di lavoro del quarto rapporto	42
B. La situazione italiana nel contesto europeo	46
C. Il panorama italiano	52
1. Responsabilità Sociale	52
1.1 Associazioni	54
1.2 Informazione	61
1.3 Formazione	69
2 Ricerca	73
2.1 Ricerca e sperimentazioni cliniche	75
2.1.1 In attesa della piena operatività del Regolamento Europeo 536/2014	75
2.2 Biobanche di ricerca	91
2.3 Registri di ricerca, Registri di pazienti	97
3 Assistenza	102
3.1 Rete per le malattie rare e centri di competenza	104
3.2 Prevenzione: screening e laboratori di genetica	112
3.3 Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	123
3.4 Farmaci	128
3.5 Servizi socio-sanitari, sociali e del lavoro	138
D. Lo stato di implementazione delle azioni previste dal Piano Nazionale 2013-2016	146
1. Il livello nazionale	146
2. Il livello regionale	150
E. Conclusioni	164
Bibliografia	167
Elenco degli acronimi e delle sigle utilizzati	169
Ringraziamenti	170
Associazioni affiliate ad Uniamo	171



prefazione

Terkel Andersen

presidente Eurordis, Rare Diseases Europe

Colgo l'occasione di questa IV edizione di *MonitoRare*, importante rapporto sulla condizione della Persona con Malattia Rara (PcMR) in Italia ed esempio unico in Europa, per celebrare due italiani che si sono distinti per la loro attività a favore delle Malattie Rare.

Ogni anno dal 2012 EURORDIS - Rare Diseases Europe ha premiato le persone e le organizzazioni che si sono impegnate con sforzi eccezionali nella comunità delle MR. Quest'anno è stato introdotto un premio speciale dedicato ai giovani. È stato un grande momento quello in cui Sammy Basso, un giovane uomo italiano con la progeria Hutchison-Gilford, ha ricevuto il premio. Sammy è il più vecchio di circa 100 persone che vivono con la progeria. Nonostante la sua grave malattia, Sammy ha viaggiato in tutto il mondo per sensibilizzare l'opinione pubblica sulla progeria, ha creato l'Associazione Italiana Progeria quando aveva solo 9 anni ed è impegnato anche nel networking scientifico intorno alla malattia.

Ma non è solo per questo che è stato premiato: Sammy è anche un esempio del contributo dato dai pazienti, resi esperti dalla loro esperienza quotidiana, per trovare soluzioni e migliorare la vita delle PcMR. Ecco perché EURORDIS rivendica con forza l'inclusione dei pazienti in maniera strutturale a tutti i livelli – compreso il coordinamento nazionale e regionali - per contribuire e assicurare che le iniziative vengano concretamente prese e che soprattutto siano conformi ai reali bisogni delle PcMR e delle loro famiglie. Ed è per lo stesso motivo che le organizzazioni di PcMR dovrebbero essere coinvolte anche nella designazione dei Centri di competenza e nelle procedure di valutazione.

Un altro premio, l'EURORDIS Policy 2018, è stato consegnato all'On Elena Gentile, eurodeputata e pediatra dell'Ospedale di Cerignola, per il suo forte impegno nei confronti dei suoi pazienti, il sostegno incessante alla collaborazione europea nel mobilitare la conoscenza e le risorse per aiutare a salvare vite e non lasciare indietro nessuno nella comunità delle MR e, non ultimo, per l'importante collaborazione offerta alle iniziative realizzate presso il Parlamento Europeo in occasione della Giornata delle MR 2018.

La collaborazione europea rimane una "conditio sine qua non" per il progresso nel campo delle MR. L'anno scorso questa collaborazione è stata istituzionalizzata attraverso le nuove 24 ERN in cui i centri e le competenze italiane sono fortemente rappresentati ma che, come per tutti i Paesi, necessitano di un impegno per essere debitamente riconosciuti e inseriti nel Sistema Sanitario Nazionale affinché i loro servizi vengano erogati al meglio. Così come è auspicabile il riconoscimento anche a livello nazionale del ruolo e il coinvolgimento dei Rappresentanti italiani degli ePAGs eletti con un processo democratico supportato da EURORDIS, affinché nella Governance delle Reti ma anche nei loro comitati, l'esperienza e le necessità della PcMR vengano inclusi.

L'HTA è un'altra materia che trarrebbe vantaggio dalla collaborazione europea nella fase di raccolta di dati e informazioni in un unico rapporto propedeutico alla decisione esclusivamente nazionale in materia di rimborso, così come proposto dalla Commissione Europea, e supportato da EURORDIS per il beneficio di ogni PcMR.

Voglio infine complimentarmi per i molti progressi raggiunti nel corso di questo anno come l'attuazione della legge sullo screening neonatale allargato che porta l'Italia al primo posto in Europa per numero di malattie sottoposte a screening. L'incremento dei dati provenienti dai Registri Regionali per poi confluire nel Registro Nazionale è estremamente incoraggiante e rende possibile auspicare il raggiungimento del reale numero di PcMR, dato essenziale, in pochi anni.

I miei complimenti, come ogni anno, a UNIAMO F.I.M.R. e a tutti coloro che hanno contribuito alla realizzazione di questo Rapporto che viene letto con attenzione anche in Europa.

introduzione

Tommasina Iorno

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

La figura chiave del “malato esperto” diventa un contributo per esplorare la rivoluzione epistemologica ed il riconoscimento etico-partecipativo che richiama.

Il fenomeno di cronicizzazione ci costringe a pensare ed a ripensare le relazioni tra la medicina, la scienza e la società, ed a confermare una competenza partecipativa, determinante nel confronto con le “profonde incertezze e con la pluralità di prospettive legittime” che caratterizzano la pratica clinica come sistema complesso.

In tutto questo, la promozione del “paziente esperto” si considera chiave nella stessa modulazione dei trattamenti del singolo individuo affetto da una malattia a lungo termine. Questa responsabilizzazione e/o consapevolezza è una conoscenza critica e “potenziata” della propria condizione, nonché il concreto riconoscimento, da parte degli operatori, della persona con malattia rara come imprescindibile interlocutore. Ogni persona è insostituibile nell’esperienza e nella conoscenza della propria malattia. Nella fase propedeutica all’*Expert Patient Programme* molti medici si ritrovano a ripetere: “il mio paziente conosce la sua malattia meglio di me”. Quindi la persona con malattia rara assume un ruolo dinamico e sinergico con gli operatori sanitari nel calibrare su di sé le cure, nel gestire la propria condizione ed il proprio trattamento medico in *partnership* nel tempo.

La persona con malattia rara dovrebbe essere messa in condizione di comunicare efficacemente con gli operatori sanitari, rendendosi in tal modo disponibile a condividere con loro responsabilità e trattamento. Soltanto in questo modo potrà dirsi che la sua conoscenza e la sua esperienza saranno state incluse come risorse e saranno diventate strumento di verifica dei processi. A questo punto la persona con malattia rara sarà tutt’altro che un recipiente di cura, ma piuttosto un attore chiave, che mette a disposizione il proprio insostituibile bagaglio di conoscenze per procedere con successo, insieme appunto agli operatori sanitari, nella cura, nell’assistenza e nella ricerca.

Non a caso l’inciso “Ricerca & Innovazione Responsabili” deve essere inteso nel senso che “la persona con malattia rara consapevolmente entra in gioco ed è protagonista”.

La vera rivoluzione culturale sta nell’abbattere le barriere linguistiche: non più pazienti da “arruolare” ma persone da “coinvolgere”.

Il Regolamento (EU) n. 536/2014 del 16 aprile sulla sperimentazione clinica per uso umano, al Considerandum 18, raccomanda che *“in sede di determinazione dell’organismo o degli organismi appropriati, gli Stati Membri dovrebbero assicurare la partecipazione di persone non addette ai lavori, in particolare di pazienti o di organizzazioni di pazienti”*.

La Legge 11 gennaio 2018, N. 3 “Delega al Governo in materia di sperimentazioni clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute”, all’art. 1 – comma g) ribadisce: *“definizioni delle procedure di valutazione e di autorizzazione di una sperimentazione clinica, garantendo il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti, soprattutto nel caso delle malattie rare,…”*

Con grande senso di responsabilità, nell’interesse della collettività “trasversalmente” intesa, le associazioni devono pertanto comprendere come muoversi al meglio tanto allorché ci sia da confrontarsi con il mondo della ricerca quanto allorché occorra muoversi sul terreno e nelle dimensioni assistenziale e sociali.

Un grande plauso va agli *European Patient Advocacy Groups (e-PAGs)* per il prezioso contributo fornito nelle Reti Europee di Riferimento (ERN) dove, insieme ai clinici e altri professionisti, si trovano ad affrontare le sfide “cross border” delle malattie rare in un’ottica di lavoro comune e condiviso da quale certamente l’intera comunità trarrà beneficio.



Per questo loro ruolo ineludibile, le persone con malattia rara e i loro rappresentanti hanno l'onere e l'onore di contribuire anche alle buone azioni di sistema, raccogliendo informazioni e mettendole a disposizione della comunità tutta, proponendosi come interlocutori esperti per contribuire alla riorganizzazione dei sistemi. "Monitorare", giunto ormai alla IV edizione, vuole essere un esempio di buona pratica. Pertanto desidero ringraziare con viva riconoscenza tutti coloro che si adoperano per la realizzazione del rapporto. L'auspicio migliore che mi sento di formulare in tale occasione è che, nel minor tempo possibile, si giunga all'istituzione del 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, l'Agenas e le Associazioni delle persone con malattia rara,) già previsto nel PNMR 2013-2016, nonché ad una nuova edizione del Piano.

executive summary

Sono anche quest'anno numerosi gli spunti di riflessione che emergono dalla lettura del rapporto "MonitoRare" e che ben si prestano a successivi approfondimenti. In queste prime pagine ci cimentiamo con l'arduo compito di provare a fare efficacemente sintesi della fotografia di questa quarta edizione del rapporto: ci proviamo con l'unico intento di offrire alla riflessione alcuni elementi che, più di altri, assumono un ruolo strategico per il futuro dell'assistenza alle persone con malattia rara (PcMR) e alle loro famiglie a livello internazionale, nazionale e locale.

In premessa va ovviamente ricordato come l'anno 2017 sia stato caratterizzato dall'aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza e, conseguentemente, dal processo di adeguamento, da parte di Regioni/PPAA, **al nuovo elenco delle malattie rare di cui all'art. 52 e all'Allegato 7 del DPCM "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502", delle reti regionali per le malattie rare** con l'individuazione dei relativi presidi e dei registri regionali delle malattie rare (RRMR). Tutte le Regioni/PPAA hanno adempiuto al compito anche se alcune successivamente al termine dei 180 giorni dall'entrata in vigore del decreto, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 18 marzo 2017.

Un altro importante fronte di attività di Regioni/PPAA nell'ultimo anno è stato rappresentato dall'**avvio dell'implementazione dello screening neonatale esteso** delle malattie metaboliche ereditarie come disciplinato dal Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016 "*Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie*" che sta avvenendo con velocità differenziate nei territori.

Un terzo, importante, fronte che ha visto attivamente impegnate le Regioni nel più generale ambito di intervento rivolto alle persone con disabilità, è stato rappresentato dalla **definizione dei programmi di intervento del Fondo per l'assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare** (di cui alla L. n. 112/2016): ad oggi, gli interventi resi possibili dalle risorse stanziare (90 milioni di euro per il 2016 e 38 milioni di euro per il 2017) sono di fatto partiti solo in 4 Regioni.

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

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

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

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

- **l'accessibilità del farmaco**
 - ▶ **il numero di farmaci orfani complessivamente disponibili in Italia a fine 2017 è pari a 94*. Le nuove autorizzazioni da parte di AIFA nel corso dell'ultimo anno sono state 14, in linea con il dato medio del triennio 2014-2016 (pari a 15);**

* Fonte: lista AIFA (che contiene non solo i farmaci orfani ma anche i cosiddetti "orphan-like" e quelli per il trattamento di malattie rare presenti nel registro Orphanet).



- ▶ i consumi di farmaci orfani, dal 2013 al 2017, sono aumentati del **69,3%** in termini assoluti e del **66,6%** in termini relativi sul totale dei consumi di farmaci;
 - ▶ la spesa per i farmaci orfani è salita dai **917 milioni di € del 2013 ai 1.599 milioni di € del 2016 (+74,4%)**: nello stesso periodo di tempo l'incidenza della spesa per i farmaci orfani sul totale della spesa farmaceutica è salita dal **4,7% al 7,2% (+54%)**;
 - ▶ il numero di farmaci per le malattie rare compresi nell'elenco della Legge n. 648/1996 è cresciuto dai **13 del 2012 ai 28 del 2017**;
 - ▶ ben **82 le persone malattia rara (a fronte di 126 richieste (65,1%))** che hanno usufruito del fondo AIFA (di cui alla Legge 326/2003, Art. 48), per un importo complessivo di spesa superiore ai **14 milioni di euro (7,4 mln € nel 2016, 1,1 mn € nel 2015)**;
- **la qualità e la copertura dei sistemi di sorveglianza**
 - ▶ **aumenta la copertura dei registri regionali delle malattie rare**: la prevalenza stimata sulla popolazione delle persone inserite nei RRMR sale a **0,53%** dallo **0,30%** di MonitoRare 2015. Sulla base dei dati dei RRMR il numero complessivo di **persone con malattia rara** nel nostro paese potrebbe arrivare a superare le **770.000** unità con una prevalenza stimata dell'**1,27%** sulla popolazione (si tratta di una probabile sottostima per la copertura non ancora completa della popolazione da parte di alcuni RRMR);
 - ▶ solo **1 persona con malattia su 5 ha meno di 18 anni**; maggior prevalenza, seppur leggera, delle donne sugli uomini (**52% vs. 48%**)
- **la ricerca**
 - ▶ **aumenta lievemente il peso degli studi clinici autorizzati sulle malattie rare sul totale delle sperimentazioni cliniche**: dal **20,0%** del **2013 al 25,5%** del **2017**, ancorché in un quadro di diminuzione complessiva del numero di studi nell'ultimo anno (**144 nel 2017 a fronte dei 164 del 2016**);
 - ▶ cresce il peso dei **principi attivi di natura biologica/bio-tecnologica** che **rappresentano il 37,5% del totale delle sperimentazioni cliniche sulle malattie rare**, mentre i principi attivi di natura chimica si assestano al **51,4%**;
 - ▶ rimane elevata la presenza dei **gruppi di ricerca italiani nei progetti relativi alle malattie rare inseriti nella piattaforma Orphanet**: **19,9% nel 2017**, in leggera flessione rispetto al 2016 ma superiore al **18,3% del 2014**;
 - ▶ **268 progetti di ricerca corrente sulle malattie rare condotti dagli IRCSS nel 2017 (8,4% del totale, in calo rispetto all'anno precedente) per un valore di oltre 11,5 milioni di euro (9,1% del totale)**;
 - ▶ **7,6 milioni di euro (18,2% del totale)** le risorse della **ricerca sanitaria finalizzata** investite su progetti per le malattie rare (in decisa crescita rispetto all'anno precedente);
- **i laboratori clinici**
 - ▶ **costante crescita in questi ultimi cinque anni del numero di malattie testate nei laboratori clinici** considerati nel database di Orphanet **che aumentano di oltre il 35%** (da **1.107 a 1.503**);
- **la qualità dei centri di competenza**
 - ▶ **l'Italia è al primo posto per numero di health care providers (HCPs) membri delle European Reference Networks (ERNs)**: **189 sui 942 totali (20,1%)** e gli HCPs italiani sono presenti in tutte le ERNs eccetto una (solo Francia, Olanda e Belgio sono presenti in tutte e 24 le ERNs). Mediamente vi sono **6 HCPs italiani per ciascuna ERN**;

- **l'attiva partecipazione dei pazienti**

- ▶ **i rappresentanti dei pazienti italiani coinvolti nei 24 *European patient advocacy groups* (ePAGs) formalmente costituiti sono 36 su 218 (16,5%; erano 25 nel 2017); sono 15 su 24 (62,6%) gli ePAGs in cui è presente almeno un rappresentante italiano;**
- ▶ **3 rappresentanti delle persone con malattia rara sono componenti del “Centro di coordinamento sugli screening neonatali” previsto dall’art. 3 della Legge n. 167 del 19 agosto 2016 “Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie”;**
- ▶ **un rappresentante delle persone con malattia rara è stato individuato come componente del centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali previsto dalla Legge 11 gennaio 2018, n. 3 “Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute”;**

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

- **le disomogeneità territoriali nell'accesso ai servizi sanitari, socio-sanitari e sociali** di cui possono essere l'esemplificazione:
 - ▶ le diseguità nella distribuzione geografica degli ospedali italiani che partecipano alle ERNs: il 66,7% (n=44) degli ospedali che partecipano ad almeno una ERN si trova nelle regioni settentrionali, il 19,7% (n=13) al centro e appena il 13,6% (n=9) nel mezzogiorno, ...);
 - ▶ il diverso grado di regolamentazione della somministrazione di terapie farmacologiche e non in ambito scolastico oggetto di specifica disciplina in 11 Regioni/PPAA;
 - ▶ la carenza di programmi di sollievo presso strutture di degenza competenti non ospedaliere per le persone con malattia rara previsti o in fieri solo in 9 Regioni/PPAA;
- **la mancata adozione dei necessari strumenti amministrativi per riconoscere e garantire l'adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza da parte dei presidi/centri di competenza;**
- **la mancata adozione di soluzioni gestionali ed amministrative tendenti a valutare la fattibilità di modalità di remunerazione che considerino la complessità della gestione assistenziale della persona con malattia rara nel setting ospedaliero e territoriale;**
- **il mancato coinvolgimento dei rappresentanti associativi delle persone con malattia rara nell'Organismo di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo delle ERNs (DM 27/07/2015 di cui all'Art. 13 comma 2 del D. Lgs. 4/3/2014 n. 38).**

a.

Le malattie rare:
una sfida di sistema

a. Le malattie rare: una sfida di sistema

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

Romano Astolfo

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

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

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

non soddisfatto dalle fonti descritte nei punti precedenti, tranne la Regione siciliana, per la quale l'aliquota di compartecipazione è fissata dal 2009 nella misura del 49,11% del suo fabbisogno sanitario (Legge n. 296/2006 art. 1, comma 830);

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

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

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



contenuti: si è saliti, infatti, a 104,2 miliardi nel 2009, a 105,6 nel 2010, a 106,9 nel 2011, a 108,0 nel 2012, fino ad arrivare ai 111 del 2016. Il trend crescente, con la sola eccezione dell'anno 2013, maschera solo parzialmente le difficoltà di copertura del crescente fabbisogno e l'acceso confronto che ha caratterizzato in questi ultimi anni il rapporto fra il livello centrale e le regioni, fortemente condizionati, il primo da esigenze di finanza pubblica e vincoli europei e le seconde dalla necessità di assicurare le prestazioni ai cittadini senza introdurre ulteriori oneri a loro carico. Gli importi finali del finanziamento annuale precedentemente indicati, soprattutto per il periodo più recente - 2010/2016 - sono il risultato dello stanziamento iniziale al netto di tutte le manovre intervenute successivamente, generalmente in termini di riduzione, come riportato più diffusamente nella seconda edizione di *MonitoRare*.

In questa difficile situazione relazionale si è innestato il percorso di approvazione del Patto per la salute 2014-2016 il cui processo "dialogico" è ben rappresentato dall'evoluzione che ne ha contraddistinto la definizione della dotazione di risorse. Inizialmente le somme indicate erano 109 miliardi per il 2014, 112 per il 2015 e 115 per il 2016, compatibilmente con le esigenze di finanza pubblica. L'intesa del luglio 2015, molto sofferta, le ha rideterminate riportandole, per l'anno 2015, a 109 miliardi e, per il 2016, a 113 miliardi. Ma anche questo livello non ha retto alle necessità dei conti pubblici ed è stato rideterminato in 111 miliardi (di cui 800 milioni connessi alla rideterminazione dei LEA). Per questo si è sviluppata un'accesa polemica tra il governo (che ha sostenuto l'incremento di 1 miliardo tra le risorse per il 2015 e quelle per il 2016) e le regioni (che lamentavano la riduzione rispetto agli stanziamenti programmatici del Patto). Pertanto, per il 2015, in base all'intesa del 23 dicembre 2015, il livello di finanziamento del SSN è stato complessivamente pari a 109,7 miliardi: tale cifra, partendo dal fabbisogno individuato dalla legge di stabilità per il 2015 pari a 112,062 miliardi di euro, ha tenuto conto sia della riduzione di 2,352 miliardi di euro disposta a regime per la spesa sanitaria corrente, sia dell'incremento di 5 milioni di euro per il finanziamento aggiuntivo dello screening neonatale a decor-



rere dal 2015, misure entrambe disposte dalla medesima legge di stabilità per il 2015. Non si può quindi non evidenziare come in questo continuo sforbiciare al ribasso le cifre, uno dei pochi segnali in senso opposto sia venuto proprio dal mondo delle malattie rare con la previsione dell'introduzione dello screening neonatale per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie per la cui terapia, farmacologica o dietetica, esistano evidenze scientifiche di efficacia terapeutica o per le quali vi siano evidenze scientifiche che una diagnosi precoce, in età neonatale, comporti un vantaggio in termini di accesso a terapie in avanzato stato di sperimentazione e con l'ipotesi di revisione dei LEA con un allargamento dell'elenco delle malattie rare.

La legge di stabilità 2016 (Legge n. 208/2015) aveva ridefinito, per il 2016, il livello del fabbisogno sanitario in 111 miliardi di euro e tale è stato il finanziamento. L'Intesa dell'11 febbraio 2016 ha poi provveduto a rideterminare il livello del finanziamento del SSN al valore di 113,063 miliardi di euro per l'anno 2017 e 114,998 per l'anno 2018. Successivamente, la legge di bilancio 2017 (Legge n. 232/2016) ha ancora rideterminato, in diminuzione, il livello del finanziamento del fabbisogno sanitario nazionale standard cui concorre lo Stato, portato a 113 miliardi di euro per il 2017 e a 114 miliardi di euro per il 2018. Per il 2019 il livello del finanziamento del fabbisogno sanitario nazionale è stato fissato in 115 miliardi di euro. Per quanto riguarda il 2017, la Conferenza delle Regioni del 23 febbraio, ha approvato all'unanimità il riparto del Fondo Sanitario Nazionale 2017, la cui dotazione

finale è stata di 109,22 miliardi di euro. Corre l'obbligo di evidenziare come si tratti di una cifra inferiore, non solo a quella dell'anno precedente, ma anche alla previsione della Legge di Bilancio per il 2017 (113 miliardi – Legge n. 232/2016) e a quella prevista dalla Legge di Stabilità del 2016 (112,553 miliardi che a sua volta aveva già ridotto di circa 4 miliardi gli stanziamenti previsti).

Analogamente le previsioni di 114 miliardi per il 2018 e di 115 miliardi per il 2019 sono successivamente scese a 113,4 miliardi per il 2018 ai quali bisogna aggiungere 30 milioni di euro, che la legge di bilancio 2018 ha destinato ai Fondi contrattuali per il trattamento economico accessorio della dirigenza medica, sanitaria e veterinaria.

Nuovamente, a compensazione di questi elementi di criticità di carattere generale, sono da ricordare alcuni risultati particolarmente positivi per le persone con malattia rara. Il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 *“Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all’articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502”* pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 18 marzo 2017, dispone, fra le altre cose, l’innovazione dei nomenclatori dell’assistenza protesica, l’inserimento nei LEA dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie e l’aggiornamento dell’elenco delle malattie rare. Per l’attuazione dei nuovi LEA sono stati destinati, già dal 2016, 800 milioni in più di Fondo Sanitario Nazionale. A questi vanno ad aggiungersi le risorse previste per l’avvio dello screening neonatale esteso (SNE) di cui all’art. 1 co. 229 della legge di stabilità per il 2014 (legge 147/2013, 5 milioni dal 2014) e dall’art. 1, co. 167, della legge di stabilità per il 2015 (Legge 190/2014, ulteriori 5 milioni dal 2015): le risorse complessivamente allocate a tale scopo per il triennio – pari a complessivi 25 milioni di euro – sono state oggetto di una specifica intesa in sede di Conferenza Stato Regioni che è divenuta pienamente esecutiva a fine giugno 2017 con la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della delibera del CIPE del 3 marzo 2017 che ripartisce tra le Regioni le risorse in questione per l’attuazione dello screening neonatale metabolico allargato (anni 2014-2016). Per una trattazione più ampia di

questo punto si rimanda alla consultazione della Sezione C) paragrafo 3.2 *“Prevenzione: screening e laboratori di genetica”*.

Per quanto attiene, invece, all’ambito sociale e socio-sanitario, gli interventi per le persone che vivono con una malattia rara rientrano abitualmente nei più generali programmi di natura sociale e/o specificatamente rivolti alle persone con disabilità/alle persone non autosufficienti, le cui principali fonti di finanziamento sono, rispettivamente, il Fondo Nazionale per le Politiche Sociali (FNPS), da un lato, e il Fondo Nazionale per le Non Autosufficienze (FNNA), dall’altro.

Il FNPS, istituito dall’articolo 59, comma 44 della Legge n. 449 del 27 dicembre 1997, è un fondo destinato alle Regioni per lo sviluppo della rete integrata di interventi e servizi sociali, come previsto dalla Legge n. 328/2000. Una quota del Fondo è inoltre attribuita al Ministero del lavoro e delle politiche sociali per gli interventi a carattere nazionale. Si tratta di un Fondo in cui lo Stato interviene, nel quadro delle proprie competenze costituzionali, distribuendo le quote alle Regioni titolari degli interventi, dopo averne definito il riparto con la Conferenza Unificata. Si tratta pertanto di fondi che non finanziano specifiche progettualità - se non marginalmente e solo laddove previsto nell’intesa con le Regioni e le autonomie locali - ma la rete ordinaria di interventi e servizi sociali. Dal 2008 al 2010 i trasferimenti dal livello centrale a quello locale sono stati drasticamente ridotti per sostanzialmente quasi azzerarsi nel 2012 (42,7 milioni di euro di cui solo 10,6 distribuiti destinati al livello locale); negli anni successivi si è assistito ad una ripresa del livello di finanziamento del fondo: 339 milioni di euro nel 2013 e 293 nel 2014. Con la legge di stabilità del 2015 si è provveduto a stabilire una dotazione finanziaria annua, strutturale, di 300 milioni a decorrere dal 2015. La dotazione del fondo del 2015 è quindi salita a 313 milioni di euro per calare leggermente (311,5 milioni di euro rispetto ai 313 previsti) nel 2016. Il 2017 è stato un anno caratterizzato da una febbrile trattativa fra i vari livelli istituzionali interessati rispetto alla dotazione del FNPS: secondo l’iniziale ipotesi di riparto, contenuta nell’Intesa raggiunta in Conferenza Stato Regioni del 23 febbraio 2017, l’entità delle risorse che lo Stato avrebbe dovuto trasferire alle Re-

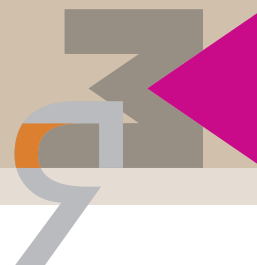


Figura 1. La dotazione del Fondo Nazionale Politiche Sociali, Anni 2013-2017 (dati in milioni di euro)

	Anno	Dotazione ¹
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 26 giugno 2013	2013	339
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 21 febbraio 2014	2014	293
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 4 maggio 2015	2015	313
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 10 ottobre 2016	2016	311,5
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 23 novembre 2017	2017	289,8 (77,8 + 212)

gioni sarebbe dovuta scendere da 313 a 99,8 milioni di euro e, similmente, avrebbe dovuto esserci un taglio di 50 milioni di euro anche al Fondo Nazionale per le Non Autosufficienze di cui riferiamo successivamente. Solo a fine anno, con il Decreto Ministeriale - Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali 23 novembre 2017 "Riparto del fondo nazionale politiche sociali e quota del fondo per la lotta alla povertà e all'esclusione sociale annualità 2017" (peraltro pubblicato in Gazzetta Ufficiale solamente ad inizio 2018) è avvenuto l'effettivo riparto delle risorse del FNPS 2017. Per l'annualità 2017, l'entità delle risorse effettivamente ripartite è pari a 77,8 milioni di euro, anziché 313 milioni, per effetto di due disposizioni. L'Intesa del 23 febbraio 2017 tra Governo, Regioni e Province Autonome, che riduce a 99,8 milioni di euro le risorse del FNPS da ripartire e l'entrata in vigore del Codice del Terzo settore (Decreto Legislativo 3 luglio 2017 n. 117), che, a decorrere dall'anno 2017, trasferisce le risorse finanziarie del FNPS destinate alla copertura degli oneri relativi agli interventi in materia di Terzo settore di competenza del Ministero del lavoro e delle politiche sociali su un apposito capitolo di spesa iscritto nello stato di previsione del Ministero del lavoro e delle politiche sociali. Con il medesimo Decreto 2017 sono state ripartite alle Regioni anche le risorse afferenti al «Fondo per la lotta alla povertà e all'esclusione sociale», pari a 212.000.000,00 di euro. Il Fondo Nazionale per le Non Autosufficienze è stato

istituito nel 2006 con Legge n. 296 del 27 dicembre 2006 (art. 1, co. 1264), con l'intento di fornire sostegno a persone con gravissima disabilità e ad anziani non autosufficienti al fine di favorirne una dignitosa permanenza presso il proprio domicilio evitando il rischio di istituzionalizzazione, nonché per garantire, su tutto il territorio nazionale, l'attuazione dei livelli essenziali delle prestazioni assistenziali. Tali risorse sono aggiuntive rispetto alle risorse già destinate alle prestazioni e ai servizi a favore delle persone non autosufficienti da parte delle Regioni nonché da parte delle autonomie locali e sono finalizzate alla copertura dei costi di rilevanza sociale dell'assistenza socio-sanitaria. La dotazione del FNNA è salita dagli iniziali 100 milioni di euro dell'anno 2007, ai 300 milioni del 2008 fino ai 400 milioni del 2009 e del 2010. Successivamente si è osservata una forte contrazione del 2011 (100 milioni centrati sugli interventi a favore della SLA) e, una nuova ripresa nell'anno 2013 (275 milioni). Nella Legge di stabilità per il 2014 le risorse assegnate al FNNA ammontavano ad euro 350 milioni, ripartite alle Regioni con Decreto interministeriale e dopo un'intesa raggiunta fra Ministeri e Regioni, assieme alle associazioni delle persone con disabilità, il 40% delle risorse per il 2014 sono state destinate ad interventi a favore delle gravissime disabilità, inclusa la SLA. Dal 2014 è stata individuata una quota pari a 10 milioni di euro, attribuita al Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali ai fini della promozione di interventi inno-

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

Figura 2. La dotazione del Fondo Non Autosufficienza, Anni 2013-2017 (dati in milioni di euro)

	Anno	Dotazione ³
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro della Salute e il Ministro dell'Economia e delle Finanze e il Ministro per la cooperazione internazionale e l'integrazione con delega alle politiche per la famiglia del 20 marzo 2013	2013	275
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro della Salute e il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 7 maggio 2014	2014	350
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro della Salute e il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 14 maggio 2015	2015	400
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro della Salute e il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 26 settembre 2016	2016	400
Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 27 novembre 2017 (pubblicato in Gazzetta Ufficiale solamente in data 9 febbraio 2018)	2017	463,6

vativi in materia di vita indipendente. Con la Legge n. 208 del 28 dicembre 2015 (Legge di Stabilità 2016) il FNNA è stato elevato strutturalmente a 400 milioni di euro annui² (massimo storico toccato in precedenza solo nel 2009 a fronte dei 250 milioni di euro annui previsti a decorrere dal 2016 dalla Legge di Stabilità 2015), finalizzato anche al finanziamento degli interventi a sostegno delle persone affette da Sclerosi laterale amiotrofica. Da ultima, la Legge di Bilancio 2017 (Legge 11 dicembre 2016, n.232) incrementa il FNNA di ulteriori 50 milioni di euro annui per un totale di 450 milioni di euro annui a decorrere dall'anno 2017.

Per l'annualità 2017, l'entità delle risorse effettivamente ripartite è stata pari a 513,6 milioni di euro, per effetto di due disposizioni. In particolare, la nota del 20 marzo 2017 del Presidente della Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, che ha espresso la volontà di integrare, con risorse proprie e per un importo complessivo pari a 50 milioni di euro, le risorse nazionali afferenti al FNNA, a seguito del ridimensionamento che si era precedentemente concordato con l'Intesa del 23 febbraio 2017 e il comma 109, dell'art. 1, della Legge 24 dicembre 2012, n. 228, che dispone l'incremento del FNNA, sino alla concorrenza di 40 milioni di euro annui, con le eventuali risorse derivanti dalle attività di accertamento della

permanenza dei requisiti sanitari nei confronti dei titolari di invalidità civile, cecità civile, sordità civile, handicap e disabilità svolte dall'INPS e dall'esito delle verifiche straordinarie (Risorse quantificate per il 2017 in 13,6 milioni di euro).

L'anno 2017 è stato inoltre caratterizzato dall'intensa attività di attuazione della Legge 22 giugno 2016 n. 112 "Disposizioni in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare". Sulla base delle previsioni normative, infatti, le Regioni hanno proceduto a definire gli indirizzi di programmazione regionale per l'utilizzo delle risorse del Fondo per l'assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare, che sono stati successivamente oggetto di valutazione da parte del Ministero del lavoro e delle politiche sociali e quindi adottati dalla Giunta regionale. In questa maniera si è avviato l'utilizzo dei 90 milioni per l'anno 2016 e dei 38,3 milioni di euro per l'anno 2017 previsti dalla Legge di Stabilità 2016 per il fondo dedicato al "dopo di noi" istituito dalla Legge n. 112/2016 così come ripartiti fra le Regioni attraverso il Decreto del Ministero del Lavoro del 23 novembre 2016⁴.

² Questa è stata la dotazione del fondo per l'anno 2015.

³ A partire dall'anno 2010 le somme riferite alle Province Autonome di Trento e Bolzano sono rese indisponibili, pur essendo calcolate ai fini dei decreti di riparto (Riferimenti normativi: comma 109 dell'art. 2 della Legge n. 191 del 23 dicembre 2009 e in applicazione della Circolare n. 0128699 del 5 febbraio 2010 del Ministero dell'economia e delle finanze).

⁴ Per una trattazione più diffusa di questo punto si rimanda alla Sezione C) par. 3.5 "Servizi socio-sanitari, sociali e del lavoro".



2. Il settore delle malattie rare in Italia nel quadro europeo⁵

Romano Astolfo

Paola Bragagnolo

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 Diseases - l'organizzazione europea dei pazienti, che insieme alle federazioni nazionali e alle associazioni ad esse affiliate, è stata capace di essere partner attivo della Commissione Europea. D'altro canto bisogna dare atto alle massime istituzioni europee di aver saputo vedere nei rappresentanti delle persone con una malattia rara delle risorse di competenza e di orientamento, per realizzare una programmazione e ad una politica che tenti di dare delle risposte effettive e concrete ai pazienti.

Nel 2007-2008, sulla base dello stimolo di EURORDIS, la Commissione Europea (DG SANCO) ha promosso 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 spe-

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

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

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

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

Grazie alla sinergia "persone con malattia rara-istituzioni", ben evidente da questo breve excursus storico, 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 Raccoman-

⁵ Un particolare ringraziamento a Simona Bellagambi, rappresentante di UNIAMO F.I.M.R. onlus nel Consiglio Direttivo e nel Consiglio delle Alleanze di EURORDIS e Advisor EURORDIS nel progetto EUROPLAN, per la preziosa collaborazione fornita nel recupero di parte delle informazioni considerate in questo capitolo.

dazione del Consiglio del 8 Giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare, ai più recenti provvedimenti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera (Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011) e alle reti europee di riferimento (Decisione delegata della Commissione del 10.3.2014 e Decisione di esecuzione della Commissione del 10.3.2014) – European Reference Networks (ERNs) - che interessano da vicino il settore delle malattie rare, anche perché questo è stato individuato come ambito dal quale partire, nell'implementazione operativa dei provvedimenti citati come vedremo sotto. Si ricorda poi anche l'approvazione del Regolamento n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano. Il tutto senza dimenticare gli investimenti promossi sul versante della ricerca attraverso il sesto e il settimo programma quadro europeo per la ricerca (2000-2006 e 2007-2013) e con il Secondo programma Salute (che, ad esempio, ha finanziato anche l'“EUCERD Joint Action: Working for Rare Diseases”, 2012-2015) prima e ora con Horizon 2020 e il Terzo programma Salute (attraverso il quale è sostenuta, ad esempio, la Joint Action “RD-Action” che si è realizzata nel triennio 2015-2018 – vd. box di approfondimento).

Accanto a questi provvedimenti va ricordata l'importante attività di orientamento e indirizzo svolta dai gruppi di esperti istituiti dalla Commissione Europea fin dal 2004: la Rare Disease Task Force, prima, l'European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) poi (dalla fine del 2009 fino al luglio 2013) e, infine, l'European Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD, presieduto dalla Commissione stessa) (vd. riquadro dei relativi provvedimenti). In particolare si ritiene utile ricordare in questa sede alcuni dei documenti prodotti da EUCERD come le “Raccomandazioni sui criteri di qualità per i centri di competenza per le malattie rare nei Paesi membri”, del 24 ottobre 2011 e le “Raccomandazioni sulle reti europee di riferimento per le malattie rare”, del 31 gennaio 2013 che hanno rappresentato elementi importanti di riferimento per l'introduzione delle reti europee di ri-

ferimento e a cui ha fatto seguito nel giugno 2015 un'integrazione ad opera del Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD), “Reti Europee di riferimento sulle malattie rare: addendum alla Raccomandazioni EUCERD del gennaio 2013”. Nell'Addendum vengono indicati due punti essenziali per lo sviluppo delle Reti: il raggruppamento delle Malattie Rare in reti tematiche e il coinvolgimento dei rappresentanti dei pazienti. Molto importante è anche la “Raccomandazione EUCERD sugli indicatori chiave per i Paesi/le Strategie Nazionali per le Malattie Rare” del 6 giugno 2013. Con tale documento, sulla base dell'esperienza realizzata nel progetto EUROPLAN⁶, è stato definito, per la prima volta, un sistema di riferimento per confrontare lo stato dell'arte dei diversi Paesi nel settore delle malattie rare. La raccomandazione fornisce, infatti, un elenco di 21 indicatori (che coprono, con un diverso grado di dettaglio, tutte le diverse aree della “Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare”), la cui finalità è quella di assicurare la possibilità di rilevare, su base annuale, dati e informazioni rilevanti sul processo di pianificazione e di implementazione dei piani/delle strategie nazionali sulle malattie rare nei diversi Paesi Membri. La sezione B) del presente rapporto rappresenta un esempio delle possibili modalità di applicazione di questa raccomandazione.

Come sopra evidenziato, il gruppo di esperti della Commissione ha avuto un ruolo chiave nella creazione di raccomandazioni o opinioni su questioni rilevanti per le persone affette da malattie rare anche in ragione della composizione che riflette la complessa articolazione dei diversi portatori di interesse del settore come le organizzazioni delle persone con malattia rara, le associazioni europee di produttori di farmaci o fornitori di servizi, le associazioni professionali europee o società scientifiche operanti nel settore delle malattie rare, i professionisti nominati a titolo personale in qualità di esperti aventi competenze nel campo scientifico o della salute pubblica a livello europeo nel settore delle malattie rare. La presenza del gruppo di rappresentanti delle persone con malattia rara coor-

⁶ 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



dinati da EURORDIS ha assicurato che la prospettiva della persona con malattia rara si riflettesse in tutti i contributi e le raccomandazioni del gruppo di esperti. Purtroppo a fine mandato, nel 2016, il CEGRD non è stato rinnovato su decisione della Comunità Europea che, alla fine dei relativi mandati, ha riunito in un solo gruppo, i vari comitati di esperti della Commissione per le malattie non trasmissibili come quelli su malattie rare, tumori, malattie croniche, etc.. Il nuovo gruppo si chiama “Steering Group on Promotion and Prevention” (Gruppo direttivo sulla promozione della salute, la prevenzione delle malattie e la gestione delle malattie non trasmissibili) ed è presieduto da Martin Seychell, vice-direttore generale della DG SANTE. Questo gruppo di lavoro riunisce solo rappresentanti degli Stati membri dell’UE. Eventuali esperti in rappresentanza di altri portatori di interesse possono essere invitati ad hoc sulla base delle specifiche esigenze. Come rappresentanti delle persone con malattia rara, EURORDIS e UNIAMO auspicano che la prospettiva delle persone con malattia rara continui ad essere inclusa per contribuire ad evidenziare le aree in cui un’azione europea è maggiormente necessaria.

Fra queste rientrano sicuramente le ERNs, ovvero i network europei di centri di expertise, prestatori di assistenza sanitaria che forniscono un quadro di riferimento per i percorsi sanitari delle persone con malattia rara integrando un elevato livello di competenze in grado di rafforzare la collaborazione e agevolare la condivisione di conoscenze attraverso l’Unione Europea anche nei Paesi dove l’expertise non è presente. I centri costituenti le ERNs devono dimostrare di avere competenza, esperienza, capacità di gestire l’informazione, i collegamenti in rete con le altre strutture socio-sanitarie che prendono in carico la persona con malattia rara, un’organizzazione adatta per la presa in carico globale della persona e la risposta ad ogni suo problema di salute attraverso lo sviluppo di linee guida sulle migliori pratiche cliniche per la diagnosi e le cure ed infine delle collaborazioni stabili e pre-strutturate con le associazioni delle persone con malattia rara. Le ERNs stesse devono dimostrare capacità organizzative e di efficiente collegamento interno, abilità nel pro-

muovere l’accesso a strumenti comuni come i registri e la disponibilità a collegarsi con le strutture assistenziali che collaborano nel fornire prestazioni ai malati anche con infrastrutture per la teleconsulenza e la telemedicina.



European
Reference
Networks

La Direttiva 2011/24/EU del Parlamento e del Consiglio Europeo del 9 marzo 2011 sui diritti dei cittadini per quanto riguarda l’assistenza sanitaria transfrontaliera afferma che le ERNs possono migliorare l’accesso alla diagnosi e la prestazione di cure di alta qualità a tutte le persone che si trovano in condizioni tali da richiedere un’elevata quantità di risorse o di conoscenze e possono rappresentare anche dei focal point per la formazione medica e la ricerca, la disseminazione delle informazioni e la valutazione, in special modo per le malattie rare. La direttiva mira dunque a incentivare gli Stati Membri a sostenere lo sviluppo continuo delle reti europee di riferimento. Le reti europee di riferimento sono basate sulla partecipazione volontaria dei Centri di expertise dei vari Paesi membri, ma la Commissione ha poi sviluppato criteri e condizioni che i networks sono tenuti a rispettare per ricevere supporto dalla Commissione. In linea con queste premesse, la Commissione Europea, in attuazione della Direttiva sull’assistenza sanitaria transfrontaliera 24/2011, ha deciso di istituire le reti europee di riferimento sulle malattie rare individuando Centri di valenza europea. L’applicazione tecnica della Direttiva ha richiesto la creazione di due gruppi di esperti, delegati di ciascun Paese costituente l’Unione Europea (il Cross Border Expert Group e il Cross Border Committee), che hanno avuto il ruolo di definire, con gli Atti delegati e gli Atti di esecuzione, i criteri per selezionare i centri potenzialmente parte delle reti e le singole reti o ERN, globalmente considerate. Al ter-

⁷ 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

mine di questi processi, sono stati definiti con Decisione delegata della Commissione e Decisione di esecuzione, il 10 marzo 2014, i criteri e le condizioni che devono soddisfare le reti di riferimento europee e i prestatori di assistenza sanitaria (*health care provider - HCP*) per poter far parte di una rete di riferimento europea. Nel giugno 2015 sono stati definiti i 21 diversi gruppi di patologie rare a cui le ERNs dovranno essere rispondenti. Infine, il 16 marzo 2016, nell'ambito del programma Salute, è stata pubblicata la *call* "HP-ERN-2016" ("ERN-2016 - European Reference Networks – Framework Partnership Agreement") relativa al bando europeo per l'istituzione degli *European Reference Networks (ERNs)* sulle malattie rare. Obiettivo del bando è stato fornire un sostegno finanziario alle ERNs approvate, per una durata massima di 5 anni (2017-2021): 24 sono le ERNs che hanno applicato con successo a questo bando ottenendo un contributo di 200.000 € annui per 5 anni. Le reti di riferimento europeo sono entrate in funzione ad inizio 2017. A Vilnius, infatti, durante il semestre di presidenza lituana della Comunità Europea, in data 1 marzo è avvenuto il lancio ufficiale delle 24 Reti Europee di Riferimento sotto l'auspicio del Commissario per la Salute e Sicurezza alimentare Vytenis Andriukaitis. Le 24 ERNs (vd. box di approfondimento) ad oggi coinvolgono 942 HCP provenienti da 313 ospedali⁷ in 25 Stati Membri (più la Norvegia).

Le persone con malattia rara sono rappresentate nel sistema di governance e di sviluppo delle ERN attraverso gli *European Patient Advocacy Groups (ePAGs)*, creati da EURORDIS per coinvolgere le associazioni delle persone con malattia rara e garantire un processo democratico di rappresentanza nei processi decisionali riguardanti le ERNs (vd. Sezione C. Par. I. I "Associazioni"). I rappresentanti dell'ePAG, democraticamente eletti, hanno il compito di raccogliere e trasmettere le opinioni delle persone con malattia rara e dei loro familiari con l'obiettivo di favorire la migliore gestione delle ERNs fungendo da strumento di collegamento fra le persone con malattia rara e i Board delle rispettive ERNs, al cui tavolo siede anche uno dei

rappresentanti ePAG. Tutti i rappresentanti ePAG avranno un ruolo nei vari sotto comitati, anche trasversali, della rete di riferimento⁸. I rappresentanti ePAG sono affiancati dallo staff di EURORDIS per una costante azione di formazione e di supporto.

Nell'incontro del 21 marzo 2017 a La Valletta (Malta), grazie alla Presidenza maltese del Consiglio dell'UE, le malattie rare sono state ulteriormente rimesse al centro dell'agenda delle politiche europee. Alla Conferenza sullo sviluppo e l'accesso ai medicinali per le malattie rare, organizzata dalla presidenza maltese del Consiglio Europeo e dall'Autorità regolatoria dei prodotti medicinali di Malta, in collaborazione con l'Alleanza nazionale per il sostegno alle malattie rare Malta, la Fondazione Marigold, E-Rare EURORDIS, IMI - l'iniziativa per i medicinali innovativi (www.imi.europa.eu) - e i partecipanti alla RD-ACTION (<http://www.rd-action.eu/>) hanno riconosciuto la necessità di una cooperazione strutturata e volontaria tra gli Stati membri dell'UE per migliorare l'accesso delle persone con malattia rara a diagnosi, cure, terapie e tecnologie migliori. In tale occasione EURORDIS ha lanciato una dichiarazione per richiedere migliori meccanismi di cooperazione strutturata tra gli Stati membri dell'UE per affrontare i bisogni insoddisfatti delle persone con malattia rara. La Dichiarazione focalizza tre aree principali di intervento (<http://download.eurordis.org.s3.amazonaws.com/21March2017%20MaltaDeclaration.pdf>):

1. Cooperazione strutturata nell'assistenza sanitaria per le malattie rare: l'assistenza altamente specializzata necessaria per le persone con malattia rara può essere facilitata dalle ERNs, ma necessita altresì della formazione dei professionisti e dalla piena integrazione delle ERNs nei sistemi sanitari nazionali;
2. Cooperazione strutturata nella ricerca per le malattie rare: la cooperazione nel campo della ricerca può portare a risultati significativi, come dimostrato da iniziative volontarie come E-Rare o IRDiRC. Tuttavia, al fine di fornire risultati significativi a lungo

⁷ Si tenga presente che un HCP può afferire a più ERNs.

⁸ Al riguardo si specifica che non tutti i rappresentanti delle persone con malattia rara coinvolti nei comitati della ERN fanno parte degli ePAGs



termine che abbiano un impatto positivo sulla vita delle persone con malattia rara è necessario una maggiore collaborazione con un supporto integrato più duraturo e più lungo per la ricerca sulle malattie rare;

3. Cooperazione strutturata per migliorare l'accesso delle persone con malattia rara alle terapie e alle tecnologie innovative: si riscontra un forte aumento dell'interesse degli Stati membri in nuove iniziative di cooperazione volte a migliorare l'accesso tempestivo e appropriato delle persone con malattia rara alle terapie e alle tecnologie innovative. È necessario consolidare queste iniziative in un approccio europeo strutturato, che affronti rapidamente la ricerca e lo sviluppo, abbatta i costi dello sviluppo dei medicinali e aumenti la produttività per offrire trattamenti più accessibili. EURORDIS sostiene inoltre le proposte discusse durante il meeting di Malta, per un approccio europeo alle strategie collaborative di approvvigionamento di medicinali, che potrebbe riunire un gruppo di autorità nazionali o locali di determinazione dei prezzi e di rimborso degli Stati membri e potrebbe essere attuato con la partecipazione attiva della Commissione europea.

Il 17 ottobre 2017 EURORDIS ha presentato nella sede del Parlamento Europeo a Bruxelles la nuova rete di parlamentari che sostengono un impegno politico a favore delle malattie rare - un network composto da membri del Parlamento europeo e dei Parlamenti nazionali che si battono per migliorare la vita delle persone con malattia rara. Attraverso questa rete, EURORDIS mira a riunire i membri del Parlamento per garantire una forte azione politica internazionale e nazionale, offrire un contributo strategico alla legislazione attuale e a quella futura e integrare le malattie rare nelle scelte politiche a tutti i livelli. Durante l'evento di presentazione intitolato: "Conciliare cure e vita quotidiana: il delicato equilibrio della comunità delle malattie rare", i partecipanti hanno potuto ascoltare cosa significa realmente vivere con una malattia rara direttamente dalla voce dei rappresentanti delle persone con malattia rara, nonché dall'europarlamentare Françoise Grossetête, lei stessa



membro della nuova rete di parlamentari e madrina dell'evento, e da Martin Seychell, vicedirettore generale DG SANTE della Commissione Europea. Negli ultimi 20 anni, gli sforzi per creare una legislazione innovativa a sostegno delle malattie rare e dei medicinali orfani sono stati guidati principalmente dalle istituzioni dell'Unione Europea. Tuttavia, nonostante i progressi raggiunti nel corso degli anni, ci sono ancora molte sfide importanti per i cittadini europei con malattia rara. Queste sfide sollevano interrogativi importanti su quanto ancora l'Unione Europea potrebbe fare per raggiungere ulteriori progressi o per ridurre le disuguaglianze nel campo della ricerca, dell'accesso ai medicinali, della sanità e dell'assistenza sociale tra gli Stati membri e all'interno di ciascun Paese. La rete di parlamentari che sostengono un impegno politico a favore delle malattie rare è quindi chiamata ad affrontare queste sfide promuovendo la collaborazione europea transfrontaliera.

In occasione delle celebrazioni della Giornata delle Malattie Rare 2018, l'europarlamentare Elena Gentile, Environment, Public Health and Food Safety Committee e membro del network di cui sopra ha favorito la realizzazione presso il Parlamento Europeo di un evento di sensibilizzazione dedicato alle malattie rare, ossia l'apertura della mostra fotografica "Rare Lives" (www.rarelives.com; un viaggio fotografico nella vita quotidiana delle persone con malattia rara), realizzata dal fotografo Aldo Soligno in collaborazione con UNIAMO F.I.M.R. Onlue e il supporto di Genzyme. Da ricordare, infine, come il Joint Research Centre della Commissione Europea e la Direzione Generale per la Salute e la Sicurezza Alimentare stiano svilup-

pando una piattaforma europea per la registrazione delle malattie rare - EU RD Platform – per affrontare la sfida della frammentazione dei dati relativi alle persone con malattia rara. Il “Set of Common Data Elements for Rare Diseases Registration” (<https://ec.europa.eu/jrc/en/news/pooling-data-combat-rare-diseases>), definito a metà dicembre 2017, è il primo strumento operativo realizzato dalla EU RD Platform

con l’obiettivo di migliorare l’interoperabilità fra i registri sia per fini assistenziali che di ricerca. Il documento definisce l’insieme minimo di dati, costituito da 16 elementi, che dovrebbero essere raccolti da tutti i registri di malattie rare in Europa e fornisce istruzioni su come e in quale formato ciascun dato dovrebbe essere rilevato.

Approfondimento

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

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

Le malattie rare sono state identificate come uno dei campi paradigmatici in cui le azioni condotte a livello europeo possono costituire una risposta adeguata ai problemi specifici che le caratterizzano quali la difficoltà di riconoscimento che può comportare ritardi diagnostici e gestione inadeguata, i servizi sociali e socio-sanitari generalmente inadeguati a gestire la specificità della malattia rara, le cattive condizioni di salute, l’onere sociale dell’assistenza, le limitate conoscenze sulla storia naturale e sulla patofisiologia che portano a uno sviluppo insufficiente di nuove terapie. La bassa prevalenza e la specificità delle malattie rare fanno sì che un approccio globale, multi-stakeholder, inteso a raccogliere competenze specifiche e costruire strategie condivise sia necessario per affrontare questi problemi. L’RD-ACTION, joint action triennale avviata nel giugno 2015 e in chiusura a luglio 2018, si è collocata in questo scenario perseguendo i seguenti obiettivi generali:

- supportare l’ulteriore sviluppo e sostenibilità del database di Orphanet, il più grande archivio globale di informazioni sulle malattie rare;
- contribuire a individuare soluzioni per garantire una codifica appropriata delle malattie rare nei sistemi informativi sanitari;
- proseguire l’attuazione delle priorità identificate nella raccomandazione 2009 / C 151 / 02 del Consiglio e nella comunicazione della Commissione (COM 2008 679) sulla RD, al fine di garantire la sostenibilità delle azioni prioritarie raccomandate e sostenere il lavoro del gruppo di esperti della Commissione sul Malattie rare (CEGRD).

L’RD-ACTION, anche grazie all’ampia copertura geografica (40 Paesi), ha contribuito a integrare e consolidare i risultati delle precedenti Joint Action sulle malattie rare già supportate negli anni pregressi dalla Commissione europea come l’Orphanet JA e l’EUCERD JA.

La RD-ACTION è stata coordinata dal team ORPHANET di Inserm (Francia) e ha potuto contare sulla collaborazione di 30 partner alle attività previste dai 6 work-package di cui sono stati responsabili i soggetti indicati:

1. Coordinamento: Inserm (Francia);
2. Comunicazione: EURORDIS Francia e Centro Nazionale Malattie Rare (Italia);
3. Valutazione: MUW (Austria);
4. Orphanet, il data base europeo per le malattie rare: Inserm (Francia);
5. Guidare, mantenere e promuovere l’adozione degli OrphaCodes: DIMDI German Institute for Medical Documentation and Information; APHP Francia; Regione del Veneto
6. Sviluppo delle politiche per le malattie rare e l’integrazione: Università di Newcastle (Gran Bretagna)

Il 26 e 27 giugno 2018 a Parigi si è tenuto il meeting finale della RD-ACTION con la presentazione dei risultati raggiunti da ogni gruppo di lavoro. I risultati saranno a breve disponibili sul sito di progetto.

Elenco ERN

CRITERI FONDAMENTALI ERN

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

ELENCO ERN

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

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 che per la prima volta ha individuato specifiche misure a favore delle persone con malattia rara, è stato il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001, "Regolamento di istituzione della Rete Nazionale delle Malattie Rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie".

I principali meriti di questa norma sono quelli di aver definito una lista ufficiale di malattie rare, di aver legato la possibilità di godere di particolari benefici da parte delle persone con malattia rara alla formulazione di una diagnosi da parte dei 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 prendere in carico le persone con una certa patologia.

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



In seguito alla Legge Costituzionale n. 3/2001, contenente la riforma del titolo V della Costituzione, il livello centrale e le Regioni hanno convenuto sulla necessità di un'azione di coordinamento sovra-regionale nel settore delle malattie rare ed hanno siglato specifici accordi in sede di Conferenza Stato/Regioni (nel 2002, nel 2007 e nel 2010). L'accordo del 2007 ha fissato, tra gli altri punti, i criteri per l'individuazione di presidi nazionali dedicati alla diagnosi e cura di pazienti con patologie a bassa prevalenza (<1/1.000.000) ai quali ci si è rifatti nel relativo Decreto del Ministero della Salute del 15 aprile 2008 con il quale sono stati definiti i presidi in questione. Fondamentale in questo nuovo assetto istituzionale l'azione svolta dal Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare costituito in seno alla Commissione Salute del Coordinamento delle Regioni e Province Autonome. Non a caso l'Italia è stata l'unico Paese ad avere definito un sistema di accreditamento istituzionale dei centri di competenza per le malattie rare fino al 2014, anno in cui anche la Francia ha definito il proprio.

All'inizio della seconda decade degli anni Duemila i progetti europei EUROPLAN I e II hanno rappresentato un volano per l'avvio della riflessione che ha portato in diversi Paesi membri all'approvazione di piani/strategie per le malattie rare. In Italia, le due conferenze nazionali EUROPLAN (Firenze 10-12 novembre 2010, Roma 27-28 gennaio 2014), sono state



organizzate da UNIAMO F.I.M.R. onlus con il coinvolgimento di uno *steering committee* nel quale sono stati inseriti tutti i principali portatori di interesse del settore. La prima conferenza aveva l'obiettivo di diffondere un sistema di metodologie, procedure, casi di studio e indicatori per supportare la definizione del piano nazionale per le malattie rare, la seconda di portare un contributo fattivo al processo di adozione e miglioramento del Piano Nazionale Malattia Rara 2013-2016, di cui nel frattempo era stata distribuita il 18 dicembre 2012 una prima bozza, elaborata da un ristretto gruppo di lavoro di nomina ministeriale, nel quale non erano stati coinvolti rappresentanti delle persone con malattia rara. La seconda conferenza di EUROPLAN ha sottolineato ulteriormente l'importanza dell'aspetto partecipativo e, attraverso il coinvolgimento delle associazioni delle persone con malattia rara e di un nutrito gruppo di rappresentanti di vari enti e organizzatori protagonisti del settore, ha permesso di ribadire e dare ulteriormente forza alle istanze in parte già sviluppate anche nell'ambito della consultazione pubblica che era stata attivata dal Ministero della Salute sulla bozza del PNMR 2013-2016 permettendo così alla voce dei pazienti e dell'intera comunità dei malati rari di essere più incisiva ed ascoltata.

Il periodo di gestazione del PNMR 2013-2016 ha visto la contemporanea approvazione di altri importanti provvedimenti a livello nazionale mirati, da un lato, a favorire l'accessibilità al farmaco (Legge 8 novembre 2012, n. 189 *"Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute"*, art. 12 comma 3 e Decreto legge 21 giugno 2013, n. 69 *"Disposizioni urgenti per il rilancio dell'economia"*, art. 44) e, dall'altro lato, all'approvazione di un percorso in via sperimentale, con un finanziamento di 5 milioni di euro, per l'introduzione dello screening neonatale esteso (Legge 147 del 27 dicembre 2013 *"Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di stabilità 2014)"*, Articolo 1, Comma 229). L'art. 1, co. 167, della legge di stabilità per il 2015 (Legge 190/2014) ha poi previsto in via permanente l'incremento, pari a 5 milioni di euro a decorrere dal 2015, dell'autorizzazione di spesa prevista per lo

screening neonatale, in via sperimentale, per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie. Il percorso di attuazione della previsione contenuta nella Legge stabilità 2014 si è presto intrecciato con l'iter legato all'approvazione del progetto di legge S. 998 *"Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie"* presentato al Senato in data 06/08/2013, è diretto a rendere obbligatoria, con l'inserimento nei livelli essenziali di assistenza, l'effettuazione dello screening neonatale per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie, già previsto dall'art. 1, co. 229, della legge di stabilità per il 2014. L'anno 2016 ha segnato dei decisi passi in avanti su questo fronte con l'approvazione, prima, della Legge n. 167 del 19 agosto 2016 *"Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie"* e, successivamente, con l'adozione del Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016 *"Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie"* per la necessità di dare al contempo piena attuazione alle previsioni di cui all'art. 1 co. 229 della legge 147/2013. Con questo ultimo provvedimento è stato individuato l'elenco delle oltre quaranta malattie metaboliche ereditarie (fenilchetonuria inclusa) oggetto di screening neonatale che costituiscono il panel di base comune a livello nazionale. Il decreto prevede anche le modalità di aggiornamento del predetto elenco (con periodicità almeno triennale) in relazione all'evoluzione nel tempo delle evidenze scientifiche in campo diagnostico-terapeutico per le malattie metaboliche ereditarie. L'art. 7 del Decreto disciplina, infine, la copertura degli oneri economici e i criteri di riparto dei fondi sui quali è stata successivamente sancita l'intesa in sede di Conferenza Stato Regioni nella seduta del 22 dicembre 2016 che è divenuta pienamente esecutiva a fine giugno 2017 con la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della delibera del CIPE del 3 marzo 2017 che ripartisce tra le Regioni i 25 milioni di euro per l'attuazione dello screening neonatale metabolico allargato (anni 2014-2016). Per una trattazione più ampia di questo punto si rimanda alla consultazione della Sezione C paragrafo 3.2 *"Prevenzione: screening e laboratori di genetica"*.

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

Il periodo immediatamente successivo all'approvazione del PNMR e tutto il biennio 2015-2016 è stato molto intenso per le malattie rare sul versante dell'attività parlamentare, oltre che per quanto attiene al dibattito sullo screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie cui si è fatto cenno sopra, anche per la realizzazione dell'indagine conoscitiva sulle malattie rare (deliberata in data 18 marzo 2015) sulla quale per diversi mesi sono stati impegnati i componenti della Commissione XII Affari Sociali della Camera dei Deputati. Il documento conclusivo, frutto anche delle numerose audizioni che hanno coinvolto tutti gli stakeholder di settore, è stato approvato nella seduta della commissione del 28 luglio 2015 e identifica alcune possibili linee di intervento per il futuro che potrebbero trovare la loro appropriata collocazione nel prossimo Piano nazionale Malattie Rare, del quale, tuttavia, ad oggi non si hanno ancora notizie. Dal punto di vista operativo, fra gli altri aspetti, le conclusioni dell'indagine conoscitiva auspicavano alcuni risultati nel frattempo successivamente raggiunti come la revisione dei LEA, l'aggiornamento dell'elenco delle malattie rare e del nomenclatore delle protesi e degli ausili e l'introduzione dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie accanto ad altri ancora lungi dall'essere portati in porto come l'istituzione del Comitato Nazionale, previsto dal PNMR 2013-2016, ma non ancora attivo. Le conclusioni dell'indagine conoscitiva ribadivano anche l'opportunità di coinvolgimento del paziente esperto, la semplificazione dei percorsi di accesso alle cure (ai farmaci in particolare), la selezione dei Centri di riferimento per le malattie rare e la loro partecipazione alle reti europee 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 semplifica-

zione normativa per favorire la cura delle persone con malattia rara.

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

1. la dimensione regionale, per verificare la corretta applicazione delle disposizioni normative anche attraverso il coinvolgimento attivo dei rappresentanti delle persone con malattia rara nei gruppi di coordinamento regionale per le malattie rare, non solo dove già istituiti ma anche in quelli di nuova auspicata istituzione;
2. la dimensione nazionale grazie all'intervenuta revisione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e all'aggiornamento dell'elenco delle malattie rare di cui all'Allegato A del DM n. 279/2001 oltre che per recepire il Regolamento n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano;
3. la dimensione internazionale, per essere in grado di rispondere adeguatamente alle nuove sfide lanciate dall'Europa con l'approvazione della Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera e, strettamente collegata a questa, delle Reti Europee di Riferimento nonché al recepimento del Regolamento n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano.

Sul primo punto, riferiamo in maniera puntuale nel contributo relativo allo stato di implementazione delle azioni previste dal PNMR 2013-2016 che è possibile trovare nella Sezione D del rapporto che ben evidenzia i progressi delle reti regionali per le malattie rare. Sul secondo punto, va positivamente riscontrata l'intervenuta approvazione del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 *“Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto*



legislativo 30 dicembre 1992, n. 502” pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 18 marzo 2017, che, fra le altre cose, innova i nomenclatori dell’assistenza protesica (art. 17), dispone l’inserimento nei LEA dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie (art. 38 comma 2) e prevede l’aggiornamento dell’elenco delle malattie rare (art. 52 e allegato 7). Le norme finali e transitorie prevedevano che le disposizioni di cui all’art. 52 e all’Allegato 7 entrassero in vigore dal 180° giorno dalla data di entrata in vigore del DPCM (ovvero dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale): entro tale data (metà settembre 2017) le Regioni e le PPAA sono state chiamate ad adeguare i registri regionali delle malattie rare e le reti regionali per le malattie rare con l’individuazione dei relativi presidi. Nella Sezione D del rapporto è riportato un approfondimento sullo stato di attuazione di queste disposizioni nelle regioni/PPAA.

In particolare, il DPCM relativo ai nuovi LEA dispone l’introduzione di 110 nuovi nomi nell’elenco, tra singole malattie rare e gruppi, i cui maggiori oneri sono stimati in 12,3 milioni di euro e la contemporanea eliminazione di alcune patologie dall’elenco ($n=6^9$) in quanto non ne rispettano i criteri di definizione, *in primis* quello epidemiologico della rarità¹⁰. Dall’elenco continuano ad essere esclusi buona parte dei tumori rari. I principi guida che hanno orientato il lavoro di revisione delle patologie inserite nella proposta di decreto, svolto in collaborazione tra il Ministero della Salute, che si è avvalso del supporto dell’ISS, e Tavolo tecnico interregionale malattie rare, sono stati:

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

La struttura dell’elenco di cui all’Allegato 7 del citato DPCM sui nuovi LEA è di particolare interesse: l’aggiornamento ha, infatti, comportato anche una rivi-

sione sistematica dell’elenco, che risponde meglio alle più recenti conoscenze scientifiche. L’elenco è stato quindi completamente riorganizzato: in particolare, prevede che i gruppi di MR siano definiti ma “aperti” in modo da consentire che tutte le malattie rare riconducibili a un gruppo, anche se non puntualmente elencate, abbiano diritto all’esenzione. Per aiutare la comprensione e solo a titolo di esempio, sono elencate alcune delle malattie afferenti ai gruppi. Inoltre, di alcune malattie sono indicati anche i sinonimi. Sono, infine, stati mantenuti i codici di esenzione già adottati, al fine di evitare disagi ai pazienti e per rendere meno difficoltose le procedure amministrative.

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

- i macro-gruppi di malattie altrimenti detti anche capitoli (es. malattie infettive e parassitarie, tumori, malattie delle ghiandole endocrine, ...) per un totale di 16 raggruppamenti distinti per apparato;
- i sotto-gruppi (es. per le malattie del metabolismo: difetti congeniti del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi; difetti congeniti del metabolismo del ciclo dell’urea e iperammoniemie ereditarie; difetti congeniti del metabolismo e del trasporto dei carboidrati escluso diabete mellito, etc. etc.);
- alcuni esempi di malattie afferenti ai gruppi.

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

Da osservare, infine, come per alcune malattie (tumore di Wilms, retinoblastoma, pubertà precoce idio-

⁹ 4 di queste (malattia celiaca, sindrome di Down, sindrome di Klinefelter, connettiviti indifferenziate) sono state spostate nell’elenco delle patologie croniche. Viceversa, 2 patologie già esenti come malattie croniche - sclerosi sistemica progressiva e miastenia grave - sono state incluse nell’elenco delle malattie rare.

¹⁰ 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

patica), siano stati introdotti limiti temporali all'esenzione che verrà eventualmente rinnovata alla scadenza, in relazione al decorso clinico del singolo paziente come per la sarcoidosi (con esenzione da riconfermare dopo i primi 12 mesi, solo per le forme persistenti). Le nuove esenzioni per malattia rara e/o gruppi sono entrate in vigore il 15 settembre 2017, per dare il tempo alle Regioni di individuare i Centri di riferimento esperti nella diagnosi e presa in carico delle nuove malattie e aggiornare i Registri Regionali delle Malattie Rare (vd. Sezione D del rapporto). In attuazione del DPCM sui nuovi LEA il Ministero della Salute ha proceduto ad implementare on line la banca dati delle malattie rare esenti (<http://www.salute.gov.it/BancheDati/anagrafi/MRR>). In questa banca dati è possibile ricercare le malattie rare per le quali è prevista l'esenzione dal ticket, per tutte le prestazioni necessarie ed appropriate incluse nei LEA per il loro monitoraggio, trattamento e prevenzione delle complicanze, selezionando la malattia o il codice di esenzione. È possibile effettuare la ricerca anche per gruppo di malattia o consultare i capitoli. La ricerca restituisce il capitolo di afferenza, il nuovo ed eventualmente il vecchio codice di esenzione (per malattia singola o di gruppo), il nome della malattia singola o di gruppo, eventuali esempi di malattia appartenente al gruppo e sinonimi della singola malattia.

Fra i provvedimenti più recenti si ricorda l'accordo raggiunto in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano in data 21 settembre 2017 per la realizzazione della Rete Nazionale dei Tumori Rari (*"Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano per la realizzazione della Rete Nazionale dei Tumori Rari (RNTR). (Rep. atti n. 158/CSR)"*).

Ultima, ma non meno importante, è la Legge 11 gennaio 2018, n. 3 *"Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute"*. I primi due articoli delegano il Governo ad adottare, entro dodici mesi dalla data di entrata in vigore del provvedimento, uno o più decreti legislativi per il riassetto e

la riforma delle disposizioni vigenti in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, nel rispetto della normativa dell'Unione europea - tra cui la disciplina in materia posta dal Regolamento (UE) n. 536/2014 - e prevedono l'introduzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici.

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

Rispetto, infine, alla dinamica di relazione con il livello europeo, giova ricordare che il ruolo dello Stato membro rispetto alle ERNs è quello di fornire una dichiarazione scritta di approvazione (*endorsement*) per il prestatore di assistenza sanitaria, attestante che la sua partecipazione ad una costituenda rete di riferimento europea (ERN) è conforme ai criteri definiti a livello europeo come pre-requisito per la partecipazione alle ERNs. Per poter adempiere a tale compito di Ministero della Salute ha istituito con proprio DM del 27 luglio 2015, come previsto dall'art. 13 comma 2 del Decreto legislativo n. 38 del 4 marzo 2014, l'Organismo Nazionale di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo delle reti di riferimento europee, con il compito di definire le modalità di partecipazione dei Centri italiani alle ERNs¹¹. Per prendere visione dello stato dell'arte della partecipazione degli HCP italiani alle ERNs si rimanda alla Sezione C) par. 3. I *"Rete per le malattie rare e centri di competenza"*.

¹¹ L'organismo ha una durata di 36 mesi dalla data di insediamento, salvo proroghe.



EUCERD/ECGERD Principali provvedimenti nel periodo 2012-2017

- 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 della codifica delle malattie rare nei sistemi informativi sanitari”, adottata al terzo meeting del Gruppo di Esperti sulle malattie rare della Commissione, 12-13 novembre 2014
- 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
- European Commission Joint Research Centre e Direzione Generale per la Salute e la Sicurezza Alimentare, “Set of Common Data Elements for Rare Diseases Registration”, Dicembre 2017

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)	

Anno	ITALIA	EUROPA
2014	Decreto legislativo n. 38 del 04 marzo 2014 "Attuazione della direttiva 2011/24/UE concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera, nonché della direttiva 2012/52/UE, comportante misure destinate ad agevolare il riconoscimento delle ricette mediche emesse in un altro stato membro" Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, adottato con Accordo Conferenza Stato Regioni del 16 ottobre 2014 (rep. 140) Legge 190 del 23 dicembre 2014 "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di stabilità 2015)", Articolo 1, Comma 167	Decisione delegata della Commissione del 10.3.2014 relativa ai criteri e alle condizioni che devono soddisfare le reti di riferimento europee e i prestatori di assistenza sanitaria che desiderano aderire a una rete di riferimento europea Decisione di esecuzione della Commissione del 10.3.2014 che stabilisce criteri per l'istituzione e la valutazione delle reti di riferimento europee e dei loro membri e per agevolare lo scambio di informazioni e competenze in relazione all'istituzione e alla valutazione di tali reti Regolamento n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano
2015	Accordo Conferenza Stato Regioni del 22 gennaio 2015 (rep. 4) sulla teleconsulenza ai fini di potenziare il funzionamento delle reti regionali per i malati rari	
2016	Legge n. 167 del 19 agosto 2016 "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie" Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016 "Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie"	
2017	Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" Decreto del Ministero della Salute del 7 settembre 2017 "Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" Accordo Conferenza Stato Regioni del 21 settembre 2017 per la realizzazione della Rete Nazionale dei Tumori Rari	
2018	Legge 11 gennaio 2018, n. 3 "Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute"	

Da ultimo si ricorda l'intensa attività svolta nell'anno 2017 dal Tavolo tecnico interregionale malattie rare che ha lavorato per una omogenea applicazione dei contenuti del DPCM 12.01.2017 in tema di malattie rare, con particolare riguardo al nuovo elenco delle malattie rare esenti. Tali osservazioni, derivanti dalla concreta applicazione a livello regionale delle modifiche intervenute, sono state trasmesse al Ministero della Salute e all'ISS. Si sono condivise tra Regioni e PPAA le normative emanate in attuazione del DPCM, tra le quali Circolari operative e Delibere di revisione dell'intera rete di assistenza, predisposte anche al fine di individuare i Centri per le malattie rare di nuova inclusione. Un altro ambito di discussione e confronto importante del Tavolo nel 2017 ha riguardato i trattamenti per le PcMR.

Si sono affrontate tematiche specifiche ed emergenti come la disponibilità di trattamenti innovativi per alcune patologie che hanno determinato la necessità di approntare dei percorsi specifici all'interno delle reti regionali per l'effettivo accesso dei pazienti ai trattamenti. Un'altra attività particolarmente rilevante ha riguardato il lavoro, che si è protratto nel 2018, di produzione di una lista di trattamenti erogati in alcune regioni e PPAA alle PcMR sulla base di specifici provvedimenti di integrazioni ai LEA e sulla base dei dati dei sistemi informativi regionali in grado di monitorare tutte le prescrizioni. È stato anche avviato un confronto da un lato con i rappresentanti degli ospedali parte delle reti ERN e dall'altro con i rappresentanti italiani delle PcMR nominati all'interno delle reti ERN (EPAGs).



3. Le persone con malattia rara in Italia

Romano Astolfo

Stefania Porchia

3.1 I Registri Regionali delle Malattie Rare

La classificazione e la codifica delle malattie rare sono da sempre questioni centrali per conferire a tutte le malattie rare la visibilità ed il riconoscimento necessari nei sistemi sanitari nazionali e regionali attraverso la loro valorizzazione nei flussi informativi¹².

Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016

3.2 SISTEMA NAZIONALE DI SURVEGLIANZA 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

Il tema dei Registri Regionali/Interregionali delle Malattie Rare e del Registro Nazionale delle Malattie

Rare è quindi uno dei cardini del sistema Malattie Rare in Italia fin dal DM n. 279/2001. Come messo in evidenza nelle precedenti edizioni di MonitoRare, questa volontà di disporre di dati certi da porre alla base della programmazione nazionale e regionale di settore ha trovato notevoli difficoltà nell'implementazione concreta soprattutto a livello nazionale, per le diversità organizzative e di infrastruttura informatica di supporto. Questa difficoltà dovrà fare i conti anche con l'ampliamento dell'elenco delle patologie rare introdotto con l'aggiornamento dei LEA avvenuto nel 2017. I registri, infatti, dovranno includere anche le nuove patologie che, si stima, porteranno a circa un raddoppio delle persone incluse nel sistema malattie rare.

Nel progettare l'edizione 2018 di MonitoRare, UNIAMO F.I.M.R. Onlus ha espressamente voluto realizzare un approfondimento sui registri regionali delle malattie rare (RRMR), inviando una scheda strutturata di rilevazione a tutte le Regioni/Province Autonome (PPAA) nella quale si chiedeva di focalizzare l'attenzione sulla situazione immediatamente antecedente l'approvazione dei nuovi LEA. L'obiettivo è quello di capire come le regioni siano organizzate, che tipo di elaborazioni realizzino, se e come si interfaccino con altri sistemi informativi, se e come diffondano le informazioni, come siano direttamente coinvolte le persone con malattia rara e, infine, capire quante persone e con quali caratteristiche siano state registrate prima del cambiamento introdotto con la revisione dei LEA. Questa ultima parte è rivolta, come nelle precedenti edizioni, a stimare in maniera sempre più precisa il numero di persone con malattia rara in Italia, quantità sulla cui stima c'è ancora molta variabilità.

Alla rilevazione hanno risposto complessivamente 19 Regioni/PPAA¹³ che risultano, come noto¹⁴, aver tutte attivato il RRMR. Le analisi che seguono sono basate su 18 RRMR in quanto le Regioni Piemonte e Valle d'Aosta utilizzano lo stesso RRMR.

¹² 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

¹³ Abruzzo, Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Liguria, Lombardia, Molise, PA Bolzano, PA Trento, Piemonte – Valle d'Aosta, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Veneto.

¹⁴ Cfr. MonitoRare 2017 e MonitoRare 2018 – Sezione C Paragrafo 2.2 "Registri".

- **Il sistema di responsabilità**

È stato chiesto alle Regioni/PPAA di indicare quale organizzazione gestisce il registro e chi lo alimenta. Per quanto riguarda la gestione del RRMR le risposte rispecchiano le diverse modalità organizzative regionali: nella maggior parte dei casi il gestore è direttamente il Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, mentre in alcuni casi, la responsabilità di gestione è stata attribuita ad altre organizzazioni fortemente collegate al sistema sanitario regionale come IRCSS, Agenzia Sanitaria Regionale, ASL.

Dalle risposte alla domanda su chi alimenti il registro è emerso come in tutte le realtà siano i presidi accreditati della rete delle malattie rare i principali fornitori dei dati (come peraltro prevede anche la normativa di riferimento). Ma i presidi della rete delle malattie rare solo in 8 casi su 18 sono gli unici a poter alimentare il Registro: nelle altre 10 Regioni/PPAA sono titolati ad inserire informazioni nel RRMR anche i professionisti del territorio (6), gli enti gestori del Registro (5), o altri soggetti come i servizi farmaceutici o i distretti sanitari. Il registro si prefigura, quindi, in alcuni casi non solo come strumento di registrazione delle persone con malattia rara ma anche come modalità per condividere specifiche informazioni tra diversi soggetti del sistema.

- **Il controllo e la qualità dei dati**

La grande maggioranza dei rispondenti, ovvero 15 Regioni/PPAA (83,3%), afferma di effettuare un controllo della qualità dei dati presenti nei RRMR. Tali controlli sono relativi in primis alla presenza di record duplicati nel registro: quasi tutte le Regioni/PPAA rispondenti effettuano questo controllo a livello regionale o al momento stesso dell'inserimento nel RRMR o con procedure automatiche di controllo successive o, ancora, al momento dell'invio del flusso di dati al RRMR presso il CNMR-ISS. In alcune regioni viene fatto anche un controllo collegato al codice di esenzione e alla presenza della persona nei flussi amministrativi delle esenzioni. Infine, i dati di meno di un terzo dei casi considerati (5 RRMR su 18) sono linkati alle schede di decesso rendendo automatica la suddi-

visione dei record presenti tra persone viventi o decedute; in un altro caso, questa operazione viene effettuata manualmente una volta all'anno.

Queste informazioni sono importanti per capire l'attendibilità del dato in quanto permettono di capire se i dati elaborati si riferiscano univocamente a persone con malattia rara in vita; va, però, considerato anche il grado di copertura delle informazioni presenti rispetto alla totalità delle persone con malattia rara. Nelle precedenti edizioni di MonitoRare si è messo in evidenza come il dato sul numero di persone con malattia rara contenuto nei RRMR nelle diverse Regioni/PPAA non possa ancora considerarsi stabile per tutte le realtà territoriali, ovvero con un buon grado di copertura dell'intero universo di riferimento (tutte le persone con malattia rara). In questi anni si sono fatti notevoli passi avanti ma analizzando anche il solo dato sulla prevalenza complessiva, ancora molto variabile tra territorio e territorio, emerge un sostanziale processo di convergenza sulla copertura che però non è ancora stata raggiunta. Per questo è stato chiesto alle Regioni/PPAA di indicare se e come effettuino dei controlli sul grado di copertura delle persone registrate nel RRMR: 13 rispondenti affermano di effettuare controlli sulla copertura dei dati del RRMR. I controlli sulla copertura si basano generalmente sul confronto con il flusso amministrativo delle esenzioni e sulla verifica diretta con i centri di riferimento. Appare interessante la metodologia dichiarata dalla Provincia Autonoma di Bolzano che verifica la copertura dei dati inseriti nel registro anche *"in base alla prevalenza delle differenti malattie rare riportata nella letteratura medica o presso altre fonti dati come Orphanet: si stima il numero dei casi attesi in base alla numerosità della popolazione altoatesina e dal rapporto percentuale tra i casi osservati (registrati) e quelli attesi si effettua una quantificazione della copertura"*. Dall'analisi delle risposte emerge quindi come i dati dei RRMR siano sempre di migliore qualità e con una migliore capacità di copertura dell'universo di riferimento. È sicuramente una buona notizia che conforta nell'utilizzo dei dati inviati dalle Regioni/PPAA in una logica aggregata.



● *La registrazione e l'utilizzo dei dati*

La qualità e la copertura dei dati dei RRMR sono l'esito del processo di lavoro messo in atto, dell'organizzazione delle risorse ma anche del supporto informativo sui quali poggiano i RRMR. Non è possibile infatti gestire la mole di dati dei RRMR senza una appropriata piattaforma informatica. È stato quindi chiesto alle Regioni/PPAA di indicare su quale piattaforma informatica si basa il registro e il livello di interoperabilità di tale piattaforma con altri sistemi informativi del SSN.

Riguardo alla piattaforma utilizzata si delineano sostanzialmente tre situazioni:

- ▶ 8 Regioni/PPAA si basano su piattaforme regionali con programmi elaborati dai servizi informatici regionali;
- ▶ 4 Regioni/PPAA utilizzano la piattaforma gratuita offerta alle Regioni dall'Istituto Superiore di Sanità;
- ▶ 6 Regioni/PPAA utilizzano la piattaforma messa a punto dalla Regione del Veneto¹⁵.

Questa diversità può essere allo stesso tempo considerata un elemento di forza e un aspetto di debolezza del sistema ma riflette la realtà che, come del resto in tutta l'organizzazione dei servizi sanitari,

socio-sanitari e sociali, trova modalità di realizzazione diverse nei territori di fronte ai medesimi input del livello centrale. In questo caso, infatti, si trattava di individuare una strada per alimentare il RRMR con i dati concordati sulle persone con malattia rara presenti a livello regionale. Per alcune regioni, la piattaforma sviluppata dal CNMR-ISS per il RRMR ha permesso di sopperire alla difficoltà di dotarsi di un sistema autonomo di rilevazione dei dati.

Altra interessante informazione rilevata è se la piattaforma utilizzata per il RRMR lavora con modalità di interoperabilità con altri sistemi informativi regionali/provinciali o nazionali. È evidente che, nel momento in cui si sta cercando di integrare i sistemi informativi esistenti per affrontare le diverse tematiche in maniera integrata e non con un approccio "a silos", dove i sistemi informativi non comunicando tra di loro creano inevitabilmente diseconomie, ridondanza, inefficienze, è particolarmente interessante capire con quali altri sistemi informativi si interfacci il registro. Complessivamente hanno risposto affermativamente a questa domanda 7 RRMR sui 16 (circa 40%), seppure con diversi gradi di intensità/di implementazione, come evidenziato in Figura 1.

Figura 1: L'interoperabilità dei Registri Regionali delle Malattie Rare

LOMBARDIA	Le informazioni anagrafiche degli assistiti registrati nel ReLMaR provengono dalla Nuova Anagrafe Regionale (NAR), flusso informativo allineato con il Ministero dell'Economia e delle Finanze (MEF).
PIEMONTE / VALLE D'AOSTA	La piattaforma è attualmente inter-operabile con l'Anagrafica Regionale degli Assistiti, con il sistema di gestione del Pronuario Farmaceutico Nazionale, con l'anagrafica dei farmaci galenici prodotti dalle farmacie ospedaliere regionali e con il database dei farmaci esteri la cui importazione è consentita in Italia.
PUGLIA	RRMR del Veneto, RRMR dell'Emilia-Romagna, RRMR della provincia Autonoma di Bolzano, RRMR della Provincia Autonoma di Trento, RRMR della Campania, RRMR dell'Umbria, RRMR della Sardegna
TOSCANA	SDO/SPA, Prescrizioni farmaceutiche, Archivio mortalità, Archivio Esenzioni rilasciate
VENETO	Anagrafe sanitaria, archivio regionale SDO, sistema informativo registro nascita, etc.

¹⁵ Il sistema informativo messo a punto dalla Regione Veneto è condiviso, con diversi gradi di implementazione, tra le seguenti Regioni: PA di Trento e PA di Bolzano, Emilia-Romagna, Campania, Puglia, Sardegna, Umbria

Per ultimare la rilevazione sulle modalità informatiche è stato rilevato che 12 piattaforme dei RRMR avrebbero le potenzialità per essere interoperabili con le infrastrutture di ricerca e bio-banking.

● **La condivisione dei dati**

I RRMR e il RNMR sono ormai un punto di riferimento importante per tutto il sistema malattie rare e anche per le associazioni delle persone con malattia rara. Tuttavia è ancora percepito come molto difficile accedere ai dati aggregati dei RRMR e comunque, anche se questi sono disponibili su siti o su report, non sempre risultano aggiornati oppure riportano solo i dati aggregati sul numero complessivo di persone con malattia rara in quel determinato territorio. Per questo attraverso la scheda si è cercato di capire quale sia la politica di condivisione delle informazioni da parte dei vari RRMR chiedendo quali elaborazioni vengono fatte, con chi sono condivise e con quale periodicità.

Tutti i RRMR effettuano delle elaborazioni sui dati raccolti a conferma che le Regioni/PPAA non vivono questo strumento come il mero adempimento di un debito informativo verso il livello nazionale ma come una base di dati utile anche a livello territoriale per la programmazione e gestione del settore

delle malattie rare.

Come si vede dalla Figura 2 è attività comune per tutti i registri elaborare i dati relativi al numero assoluto di persone con malattia rara analizzandoli per genere ed età. Altri tipi di elaborazioni sono invece meno frequenti come nel caso dei confronti con le altre Regioni/PPAA che viene realizzata solo nel caso di 6 registri su 16. Coerentemente con la propria funzione di supporto alla programmazione regionale i RRMR si concentrano sul territorio di competenza, mentre il tema del confronto con le altre realtà regionali può, invece, trovare nel RNMR una sua più puntuale collocazione, fermo restando che la logica di confronto e di condivisione dei dati, è una strada irrinunciabile per operare delle strategie di controllo della qualità volta al miglioramento continuo dei dati e delle informazioni raccolte.

Un'altra informazione interessante è relativa alla periodicità con cui avvengono le elaborazioni effettuate sui dati dei RRMR (vd. Figura 3). Dalle risposte emerge come nella maggior parte dei casi non esista una periodicità definita, ma che le elaborazioni avvengano soprattutto "una tantum", oppure "quando necessario", "secondo necessità", "secondo richiesta", soprattutto a supporto della programmazione regionale.

Figura 2: Tipologie di elaborazioni realizzate sui dati dei RRMR (risposta multipla)

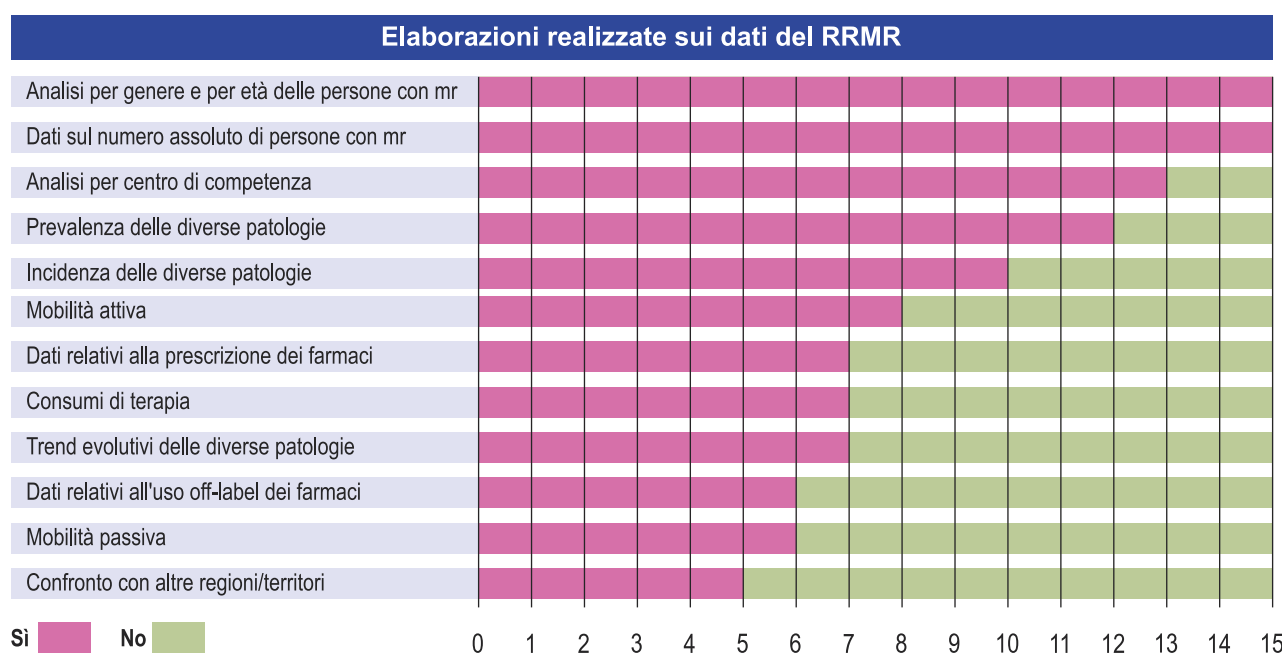
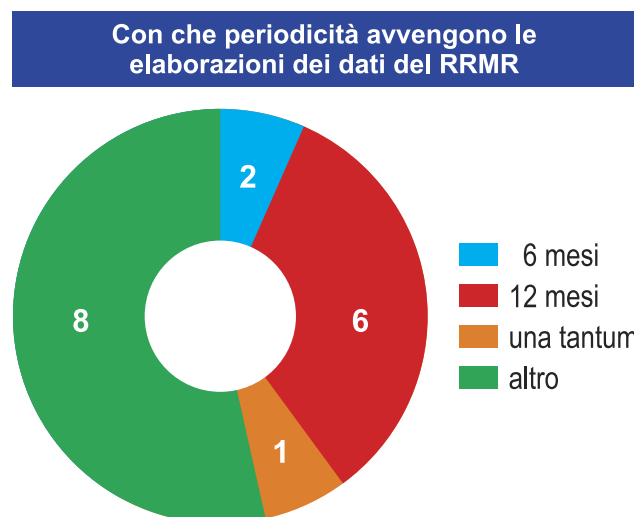




Figura 3: periodicità delle elaborazioni realizzate sui dati dei RRMR



È anche interessante notare come siano ben 7 i RRMR e 8 le Regioni/PPAA che hanno predisposto un link¹⁶ dove poter trovare direttamente le elaborazioni prodotte: è questa sicuramente una importante politica di trasparenza e di condivisione dei dati.

Tutte le Regioni/PPAA che non hanno attivato il link affermano che le informazioni aggregate disponibili nei RRMR possono comunque essere richieste da alcune categorie di persone come professionisti del sistema sanitario, associazioni, cittadini qualora la richiesta sia debitamente motivata e non violi le disposizioni in materia di protezione dei dati personali.

Infine 16 RRMR sui 18 coinvolti affermano che le informazioni raccolte vengono condivise con i professionisti sanitari e con le associazioni delle persone con malattia rara per lo più attraverso convegni, incontri e pubblicazione di report, oltre che attraverso la produzione di statistiche in linea, congruenti con il proprio livello di profilazione, per quanti sono abilitati ad operare sul RRMR.

● *L'utilizzo dei dati per il percorso individuale delle persone con malattia rara*

L'ultima parte della scheda richiedeva informazioni riguardo il collegamento del RRMR con altre funzionalità che accompagnano il percorso clinico e assistenziale delle persone con malattia rara. Alcune Regioni/PPAA, infatti, hanno combinato la necessità di disporre di dati aggregati validi ed attendibili sulle diagnosi a quella di accompagnare il percorso della persona con malattia rara mettendo in relazione, attraverso la piattaforma informatica del RRMR, diverse professionalità e funzionalità che normalmente sono tra loro separate. Ci sono quindi oggi RRMR che, rispondendo al debito informativo verso il RNMR come definito dal DM n. 279/2001, riescono ad avere informazioni aggregate sulle persone con malattia rara nella propria regione, altre che, oltre a questo, riescono a gestire il percorso assistenziale della persona con malattia rara collegando al centro di riferimento altre professionalità e ambiti assistenziali come il Medico di Medicina Generale/Pediatra di Libera Scelta, le farmacie, i medici specialistici, i presidi sanitari del territorio. Tra queste 5 Regioni/PPAA collegano attraverso il RRMR alcuni professionisti coinvolti nella presa in carico della persona e, in particolare, 2 di queste sviluppano all'interno del registro la cartella clinica della persona con malattia rara connettendo tutti i professionisti che a vario titolo sono coinvolti nella gestione del percorso assistenziale.

Il percorso del fascicolo sanitario o della cartella clinica informatizzata è stato da anni avviato su tutto il territorio nazionale per tutti i cittadini ma sono ancora poche le esperienze davvero attivate. È quindi un percorso sicuramente interessante per le persone con malattia rara poter disporre di un sistema di questo tipo che garantisce la circolarità delle informazioni sulla propria storia clinica nei luoghi dove si vive e con tutte le figure che ne hanno titolarità.

¹⁶ EMILIA ROMAGNA: <http://salute.regione.emilia-romagna.it/assistenza-ospedaliera/malattie-rare>
 LAZIO: www.regione.lazio.it/malattierare/dati.php
 LIGURIA: <http://old.iss.it/cnmr/index.php?id=2528&tipo=14>
 LOMBARDIA: <http://malattierare.marionegri.it/content/view/92/95/>
 PIEMONTE / VdA: www.malattierarepiemonte.it
 TOSCANA: <http://malattierare.toscana.it/dati-statistici/>
 SICILIA: http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_AreeTematiche/PIR_Epidemiologia/PIR_Registridipatologia/PIR_RegistroRegionaledelleMalattieRare

Nell'approccio volto all'empowerment individuale portato avanti da UNIAMO F.I.M.R. Onlus è anche importante capire quale sia il grado di accessibilità ai propri dati da parte della persona con malattia rara. 8 RRMR hanno dichiarato che la persona con malattia rara può avere accesso alle informazioni riguardanti la propria persona presenti nel RRMR. In termini generali le persone con malattia rara possono accedere al certificato di diagnosi ma anche al piano terapeutico individuale e, in alcuni casi, al progetto riabilitativo individuale. Solo in un caso l'accesso a questi dati avviene tramite richiesta al Centro di coordinamento, negli altri casi la persona con malattia rara riceve un PIN di accesso alle informazioni disponibili che la rende autonoma nei successivi passaggi. Da notare che 6 dei RRMR che consentono alle persone con malattia rara di accedere alle informazioni sul proprio percorso hanno anche il collegamento con altre funzionalità. Sono quindi 6 i RRMR che hanno interpretato il proprio ruolo non solo come terminale di informazioni ma

come attore attivo nel percorso clinico/assistenziale della persona con malattia rara. Sempre per capire il grado di potenziale utilizzo da parte delle persone con malattia rara del RRMR si è voluto rilevare anche la possibilità da parte delle persone con malattia rara di essere diretti fornitori di informazioni sulla piattaforma del RRMR: solo la Regione del Veneto ha risposto che tale funzionalità è in corso di realizzazione e che a breve le persone con malattia rara potranno inserire direttamente delle informazioni nel RRMR.

Da ultimo è stato chiesto di indicare se vengono rilevate informazioni sui farmaci orfani e off-label erogati nella Regione/PA alle persone con malattia rara censite nel RRMR. Queste informazioni non sono state ricomprese nel set minimo di informazioni concordato nell'Accordo Conferenza Stato Regioni del 2007 rispetto al flusso dei dati dai RRMR al RNMR. Sono, però, elementi ritenuti di fondamentale importanza dalle persone con malattia rara e dalle loro associazioni e quindi si è voluto capire quante e quali RRMR

Figura 4: Informazioni disponibili su farmaci orfani e off-label nei Registri Regionali delle MR

EMILIA ROMAGNA	Prescrizione, posologia, principio attivo erogato, durata del piano, autorizzazione all'erogazione gratuita, letteratura scientifica a supporto della richiesta, dati clinici del paziente
FRIULI V.G.	Su richiesta può essere eseguito un link con il dataset dal Servizio Farmaceutico Regionale
LAZIO	Principio attivo e posologia
LIGURIA	Farmaco erogato
LOMBARDIA	Principio attivo, Nome commerciale, Codice farmaco (AIC), Forma farmaceutica, Posologia
P.A. BOLZANO	Prescrizione con relativi dosaggi e giustificazione dell'utilizzo di tutti i prodotti (non solo farmaci) extra-LEA (off-label compresi) erogati ¹⁷ . Il sistema può registrare anche le prescrizioni di farmaci orfani.
P.A. TRENTO	Prescrizione ed erogazione, autorizzazione a farmaci e altri trattamenti extra-LEA
PIEMONTE / VALLE D'AOSTA	I piani terapeutici erogati per malattia rara, eventuali reazioni avverse o mancanza di efficacia.
PUGLIA	Farmaco erogato
TOSCANA	Sul piano terapeutico elettronico è presente la scelta dei farmaci (codice AIC, forma farmaceutica, posologia, classe e durata per ciascun farmaco prescritto, indicazione della disponibilità nel magazzino regionale. Il medico prescrittore può dare indicazione sulla non sostituibilità di ciascun farmaco specificandone le motivazioni, e su ciascun farmaco può dare indicazione dell'uso off-label, con indicazione della relativa motivazione) e la scelta di preparazioni galeniche standard e/o specifiche preparazioni (formulazione, posologia, durata)
VENETO	Principio attivo, codice ATC, classe di rimborsabilità, posologia, modalità di somministrazione, nota AIFA, uso off-label, dati previsti da schede di monitoraggio AIFA, contenuti delle schede previste dalla normativa per la prescrizione di galenici, farmaci esteri, etc., informazioni per attività di farmacovigilanza, dati relativi a farmacia che procura, che eroga e chi somministra il trattamento, richiesta motivata di erogazione come integrazione ai LEA, motivazione approvazione/diniego, etc.

¹⁷ Una specifica commissione provinciale valuta sulla base dell'evidenza scientifica esistente se la prescrizione è adeguata o meno e, in caso positivo, l'erogazione è a carico del Servizio Sanitario Provinciale.



le rilevino. A questa domanda hanno risposto affermativamente 12 dei RRMR coinvolti come dettagliato in Figura 4.

Sono informazioni molto importanti e fondamentali, se condivise e confrontate tra i diversi territori, per una buona programmazione e una corretta comunicazione con AIFA. Si auspica che anche queste informazioni possano essere oggetto di ulteriori momenti di confronto con le organizzazioni rappresentative delle persone con malattia rara.

3.2 Le persone con malattia rara in Italia: numeri e caratteristiche

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

La scheda inviata alle regioni sui RRMR conteneva una tabella nella quale è stato chiesto di indicare il numero complessivo di persone con malattia rara inserite al 30/06/2017 (quindi antecedentemente all'adeguamento dei RRMR all'aggiornamento dei LEA) e la sua disaggregazione secondo alcune caratteristiche socio-demografiche di base, come il genere e l'età, oltre che altri dati per stimare fenomeni quali l'incidenza e la mobilità.

Delle 19 Regioni/PPAA che hanno risposto, 3¹⁸ non hanno compilato questa tabella mentre la regione Lombardia ha fornito i dati al 31/12/2015 e la Regione Basilicata al 31/12/2016. Dai dati forniti dalle 16 Regioni/PPAA emergono delle importanti riflessioni non solo rispetto alla stima complessiva di persone con malattia rara in Italia ma anche sulla prevalenza, l'incidenza e la composizione delle persone con malattia rara nei diversi territori che ci portano a pensare che la strada della stabilizzazione dei dati presenti nei RRMR sia ancora un processo in divenire e non ancora a regime, come i tassi di prevalenza indicati in Figura 5 ben evidenziano: di fronte al dato medio pari a 0,53% il campo di variazione oscilla da un minimo di 0,25% ad un massimo di 0,76%. Va precisato comunque fin da subito che si tratta ovviamente di una sottostima del



numero totale perché non vengono considerate le persone con malattia rara residenti nella Regione/PPAA ma in carico a presidi/centri fuori dai relativi confini (aspetto sul quale ritorneremo più avanti).

Il primo dato su cui riflettere si riferisce al numero complessivo di persone con malattia rara (esclusa la celiachia) registrate nei RRMR e residenti nella stessa regione: complessivamente si tratta di 236.460 PcMR su una popolazione complessiva di poco meno di 45 milioni di abitanti¹⁹ (sui 60,6 milioni complessivi). Oltre ai dati raccolti e presentati in Figura 5, che si ritengono abbastanza omogenei da poter essere sommati, è disponibile anche il dato della regione Piemonte-Valle d'Aosta²⁰ che non si è utilizzato assieme agli altri in quanto il RRMR registra non solo le patologie previste dall'Allegato A del DM n. 279/2001 ma anche altre 50 patologie rare non incluse nel predetto elenco. I dati forniti dalla Regione Piemonte e relativi al 30 giugno 2017 riportano 32.290 persone con malattia rara in carico ai centri dell'area vasta e residenti in regione, pari allo 0,71% della popolazione residente al 1° gennaio 2017, con una prevalenza più elevata rispetto alle altre regioni proprio per i motivi anzidetti.

Al di là del numero assoluto (di gran lunga superiore

¹⁸ Si tratta della Regione Abruzzo, Liguria e Sicilia.

¹⁹ Dati al primo gennaio 2017 ricavati dal sito ISTAT <http://demo.istat.it/>

²⁰ Il RRMR del Piemonte/Valle d'Aosta comprende anche persone con malattie rare non incluse nel DM n. 279/2001.

Figura 5: Numero di persone con malattia rara di cui al DM n. 279/2001 (esclusa la celiachia) inserite nel RRMR e residenti in Regione in carico a Presidi/Centri accreditati dalla Regione

REGIONE / PA	Data di riferimento	N° PcMR residenti	Popolazione residente al 1-1-2017	Prevalenza PcMR
BASILICATA	31/12/2016	928	570.365	0,16%
CAMPANIA	30/06/2017	18.514	5.839.084	0,32%
EMILIA ROMAGNA	30/06/2017	19.808	4.448.841	0,45%
FRIULI VENEZIA GIULIA	30/06/2017	3.101	1.217.872	0,25%
LAZIO	30/06/2017	44.663	5.898.124	0,76%
LOMBARDIA	31/12/2015	58.509	10.019.166 ²¹	0,58%
MOLISE	30/06/2017	858	310.449	0,28%
PA BOLZANO	30/06/2017	3.238	524.256	0,62%
PA TRENTO	30/06/2017	2.240	538.604	0,42%
PUGLIA	30/06/2017	19.697	4.063.888	0,48%
SARDEGNA	30/06/2017	5.209	1.653.135	0,32%
UMBRIA	30/06/2017	4.557	888.908	0,51%
TOSCANA	30/06/2017	22.333	3.742.437	0,60%
VENETO	30/06/2017	32.805	4.907.529	0,67%
TOTALE		236.460	44.622.658	0,53%

anche ai 160.584 rilevati nella precedente edizione di *MonitoRare* attraverso l'analisi delle fonti disponibili on line e/o l'interfaccia diretta con le Regioni/PPAA e relativi ad una popolazione sostanzialmente analoga), è interessante confrontare i dati in trend storico, almeno limitatamente ai territori per i quali ciò è possibile, per meglio apprezzare l'evoluzione del grado di copertura della popolazione delle PcMR da parte dei RRMR (vd. Figura 6). Nelle cinque regioni considerate, nel giro di soli 2/2,5 anni il numero di PcMR censite nei RRMR è complessivamente aumentato di oltre 1/3, con velocità diverse a seconda del differente livello di copertura del RRMR all'inizio del periodo di osservazione considerato (relativo agli anni 2014/2015). Un notevole aumento ascrivibile non tanto ad un incremento del numero di persone con malattia rara quanto alla "messa a sistema" dei registri, ovvero alla migliorata capacità dei diversi presidi/centri di intercettare le situazioni, registrarle e quindi averne traccia (in linea con quanto auspicato anche dai provvedimenti relativi alle ERNs).

Il dato fornito dai RRMR per questa edizione di *MonitoRare* è ancora più importante in quanto si riferisce complessivamente al 73,7% della popolazione italiana e quindi non è un esercizio troppo teorico applicare la prevalenza registrata in questo pool di regioni all'intera popolazione italiana per stimare il numero di persone con malattia rara in Italia.

Ci cimentiamo quindi anche quest'anno nell'esercizio della stima del numero complessivo di persone con malattia rara in Italia, proiettando la prevalenza registrata nell'area territoriale costituita dal pool di regioni che hanno aderito alla rilevazione, pari a 0,53%, all'intera popolazione italiana (vd. Figura 7). È un esercizio che parte sostanzialmente da due presupposti:

- i dati raccolti rappresentino una buona copertura del totale delle persone con malattia rara residenti in ciascuna regione;
- ci sia una equi-distribuzione delle persone con malattia rara in Italia ovvero tendenzialmente la stessa prevalenza in tutto il territorio nazionale.

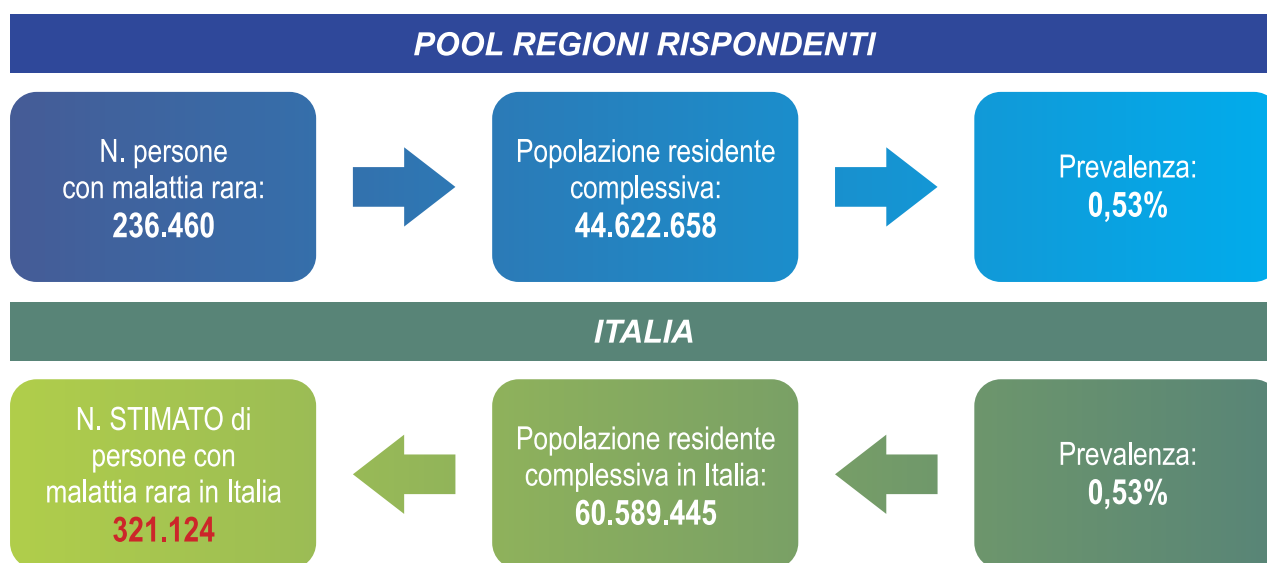
²¹ Il numero indicato comprende il data-linkage dei dati provenienti dal registro regionale (ReLMaR) e i dati amministrativi delle esenzioni in relazione alle patologie comprese del DM n. 279/2001. Al riguardo si veda la pubblicazione "Registro Lombardo Malattie Rare (ReLMaR), Rapporto al 31 dicembre 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.



Figura 6. Numero di persone con malattia rara di cui al DM n. 279/2001 (esclusa la celiachia) inserite nel RRMR e residenti in Regione in carico a Presidi/Centri accreditati dalla Regione: il confronto con i dati del primo rapporto MonitoRare

Regione	Dati pubblicati nel primo rapporto (MonitoRare 2015)		Ultimi dati disponibili (MonitoRare 2018)		Variazione (MonitoRare 2018 – MonitoRare 2015)	
	Data di riferimento	N. PcMR	Data di riferimento	N. PcMR	Valore Assoluto	Valore Percentuale
Emilia-Romagna	31/12/2014	15.003	30/06/2017	19.808	4.805	32,0%
Lombardia	31/12/2014	21.429	31/12/2015	24.904	3.475	16,2%
Puglia	14/05/2015	9.145	30/06/2017	19.697	10.552	115,4%
Veneto	30/06/2015	26.909	30/06/2017	32.805	5.896	21,9%
<i>Totale aggregato</i>		72.486		97.214	24.728	34,1%

Figura 7: stima (mobilità esclusa) del numero complessivo di persone con malattia rara di cui al DM n. 279/2001 (celiachia esclusa) in Italia a partire dal numero di persone con malattia rara presenti nei RRMR e residenti nella stessa regione



Nella stima complessiva si deve, però, tenere conto anche della mobilità delle persone con malattia rara e quindi di quante persone vengono registrate da centri di competenza di Regioni/PPAA diverse da quelle di residenza. La Figura 8 presenta questa informazione, compreso il calcolo del tasso di attrattività, per le Regioni/PPAA che hanno fornito i dati con il dettaglio richiesto (tutte a meno dell'area vasta Piemonte/Valle d'Aosta e della Sardegna).

Il numero di persone con malattia rara certificato da centri della regione ma residente fuori regione è molto diversificato da territorio a territorio: si varia, infatti, dal 2,6% dell'Umbria al 34,5% della Toscana. Oltre ai dati riportati in tabella è disponibile anche l'informazione relativa a Piemonte/Valle d'Aosta che al 30/06/2017 risultavano avere registrati nel RRMR 1554 persone con malattia rara residenti fuori regione con un tasso di attrazione pari al 4,6%. È una diversità così

²² Per omogeneità con il dato della prima edizione di MonitoRare il numero indicato in questa tabella si riferisce ai soli dati provenienti dal registro regionale (ReLMaR) e non include anche i dati provenienti dal data-linkage con i dati amministrativi delle esenzioni.

Figura 8: Numero di persone con malattia rara di cui al DM n. 279/2001 (celiachia esclusa) inserite nel RRMR e tasso di attrattività

REGIONE / PA	N. PcMR residenti in regione	N. PcMR residenti fuori dalla regione	Totale PcMR	Tasso di attrattività (PcMR fuori regione/ PcMR totali)
BASILICATA	928	163	1.091	14,9%
CAMPANIA	18.514	2.071	20.585	10,1%
EMILIA ROMAGNA	19.808	4.310	24.118	17,9%
FRIULI VENEZIA GIULIA	3.101	742	3.843	19,3%
LAZIO	44.663	16.875	61.538	27,4%
LOMBARDIA	58.509	4.817	63.326	7,6%
MOLISE	858	388	1.246	31,1%
PA BOLZANO	3.238	704	3.942	17,9%
PA TRENTO	2.240	131	2.371	5,5%
PUGLIA	19.697	1.863	21.560	8,6%
UMBRIA	4.557	123	4.680	2,6%
TOSCANA	22.233	12.249	34.582	34,5%
VENETO	32.805	6.102	38.907	15,7%
TOTALE	231.251	50.538	281.789	17,9%

accentuata che è difficile da giustificare esclusivamente con la presenza di poli di eccellenza in determinati territori, che sicuramente funzionano come magneti di attrazione per le famiglie, ma rimanda ad una certa instabilità dei dati di alcuni territori, sulla quale effettuare ulteriori approfondimenti.

Per la stima del numero complessivo di persone con malattia rara in Italia, sulla base dei dati rilevati, si può stimare che circa un 20% delle persone con malattia rara ricorrano a centri al di fuori della propria regione di residenza. La stima precedente di poco più di 321.124 unità può essere quindi aumentata del 20% arrivando a **385.348 PcMR** con una prevalenza pari allo **0,64%**, dato molto vicino a quello stimato nella precedente edizione di MonitoRare (0,59%) in relazione allo scenario che era stato definito come “consolidato” ovvero basato sui RRMR con i dati più stabili²³. Il fatto che la stima basata sui dati comunicati dal pool di Regioni/PPAA rispondenti si stia avvicinando al calcolo precedentemente basato solo sulle Regioni/PPAA più consolidate sta a dimostrare come questa grandezza stia cominciando a diventare qualcosa di più certo collocando su circa 400.000 le persone con ma-

lattia rara compresa nell’elenco di cui all’Allegato A del DM n. 279/2001 (sprue celiaca esclusa): dal prossimo anno si comincerà a capire quanto inciderà l’allargamento della lista di malattie rare prevista dai nuovi LEA. Al riguardo è utile ricordare quanto scritto nella premessa del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 dove si afferma che “*Si può stimare che la prevalenza dei malati rari complessivamente considerati sia dal 50 al 100% superiore a quella stimata per il solo elenco del DM n. 279/2001, cioè da 7,5 a 10 per 1000 residenti.*” Applicando la formula in questione al dato precedente, arriviamo a dire con una buona approssimazione che il **numero complessivo di tutte le persone con malattia rara in Italia** può ragionevolmente collocarsi nell’intervallo compreso tra **578.022** e **770.700** unità con una prevalenza tra lo 0,95% e l’1,27%. Sono sicuramente numeri importanti ma, purtroppo, ancora poco stabili. Su questo aspetto sarà interessante vedere nel medio-breve termine gli effetti dell’aggiornamento dei LEA e, in particolare, del nuovo elenco delle malattie rare. Un altro, fondamentale, contributo per riuscire a rendere meno sfocata la “fotografia” del fenomeno.

²³ Nella precedente edizione di MonitoRare, ai fini della stima del numero di PcMR nello scenario cd. “consolidato” erano stati considerati solo i dati dei RRMR di PA di Bolzano, Lombardia e Veneto.



3.2.2 Le persone con malattia rara in Italia: alcune caratteristiche

Un elemento di novità di questa edizione di Monitorare è rappresentato dalla possibilità di descrivere anche alcune fondamentali caratteristiche socio-demografiche delle persone con malattia rara. Grazie ai dati forniti dai RRM, limitatamente alle persone con malattia rara residenti nella stessa regione, è possibile confrontare la distribuzione per genere ed età di queste persone (Figura 9). Ne esce un quadro molto interessante che evidenzia le differenze esistenti tra le varie regioni, aspetto che apre ancora una volta una riflessione sulla tenuta dei dati e sulla loro copertura reale rispetto alla popolazione.

Il primo dato che emerge nell'analizzare la distribuzione complessiva per genere è la, seppur leggera, maggior prevalenza delle donne sugli uomini (52% vs. 48%²⁴). Nei vari territori, però, non è sempre così: infatti, nelle regioni Campania e Molise oltre il

50% delle persone con malattia rara registrate sono uomini. Le differenze regionali, anche nel caso della suddivisione per genere, sono quindi molto accentuate il che porta a riflettere se la distribuzione per genere dipenda dal territorio, dalla prevalenza delle diverse patologie nei vari territori oppure, nuovamente, da una ancora parziale copertura dei dati, anche con riferimento alle diverse malattie monitorate, e quindi dalla loro ancora instabilità.

Ancora più interessante, rispetto alla distribuzione di genere, è l'analisi per età ottenuta distinguendo, grezzamente, le persone con malattia rara in minorenni e maggiorenni. Le malattie rare, infatti, sono spesso associate all'età pediatrica, che in genere ne rappresenta il periodo principale di insorgenza, tanto che per alcune patologie spesso è difficile trovare dei percorsi specifici in età adulta. Per alcune patologie le scoperte cliniche e farmacologiche hanno portato, infatti, degli altissimi impatti sulla vita delle persone con malattia

Figura 9: distribuzione per genere delle persone con malattia rara di cui al DM n. 279/2001 (celiachia esclusa) inserite nel RRM e residenti nella stessa regione

REGIONE / PA	Maschi			Femmine			% Maschi	% Femmine
	n. PcMR residenti in regione	Popolazione residente	Prevalenza	n. PcMR residenti in regione	Popolazione residente	Prevalenza		
BASILICATA	539	280.176	0,19%	389	290.189	0,13%	58,1%	41,9%
CAMPANIA	9.659	2.843.239	0,34%	8.855	2.995.845	0,30%	52,2%	47,8%
EMILIA ROMAGNA	9.628	2.157.286	0,45%	10.180	2.291.555	0,44%	48,6%	51,4%
FRIULI VENEZIA GIULIA	1.213	589.751	0,21%	1.818	628.121	0,29%	40,0%	60,0%
LAZIO	21.621	2.846.876	0,76%	23.042	3.051.248	0,76%	48,4%	51,6%
LOMBARDIA	26.544	4.894.363	0,54%	31.965	5.124.803	0,62%	45,4%	54,6%
MOLISE	486	152.777	0,32%	372	157.672	0,24%	56,6%	43,4%
PA BOLZANO	1.629	258.948	0,63%	1.609	265.308	0,61%	50,3%	49,7%
PA TRENTO	1.112	263.650	0,42%	1.128	274.954	0,41%	49,6%	50,4%
PUGLIA	8.723	1.974.157	0,44%	10.974	2.089.731	0,53%	44,3%	55,7%
SARDEGNA	2.388	811.407	0,29%	2.821	841.728	0,34%	45,8%	54,2%
UMBRIA	2.193	426.959	0,51%	2.364	461.949	0,51%	48,1%	51,9%
TOSCANA	10.348	1.802.884	0,57%	11.985	1.939.553	0,62%	46,3%	53,7%
VENETO	16.366	2.394.567	0,68%	16.439	2.512.962	0,65%	49,9%	50,1%
TOTALE	112.449	21.697.040	0,52%	123.941	22.925.618	0,54%	47,6%	52,4%

²⁴ Nell'area vasta Piemonte/Valle d'Aosta la proporzione è invertita con un 52% di uomini per il probabile effetto delle ulteriori patologie considerate

Figura 10: persone minori di 18 anni con malattia rara di cui al DM n. 279/2001 (celiachia esclusa) inserite nel RRRM e residenti nella stessa regione

REGIONE / PA	N. PcMR residenti in regione	Popolazione residente < 18 anni	PcMR < 18 anni residenti in Regione	% PcMR < 18 anni sul totale delle PcMR residenti in Regione	Prevalenza PcMR < 18 anni
BASILICATA	928	87.045	118	12,7%	0,14%
CAMPANIA	18.514	1.074.220	2.169	11,7%	0,20%
EMILIA ROMAGNA	19.808	710.532	6.317	31,9%	0,89%
FRIULI VENEZIA GIULIA	3.101	181.476	838	27,0%	0,46%
LOMBARDIA	58.509	1.676.730	9.935	17,0%	0,59%
MOLISE	858	44.436	92	10,7%	0,21%
PA BOLZANO	3.238	100.672	658	20,3%	0,65%
PA TRENTO	2.240	95.760	522	23,3%	0,55%
PUGLIA	19.697	679.848	5.996	30,4%	0,88%
SARDEGNA	5.209	234.025	1.108	21,3%	0,47%
UMBRIA	4.557	215.859	916	20,1%	0,42%
TOSCANA	22.333	569.203	6.504	29,1%	1,14%
VENETO	32.805	809.344	10.262	31,3%	1,27%
TOTALE	191.797	6.479.150	45.435	23,7%	0,7%

rara aumentandone la speranza di vita e dando quindi un arco di vita che supera di molto l'età minore e si avvicina spesso all'età anziana. Rappresentare questa realtà è sicuramente un'operazione molto importante perché potrà influire anche sulla programmazione dei servizi sanitari ma anche sociali e socio-sanitari per le persone con malattia rara.

La prima riflessione che emerge dall'analisi dei dati riportati in Figura 10 è il fatto che mediamente 1 persona con malattia rara su 5 è di minore età, ovvero 4 su 5 sono maggiorenni. È un dato interessante perché nella percezione comune, forse molto influenzata dalla narrazione che passa per i mass media o per le situazioni limite che trovano spazio nei canali di comunicazione, l'idea di persona con malattia rara rimanda più verso i bambini che verso gli adulti.

Anche in questo caso, però, emergono differenze notevoli, ancora più profonde rispetto ai dati sul genere. Infatti emerge come in Piemonte e Valle d'Aosta la percentuale di minori sul totale delle persone con malattia rara sia al di sotto del 5% (anche per il probabile effetto dell'inclusione di altre malattie, tipicamente dell'adulto tra quelle monitorate) mentre in Emilia Romagna e Veneto superano il 30% fino ad arrivare ad

oltre il 35% in Lombardia.. Questi dati, essendo riferiti alle sole persone con malattia rara residenti nella regione, sono al netto della mobilità tra regioni e quindi è necessario capire a cosa siano dovute queste differenze. Potrebbero, ad esempio, essere imputabili alla incompletezza dei dati oppure essere legati nella maggiore capacità di diagnosi fin dalla più tenera età di alcuni territori, anche in ragione dei programmi di screening neonatale avviata, oppure ad eventuali differenze di insorgenza delle patologie nei diversi territori.

Ragionando in termini di prevalenza, dal dato pari a 0,53% nella popolazione complessiva, negli under 18 questo valore sale allo 0,70%. È così possibile stimare il numero totale di bambini/ragazzi con malattia rara presenti in Italia applicando la prevalenza al totale della popolazione residente in Italia con meno di 18 anni (Figura. 11).

Anche in questo caso, come per quanto fatto nel caso delle persone con malattia rara complessiva, è possibile tenere conto della mobilità pediatrica ovvero lo spostamento delle persone dalla propria regione di residenza. In questo caso non sono disponibili i dati sui



Figura 11 stima del numero complessivo di persone minorenni con malattia rara di cui al DM n. 279/2001 (celiachia esclusa) in Italia a partire dal numero di persone con malattia rara presenti nei RRMR e residenti nella stessa regione



minori non residenti: per semplicità quindi applichiamo la stessa correzione utilizzata per il numero complessivo pari al 20% in più. Applicando questo valore di correzione si ottiene che i minori dei 18 anni con malattia rara (sempre in riferimento al DM n. 279/2001) potrebbero essere quantificati in circa 83.400 bambini/ragazzi in tutta Italia.

L'ultimo dato molto interessante che i RRMR sono stati

richiesti di fornire è la quantità di nuove persone con malattia rara registrate nei RRMR nei primi 6 mesi del 2017: sono 14 le Regioni/PPAA per le quali è stato fornito il dato. Presupponendo che la distribuzione dei nuovi inserimenti sia omogenea nell'arco dell'anno, il dato sui primi 6 mesi è stato raddoppiato e rapportato al numero complessivo di persone con malattia rara per individuare l'"incidenza" di nuovi inserimenti (che non sempre coincidono con nuove diagnosi) nei RRMR effettuati in un anno (vd. Figura 12). Il dato dell'incidenza complessiva nel pool di regioni disponibili è di poco superiore all'11%²⁵. Va precisato che non si tratta di una vera e propria incidenza epidemiologica, specie nei RRMR che non sono ancora a regime, ragion per cui alcune di queste nuove registrazioni non coincidono necessariamente con

nuove diagnosi ma potrebbero essere semplicemente nuovi inserimenti nel RRMR di persone già diagnosticate. Dal momento in cui tutti i nuovi casi registrati coincideranno con nuove diagnosi e quindi si saranno state sanate tutte le situazioni ancora non registrate, allora si potrà capire quale è realmente l'incidenza di nuove diagnosi.

Figura 12: incidenza dei nuovi inserimenti sul numero di persone con malattia rara di cui al DM n. 279/2001 (celiachia esclusa) inserite nel RRMR e residenti in Regione

REGIONE / PA	N. PcMR residenti in Regione inserite nel RRMR	Nuovi inserimenti PcMR stimati in un anno	Incidenza stimata in un anno
CAMPANIA	18.514	1.234	6,7%
EMILIA ROMAGNA	19.808	2.490	12,6%
FRIULI VENEZIA GIULIA	3.101	570	18,4%
LAZIO	44.663	5.344	12,0%
MOLISE	858	62	7,2%
PA BOLZANO	3.238	346	10,7%
PA TRENTO	2.240	352	15,7%
PUGLIA	19.697	2.578	13,1%
SARDEGNA	5.209	894	17,2%
UMBRIA	4.557	658	14,4%
TOSCANA	22.333	2.366	10,6%
VENETO	32.805	2.852	8,7%
TOTALE	177.023	19.746	11,2%

²⁵ In questo caso il dato del RRMR dell'area vasta Piemonte/Valle d'Aosta è leggermente superiore al dato medio nazionale in quanto si stimano circa 3.900 nuovi inserimenti di PcMR nel corso dell'anno per un'incidenza stimata pari al 12,0%.

4. La metodologia di lavoro del quarto rapporto

Romano Astolfo

Stefania Porchia

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 maggiormente rappresentativa a livello nazionale delle associazioni di utenza del settore delle malattie rare evidenzia il ruolo fondamentale che le persone con malattia rara rivestono 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 di questa sezione.

I materiali che seguono, possono essere divisi in tre macro-sezioni in funzione del contesto di riferimento. In primis si effettua una fotografia della situazione italiana nel più generale contesto europeo (Sezione B) attraverso la "lente" degli indicatori definiti dalla "Raccomandazione EUCERD sugli indicatori chiave per i Piani/le Strategie Nazionali per le Malattie Rare" del 6 giugno 2013²⁶.

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

Proseguendo nel percorso avviato nelle precedenti edizioni del rapporto, per ciascuna area di intervento sono stati individuati degli indicatori di riferimento, alcuni dei quali sono stati direttamente desunti dagli indicatori previsti per il monitoraggio del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016; mentre altri sono

²⁶ Nella seconda edizione del rapporto questa analisi non era stata sviluppata a questo livello di dettaglio in quanto non essendo più stato aggiornato il rapporto annuale EUCERD sullo stato dell'arte delle attività per le malattie rare in Europa (i cui ultimi dati disponibili erano aggiornati a fine 2013) non era stato possibile desumere da fonte certa e attendibile tutti i valori degli indicatori definiti dalla raccomandazione EUCERD citata.



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 2013/2014²⁷, dalle competenze sviluppate nella partecipazione ai vari gruppi di coordinamento regionale per le malattie rare nei quali la Federazione è coinvolta e, ultimo, ma non meno importante, dalle conoscenze acquisite e dalle relazioni intessute nei numerosi progetti e iniziative sviluppate con i diversi portatori di interesse del settore delle malattie rare (Ministero della Salute, Regioni e Province Autonome, ISS CNMR, Agenas, Federazioni e Società scientifiche dei medici, Fondazione Telethon, TNGB, Farindustria, CARD, Case Farmaceutiche,). Ciascun paragrafo della Sezione C prevede una breve introduzione sull'oggetto, generalmente sviluppata riprendendo, da un lato le previsioni contenute sul tema nella "Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare" e dall'altro i contenuti del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016. Seguono, se presenti, i principali provvedimenti approvati sull'oggetto nel corso dell'ultimo quinquennio²⁸ 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, lad-



²⁷ La seconda Conferenza Nazionale EUROPLAN è stata realizzata nell'ambito del work-package n. 4, coordinato per la parte di competenza dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità e da EURORDIS, dell'EUCERD Joint Action (2012-2015).

²⁸ 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.

dove pertinenti, ulteriori elementi inerenti il tema oggetto di discussione: sia in termini di buone pratiche e/o esperienze significative che si ritiene opportuno portare all'attenzione del lettore che di approfondimenti in termini di analisi specifiche nonché di specifiche iniziative promosse da UNIAMO F.I.M.R. onlus. Un ulteriore paragrafo della Sezione C) è dedicato alla presentazione della situazione sul versante degli aspetti socio-sanitari, sociali e del lavoro, in quanto, pur non essendo considerati nel Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, rappresentano degli aspetti fondamentali per garantire la qualità della vita delle persone con malattia rara.

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

- a. il quinquennio 2013-2017;
- b. la data del 31-12-2017, laddove non erano disponibili dati in serie storica.

È in questa maniera disponibile una sorta di “fotografia” che confronta la situazione iniziale, al momento dell'avvio 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 anche quest'anno specificatamente approfondito nella Sezione D) del Rapporto nella quale è presentata un'analisi sul grado di attuazione delle attività previste del PNMR 2013-2016 anche come stimolo rispetto alla elaborazione del nuovo Piano Nazionale Malattie Rare, a partire dalla valutazione del Piano 2013-2016. Il lavoro svolto, grazie alla fondamentale collaborazione di numerose persone in rappresentanza di diversi enti/organizzazioni che qui ringraziamo²⁹, pur nell'apprezzabilità del tentativo di sintesi e di organicità reso possibile dalla ricchezza di informazioni comunque disponibili nel nostro Paese relativamente alle malattie rare, soprattutto se consideriamo la realtà di altri Paesi europei, non è tuttavia esente da alcuni limiti, soprattutto per alcune sub-aree territoriali, che riteniamo corretto esplicitare in una logica di miglioramento continuo del proprio operare, anche al fine di migliorare le future edizioni del rapporto:

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

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

²⁸ Un particolare ringraziamento a Claudio Ales, componente del Consiglio Direttivo di UNIAMO F.I.M.R. onlus e rappresentante ePAG della Rete di riferimento europea sulle sindromi da rischio di tumore ereditario per la preziosa collaborazione fornita nel recupero di parte delle informazioni considerate in questo paragrafo.



La situazione italiana
nel contesto europeo

b ■ La situazione italiana nel contesto europeo

Romano Astolfo

Paola Bragagnolo³⁰

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

Nonostante i limiti metodologici di alcuni degli indicatori proposti (di cui si è riferito fin dalla prima edizione di “MonitoRare” a cui si rimanda per una più completa disamina³¹), il merito della Raccomandazione EUCERD è molto importante perché ha orientato alla raccolta di una base comune di informazioni di rilevante valore di cui non solo la Commissione Europea può disporre per verificare l’implementazione della “Raccomandazione del Consiglio Europeo dell’8 giugno 2009 su un’azione nel settore delle malattie rare” ma che anche i singoli Stati Membri possono avere a disposizione sia

per verificare dove si posizionano nel confronto con gli altri Paesi sia per elaborare degli indicatori a livello nazionale, con i necessari adattamenti del caso, per monitorare i propri Piani/Strategie.

Nella prima edizione di “MonitoRare” è stato presentato un quadro sintetico di confronto su scala europea utilizzando sia i prodotti delle Conferenze EUROPLAN II, previste nell’ambito del work-package n° 4 dell’EUCERD Joint Action (2012-2015), che i contenuti del Rapporto EUCERD 2014 (Parte V)³² nel quale, in forma discorsiva, era stata tratteggiata la situazione (“lo stato dell’arte sulle malattie rare”) di ogni Paese a tutto il 2013 con un particolare approfondimento su quanto specificatamente realizzato nell’ultimo anno di riferimento. Pur trattandosi di informazioni non recentissime, e non sempre disponibili con il dettaglio richiesto dalla Raccomandazione di EUCERD, il materiale raccolto è stato molto utile per farsi un’idea più chiara della (positiva) situazione italiana nel più generale panorama europeo. Nell’ambito della successiva Joint Action sulle malattie Rare – “RD-Action” (Giugno 2015-Maggio 2018), uno specifico work-package coordinato dal team della prof.ssa Kate Bushby dell’Università di Newcastle (UK) ha avuto il compito di aggiornare lo stato dell’arte sulle malattie rare attraverso la compilazione di un questionario on line. La compilazione è stata a cura e sotto la responsabilità di un Data Contributing Committee in ciascun Paese costituito dai rappresentanti presso il Commission Expert Group on Rare Disease, dal coordinatore di Orphanet per il Paese e dall’Alleanza Nazionale di ri-

³⁰ 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.

³¹ Basti qui ricordare che alcune, importanti aree, come l’ambito dello screening neo-natale (es. numero di patologie considerate e percentuale di popolazione coperta) o la presenza di meccanismi per l’assunzione off-label di farmaci, non sono attualmente comprese nell’elenco degli indicatori chiave di EUCERD.

³² Rodwell C., Aymé S., eds., “2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe”, July 2014



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

ferimento delle persone con malattia rara. Nel nostro Paese hanno contribuito con questi ruoli il Prof. Dal-lapiccola, la prof.ssa Facchin e la dott.ssa Bellagambi per UNIAMO F.I.M.R. Onlus. I dati conclusivi a livello europeo sono stati pubblicati nel corso del 2018 e sono disponibili al link www.rd-action.eu/rare-disease-policies-in-europe/ ma, grazie alla disponibilità di EURORDIS, già nella precedente edizione di "MonitoRare" erano stati anticipati degli schemi comparativi di confronto fra oltre 20 Paesi rispetto ai 21 indicatori chiave di EUCERD³³ sulla base dei primi draft report. Dal confronto con il livello europeo il

contesto italiano ne era uscito abbastanza positivamente. Ci riferiamo in particolare:

- al modello organizzativo delle reti regionali delle malattie rare, in accordo con la policy nazionale, e all'eccellenza di diversi centri di competenza confermato anche dai dati sulla partecipazione agli European Reference Networks (ID 5-6-7), per i quali si rimanda alla Sezione C) par. 3.1 "Rete per le malattie rare e centri di competenza";
- all'esistenza di più help-line istituzionali di riferimento per le malattie rare (ID 8-9);
- al sistema di sorveglianza e monitoraggio implemen-

³³ In realtà i dati presentati si riferiscono a 20 indicatori in quanto per il ventunesimo "Fondi pubblici specificatamente allocati per progetti/azioni di ricerca sulle MR per anno dall'inizio del piano" non sono disponibili dati con il grado di dettaglio richiesto.

tato su base regionale/interregionale e nazionale (ID 11-12);

- al buon posizionamento del sistema italiano sul fronte della ricerca, pur in assenza di finanziamenti o di programmi di ricerca specificatamente dedicati alle malattie rare (ID 13-14), come confermano anche i dati presentati nella Sezione C) par. 2. I “Ricerca e sperimentazioni cliniche” del rapporto:
- all’accessibilità del farmaco anche attraverso i diversi percorsi definiti nel tempo (ID 15-16) di cui si parla più diffusamente nella Sezione C) par. 3.4 “Farmaci” del rapporto.

Per contro, in negativo, è stata evidenziata la mancata costituzione, con un evidente ritardo rispetto agli altri Paesi, del cd. “Comitato Nazionale”³⁴ (ID 2-3) rappresentativo di tutti i diversi portatori di interesse del settore, con il compito di sovra-intendere allo sviluppo, all’implementazione e alla valutazione del Piano/della Strategia Nazionale per le malattie rare. Un altro aspetto di criticità rilevato è stata l’assenza di finanziamenti specificatamente dedicati all’implementazione del PNMR (ID 18): pur essendo una situazione condivisa con molti Paesi a livello europeo (15 dei 21 Piani/Strategie Nazionali per le malattie rare attivi alla fine del 2016 non hanno un finanziamento specificatamente dedicato), dove la sostenibilità degli interventi previsti dal Piano/dalla Strategia Nazionale per le malattie rare è garantita attraverso il finanziamento generale del sistema sanitario, rappresenta a tutti gli effetti un elemento di criticità, soprattutto, in un momento di particolare innovazione e di profondi cambiamenti organizzativi.

Non essendoci particolari elementi di novità rispetto alle informazioni fornite nella precedente edizione di *MonitoRare* ci limitiamo in questa sede all’aggiornamento della fotografia della realtà italiana attraverso gli indicatori EUCERD. Il quadro di sintesi che se ne può trarre è sostanzialmente invariato rispetto all’anno precedente. In negativo, oltre alla già citata mancata costituzione del Comitato Nazionale (ID 2),

si registra il mancato avvio della nuova programmazione di settore (ID 1-2-3). Per contro, in positivo, va segnalata l’incremento del numero di farmaci orfani con l’autorizzazione dell’UE al commercio disponibili in Italia (ID 15) e la positiva partecipazione degli HCP provider italiani alle ERNs (ID 7). Ad integrazione di questi elementi, va segnalata, come già ricordato, l’approvazione del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all’articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502” pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 18 marzo 2017, che, fra le altre cose, innova i nomenclatori dell’assistenza protesica e contiene l’aggiornamento dell’elenco delle malattie rare. Lo stesso provvedimento prevede anche l’inserimento nei LEA dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie (peraltro oggetto già della Legge n. 167/2016) individuando le relative risorse necessarie al suo avvio. Grazie a questo ultimo provvedimento l’Italia si pone ai primi posti a livello europeo in termini di numero di screening neo-natali obbligatori.



³⁴ 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”.



Approfondimento



ID	Indicatore	ITALIA (2015)	ITALIA (2016)	ITALIA (2017)
1	Esistenza di regolamenti, leggi o equivalenti decisioni nazionali ufficiali, che supportano l'attuazione e lo sviluppo di un PNMR	Si, PNMR 2013-2016	Si, PNMR 2013-2016	Si, PNMR 2013-2016
2	Esistenza di un Comitato di esperti sulle malattie rare	No. La sua costituzione è prevista nel PNMR 2013-2016 e prevede la rappresentanza degli stakeholder	No. La sua costituzione è prevista nel PNMR 2013-2016 e prevede la rappresentanza degli stakeholder	No. La sua costituzione è prevista nel PNMR 2013-2016 e prevede la rappresentanza degli stakeholder
3	Rappresentanza ufficiale e permanente dei pazienti nelle fasi di sviluppo, monitoraggio e valutazione del Piano	No, solo consultazione in fase di sviluppo	No, solo consultazione in fase di sviluppo	No, solo consultazione in fase di sviluppo
4	Adozione della definizione EU di malattia rara	Si, le misure del Piano / strategia vengono applicate utilizzando la definizione UE	Si, le misure del Piano / strategia vengono applicate utilizzando la definizione UE	Si, le misure del Piano / strategia vengono applicate utilizzando la definizione UE
5	Presenza di una politica nazionale per la creazione di Centri di competenza per le malattie rare	Si, esistente, pienamente attuato	Si, esistente, pienamente attuato	Si, esistente, pienamente attuato
6	Numero di Centri di competenza nazionali e regionali rispondenti alla politica nazionale	Tutti (n=199) 3,3 centri per milione di abitanti	Tutti (n=199) 3,3 centri per milione di abitanti	Tutti 4,0 centri per milione di abitanti
7	Partecipazione dei Centri di Competenza nazionali e/o regionali alle Reti Europee di riferimento (ERN)	In corso	Si (n=66)	Si (n=66)
8	Il Piano/Strategia supporta lo sviluppo di e la partecipazione a un sistema di informazione sulle malattie rare	Si, nazionale, regionale e partecipazione in ORPHANET	Si, nazionale, regionale e partecipazione in ORPHANET	Si, nazionale, regionale e partecipazione in ORPHANET
9	Esistenza di Help Line per le malattie rare	Si, nazionali e regionali sostenute da finanziamenti pubblici e/o privati (per pazienti e professionisti)	Si, nazionali e regionali sostenute da finanziamenti pubblici e/o privati (per pazienti e professionisti)	Si, nazionali e regionali, sostenute da finanziamenti pubblici e/o privati (per pazienti e professionisti)
10	Presenza di una politica nazionale sullo sviluppo, adattamento e attuazione di linee guida di pratica clinica	No	No	No
11	Tipo di classificazione/codifica usato dal sistema sanitario	ICD9-CM - ICD10 + Orpha code (in alcune Regioni)	ICD9-CM - ICD10 + Orpha code (in alcune Regioni)	ICD9-CM - ICD10 + Orpha code (in alcune Regioni)
12	Esistenza di una policy nazionale sui registri e la raccolta di dati sulle malattie rare	Si (RNMR e Registri regionali MR)	Si (RNMR e Registri regionali MR)	Si (RNMR e Registri regionali MR)
13	Esistenza di programmi e/o progetti di ricerca per le malattie rare	Progetti per le MR finanziati all'interno del programma generale di ricerca	Progetti per le MR all'interno del programma generale di ricerca	Progetti per le MR all'interno del programma generale di ricerca
14	Partecipazione in iniziative di ricerca europee e internazionali	Si, E-Rare, IRDiRC, RD Connect	Si, E-Rare, IRDiRC, RD Connect	Si, E-Rare, IRDiRC, RD Connect
15	Numero di Prodotti Medicinali Orfani (OMP) con l'autorizzazione dell'UE al commercio disponibili nel Paese	66	71	94

ID	Indicatore	ITALIA (2015)	ITALIA (2016)	ITALIA (2017)
16	Esistenza di un sistema governativo per l'uso compassionevole dei medicinali	Si	Si	Si
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	Sì, le persone con MR possono accedere ai programmi generali per le persone con disabilità	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	No, l'assistenza delle malattie rare è finanziata all'interno del FSN ripartito alle regioni	No, l'assistenza delle malattie rare è finanziata all'interno del FSN ripartito alle regioni
19	Ammontare dei fondi pubblici allocati al Piano/Strategia	Nessun fondo erogato in maniera dedicata e strutturata.	Nessun fondo erogato in maniera dedicata e strutturata.	Nessun fondo erogato in maniera dedicata e strutturata.
20	Fondi pubblici specifici allocati per la ricerca sulle malattie rare	No	No	No
21	Fondi pubblici specificatamente allocati per progetti/azioni di ricerca sulle malattie rare per anno dall'inizio del piano	Informazione non disponibile ³⁵	Informazione non disponibile ³⁶	Informazione non disponibile ³⁷

³⁵ Vi sono progetti specifici per le malattie rare finanziati all'interno di programmi generali di ricerca.

³⁶ Vi sono progetti specifici per le malattie rare finanziati all'interno di programmi generali di ricerca.

³⁷ Vi sono progetti specifici per le malattie rare finanziati all'interno di programmi generali di ricerca.



Il panorama
italiano

C. Il panorama italiano

1. Responsabilità Sociale

Romano Astolfo

Paola Bragagnolo

La Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02) riprende la riflessione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che ha "definito la responsabilizzazione del paziente come un prerequisito per la salute e ha promosso una collaborazione proattiva e una strategia di autosufficienza volta a migliorare gli esiti sanitari e la qualità della vita dei pazienti che soffrono di affezioni croniche"³⁸. 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 malattie rare, centrata sui bisogni assistenziali della persona e della sua famiglia e **definita con il coinvolgimento di tutti i portatori di interesse**" prevedendo quale strumento di governo del sistema "l'**istituzione di un Comitato Nazionale che veda la partecipazione di tutti i soggetti coinvolti** (il Ministero della salute e gli altri Ministeri interessati, le Regioni, l'AIFA, l'ISS, Agenas e le **Associazioni dei pazienti**)". Alle associazioni delle persone con malattia rara è stato poi dedicato un paragrafo specifico degli obiettivi del PNMR 2013-2016 per incoraggiarne la partecipazione ai percorsi assistenziali e ai processi decisionali. Se la previsione normativa sul Comitato Nazionale rimane, purtroppo, ad oggi ancora largamente disattesa, va salutato con favore il coinvolgi-

³⁸ <http://www.euro.who.int/Document/E88086.pdf>



mento di alcuni (n=3) rappresentanti dei pazienti con malattia rara nel “Centro di coordinamento sugli screening neonatali” previsto dall’art. 3 della Legge 19 agosto 2016 n. 167 “Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie”³⁹. Va ugualmente considerato positivamente il coinvolgimento di almeno due rappresentanti delle associazioni dei pazienti più rappresentative a livello nazionale nel Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali previsto dal comma 4 art.2 della Legge 11 gennaio 2018 n.3 “Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute”. Il 15 marzo 2018 con Decreto recante “Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, ai sensi dell’articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3” il Presidente di UNIAMO F.I.M.R. Onlus è stato nominato tra i 15 componenti del Centro di coordinamento nazionale⁴⁰. Permane, invece, il mancato coinvolgimento dei rappresentanti associativi delle persone con malattia rara nell’Organismo di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo delle ERNs (DM 27/07/2015 di cui all’Art. 13 comma 2 del D. Lgs. 4/3/2014 n. 38) come evidenziato anche nel corso della Conferenza nazionale EUROPLAN III (vd. box di approfondimento) organizzata ad inizio 2018 da UNIAMO nell’ambito della RD-ACTION anche per stimolare la riflessione sul nuovo Piano Nazionale Malattie Rare e relative priorità.

In materia di associazionismo è da ricordare che l’anno 2017 è stato caratterizzato dall’intensa attività di implementazione dei provvedimenti attuativi della Legge 6 giugno 2016 n. 106, “Delega al Governo per la riforma del Terzo Settore, dell’impresa sociale e per la disciplina del servizio civile universale” attraverso la quale si è finalmente data una chiara e unitaria definizione di natura, ambiti di azione, finalità e confini del terzo settore. In particolare, il 3 luglio 2017 è stato approvato il D. Lgs. n. 117/2017 “Codice del Terzo settore, a

norma dell’articolo 1, comma 2, lettera b), della legge 6 giugno 2016, n. 106”. Nella stessa data, sono stati approvati anche il D. Lgs. n. 112/2017 “Revisione della disciplina in materia di impresa sociale, a norma dell’articolo 2, comma 2, lettera c) della legge 6 giugno 2016, n. 106” che disciplina l’impresa sociale e il D. Lgs. n. 111/2017 “Disciplina dell’istituto del cinque per mille dell’imposta sul reddito delle persone fisiche a norma dell’articolo 9, comma 1, lettere c) e d), della legge 6 giugno 2016, n. 106” relativo all’istituto del 5 per mille. Non sono, invece, ancora molti i provvedimenti attuativi di questi decreti ad essere stati approvati: meno di uno su cinque. Questo aspetto rappresenta al momento un forte limite alla portata innovativa della Riforma approvata nel 2016. Uno dei pochi provvedimenti attuativi del Codice del Terzo Settore già approvati è rappresentato dalla nomina del Consiglio Nazionale del Terzo Settore avvenuta con Decreto Ministeriale del 23 gennaio 2018 con il quale si è proceduto anche alla costituzione dell’Organismo Nazionale di Controllo e alla nomina dei relativi componenti. Fra i provvedimenti più significativi da ricordare anche l’atto di indirizzo del Ministero del Lavoro del 13 novembre 2017 con il quale si è proceduto alla definizione degli obiettivi generali, delle aree prioritarie di intervento e delle linee di attività finanziabili con il Fondo di cui all’art. 72 comma 3 del Codice del Terzo Settore. A questo atto ha fatto seguito la pubblicazione dell’Avviso n.1/2017 del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali per il finanziamento di iniziative e progetti di rilevanza nazionale ai sensi dell’articolo 72 del decreto legislativo n. 117 del 3 luglio 2017 (anno 2017) e la sottoscrizione di accordi di programma con tutte le Regioni e le Province autonome per il sostegno delle attività di organizzazioni di volontariato e associazioni di promozione sociale operanti a livello territoriale i cui avvisi sono in progressiva fase di pubblicazione a livello regionale. A fine luglio (DPR del 28-7-2017) è stato approvato lo Statuto della Fondazione Italia Sociale, di cui a fine dicembre (DM del 21-12-2017) è stato nominato il Comitato di Gestione. A fine dicembre (29-12-2017) è stata emanata dal Mi-

³⁹ Per una trattazione più esaustiva del punto si rimanda alla Sezione C paragrafo 3.2 “Prevenzione: screening e laboratori di genetica”.

⁴⁰ Per una trattazione più esaustiva del punto si rimanda alla Sezione C paragrafo 2.1 “Ricerca e sperimentazioni cliniche”

nistero del Lavoro una circolare interpretativa avente per oggetto le prime indicazioni su questioni di diritto transitorio inerenti al Codice del Terzo Settore. Da ultimo si ricorda che in data 21 marzo 2018 (prima lettura) e 10 aprile 2018 (in via definitiva) il Consiglio dei Ministri ha approvato il decreto correttivo al D. Lgs. n. 117/2017 (codice del Terzo settore) e al D. Lgs. n. 112/2017 (Impresa sociale).

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 2013-2018

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

I.1 Associazioni

Obiettivo informativo

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

Anno	Numero di associazioni di PcMR registrate al 31.12	... di cui italiane
2013	2.557	303
2014	2.562	323
2015	2.716	332
2016	2.537	318
2017	2.594	325

Fonte	Periodo di riferimento
Orphanet	2012-2017

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	5

Commento

La crescita e il consolidamento di Orphanet come strumento di informazione di riferimento per le malattie rare è confermata anche dal numero in valore assoluto e dal relativo incremento negli ultimi anni delle associazioni di malattia rara registrate sul sito di Orphanet: da 2.557 nel 2013 a 2.716 nel 2015 (+10%). Rispetto ai due anni precedenti, nel 2017 si osserva una diminuzione di circa 120 unità nel numero delle associazioni registrate, dovuta al fatto che Orphanet, nel 2016, ha eliminato dal suo database tutte le associazioni di pazienti per malattie che non risultano essere più definite come rare in quanto non rientrano nella soglia di prevalenza stabilita a livello europeo di 1 persona ogni 2.000 abitanti. Nonostante ciò, a fine 2017, si sono registrate 40 associazioni in più rispetto a quelle di fine 2013. È, inoltre, interessante osservare come l’incremento in termini percentuali sia di gran lunga superiore per le associazioni italiane che passano dalle 303 del 2013 alle 325 del 2017 (+7,3%), portando così il “contingente” italiano a rappresentare il 12,5% delle associazioni registrate sul sito di Orphanet (era l’11,8% nel 2013).



Obiettivo informativo

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

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

Fonte	Periodo di riferimento
Orphanet	2015-2017

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	5



Obiettivo informativo

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

Regione	Anno 2017		
	N	%	Tasso x 100.000
Abruzzo	5	1.1%	0.38
Basilicata	2	0.4%	0.35
Calabria	4	0.9%	0.20
Campania	23	4.9%	0.39
Emilia Romagna	38	8.2%	0.85
Friuli Venezia G.	6	1.3%	0.49
Lazio	85	18.2%	1.44
Liguria	15	3.2%	0.96
Lombardia	95	20.4%	0.95
Marche	4	0.9%	0.26
Molise	2	0.4%	0.64
Trentino Alto Adige	21	4.5%	0.48
Piemonte	29	6.2%	0.71
Puglia	14	3.0%	0.85
Sardegna	36	7.7%	0.71
Sicilia	7	1.5%	0.66
Toscana	46	9.9%	1.23
Umbria	2	0.4%	0.22
Valle d'Aosta	0	0.0%	0.00
Veneto	32	6.9%	0.65
TOTALE	466	100.0%	0,77

Fonte	Periodo di riferimento
Rilevazione UNIAMO	2017
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	5

Commento

Complessivamente le associazioni italiane di livello nazionale registrate sul sito www.orpha.net sono 325 (al 31.12.2017): al riguardo va precisato che Orphanet raccoglie informazioni sulle associazioni aventi un carattere nazionale. Le variazioni intervenute nel corso del 2017 non hanno alterato la distribuzione regionale né in riferimento ai valori assoluti né al rapporto rispetto alla popolazione. Il valore medio è 0,54 sedi di associazioni per 100.000 abitanti (in leggero calo rispetto allo 0,55 del 2015 per i motivi di cui si è detto sopra), con forti oscillazioni interregionali: dal valore nullo del Molise, all'1,14 del Lazio. In particolare, si evidenzia come 5 delle 6 regioni in cui il tasso di presenza delle associazioni di malattia rara per 100.000 è inferiore a 0,20 sono collocate nel Mezzogiorno: Molise, Calabria, Puglia, Basilicata e Campania. Anche per rispondere a questa evidente diseguità di distribuzione UNIAMO F.I.M.R. Onlus ha ideato il progetto "VOCIFERARE – La voce del paziente raro" per rafforzare la rappresentanza delle associazioni dei pazienti con malattia rara nelle regioni del Sud, ambito di intervento della "Fondazione con il Sud" che co-finanzia l'iniziativa (vd. box di approfondimento). Anche grazie al progetto "Vociferare", UNIAMO ha provveduto a censire le associazioni di persone con malattia rara presenti sul territorio italiano, grazie ad un certossino incrocio delle informazioni in proprio possesso con quelle disponibili attraverso altri database (Orphanet innanzitutto, ma anche il sito del Centro Nazionale Malattie Rare – Istituto Superiore di Sanità e le Associazioni Amiche di Telethon) e altri elenchi su base regionale. La mappatura delle associazioni frutto di questo lavoro mostra un numero complessivo più alto di quello delle associazioni iscritte su Orphanet per i motivi di cui sopra. La mappatura ha, infatti, rilevato un totale di 466 associazioni con sede legale sul territorio nazionale⁴¹, che fa crescere il valore medio delle associazioni presenti per 100.000 abitanti a 0,77, confermando al contempo le caratterizzazioni su base regionale che rimangono sostanzialmente invariate.

⁴¹ Il numero non comprende le eventuali sedi operative regionali



VocifeRare

LA VOCE DEL PAZIENTE RARO

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

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

Il progetto è rivolto ai referenti delle associazioni di persone con malattia rara e/o loro famigliari e all'intera base associativa delle relative associazioni (stimabili in circa 17.000 persone) attraverso i differenti piani di azione previsti dal progetto: dalla preliminare azione di mappatura della presenza associativa su base locale, si è proceduto all'attivazione di momenti di sensibilizzazione sul tema delle malattie rare cui faranno seguito in autunno le attività formative e di accompagnamento che saranno organizzate sulla base dei feedback sui fabbisogni formativi raccolti attraverso l'indagine realizzata nella primavera 2018 con le associazioni di persone con malattia rara del Sud.

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

Il progetto avviato all'inizio del mese di giugno 2017 con le prime riunioni del gruppo di pilotaggio si concluderà a fine novembre 2018.

Obiettivo informativo

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



Fonte	Periodo di riferimento
Rilevazione Uniamo 2018	2017

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**⁴² a supporto della governance e della gestione della rete per le malattie rare. In particolare, l'organismo in questione, attraverso la definizione di un luogo di confronto e scambio fra tutti gli attori in gioco, dovrebbe supportare la Regione/il Centro di Coordinamento Regionale per le malattie rare nella definizione delle strategie per la prevenzione, sorveglianza, diagnosi, terapia, riabilitazione e presa in carico socio-sanitaria delle malattie rare attraverso lo svolgimento di attività di natura consultiva e propositiva al fine di facilitare il percorso delle persone con malattia rara. Non è quindi casuale che lo stesso PNMR arrivi ad identificare quale indicatore per misurare il raggiungimento dei risultati la "partecipazione formale dei rappresentanti delle associazioni dei malati in attività di programmazione nazionale e regionale in materia di MR". Del livello nazionale si è già detto sopra; per quanto riguarda, invece, il livello regionale questo organismo di partecipazione, già definito nei precedenti rapporti anche **come gruppo di indirizzo regionale sulle malattie rar**⁴³, ha assunto denominazioni diverse in funzione del contesto, degli obiettivi e dei soggetti coinvolti. A titolo esemplificativo, è sufficiente qui ricordare l'esperienza di alcuni territori come la Regione Lombardia ("Gruppo di lavoro"), la Regione Piemonte ("Tavolo Tecnico-Specialistico"), la Regione Marche ("Coordinamento Regionale Malattie Rare"), la Regione Puglia ("Coordinamento regionale delle malattie rare"), la Regione Sardegna ("Comitato Tecnico Regionale sulle Malattie Rare") e, da ultima, la Regione Sicilia ("Coordinamento regionale per le malattie rare"). La Regione Liguria, invece, con la delibera 22 del 22.02.2017 ha istituito il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) "Biomedicina, Malattie Rare e Malattie Senza Diagnosi". La diversità di denominazione esprime chiaramente anche una diversità di funzioni e si è tradotta, nella realtà dei fatti, in esperienze che si sono declinate in maniera molto ete-

⁴² Le denominazioni utilizzate su base regionale, infatti, differiscono nella formulazione utilizzata che, però, può essere sinteticamente riassunta come da proposta che sta ad indicare un organismo di natura continuativa nel tempo, con il coinvolgimento di rappresentanze di tutti i portatori di interesse del settore, che svolge funzioni consultive e propositive, di orientamento e indirizzo, rispetto alla programmazione e valutazione del sistema delle malattie rare

⁴³ 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.



rogenea (a partire dal coinvolgimento o meno delle persone con malattia rara e/o dei loro rappresentanti associativi) pur mantenendo alcuni elementi di trasversalità. Questa esperienza è ormai diffusa e prevede il coinvolgimento formalizzato anche dei rappresentanti dei pazienti in ormai gran parte delle Regioni/Province autonome (l'area vasta Piemonte e Valle D'Aosta, Lombardia, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Marche, Lazio, Campania, Puglia, Sardegna, P.A di Trento, Emilia Romagna, Sicilia e Calabria (che ne hanno disciplinato la costituzione nel 2016), e, da ultimo, Abruzzo, Liguria e Veneto); a queste si aggiunge l'Emilia Romagna dove è, invece, stata formalizzata la partecipazione delle associazioni dei pazienti nei gruppi tecnici istituiti per le diverse malattie rare. Nella Regione Umbria le rappresentanze associative sono coinvolte ma tale partecipazione non è ancora stata oggetto di un provvedimento formale di ufficializzazione. Anche le modalità di individuazione dei rappresentanti delle persone con malattia rara sono state diversificate sia nel numero che nelle modalità adottate per la loro definizione: si tratta di aspetti non irrilevanti in termini

di riconoscimento del ruolo svolto dall'associazionismo di settore che richiedono di essere ulteriormente elaborati per garantire una rappresentanza piena, corretta ed efficace dei pazienti nei processi decisionali che riguardano le malattie rare, in linea con quanto previsto dal par. 3.5 del Piano Nazionale delle Malattie Rare 2013-2016 nel quale si afferma che *"la partecipazione delle organizzazioni dei pazienti nei processi decisionali dovrà avvenire secondo un principio di rappresentanza"*. Questo organismo di partecipazione non è ovviamente l'unica modalità possibile di inclusione delle persone con malattia rara nei processi decisionali che li riguardano: ad esempio in Regione Veneto e nelle Province Autonome di Bolzano e di Trento, come in Lombardia e in Friuli Venezia Giulia (tanto per fare degli esempi), i rappresentanti dei pazienti sono stati formalmente coinvolti anche nei lavori di definizione dei percorsi assistenziali dei malati, insieme ai centri di competenza, ai rappresentanti dei MMG e dei PLS e dei Distretti sia per la componente sanitaria che sociale.

Approfondimento



Conferenza Nazionale EUROPLAN III (Roma, 8-9 febbraio 2018)

Nell'ambito del work-package 2 della RD-ACTION (vd. box di approfondimento nella Sezione A par. 2.1 "Il quadro europeo") si sono realizzate anche le conferenze nazionali EUROPLAN, un utile strumento di discussione con tutte le categorie di stakeholder interessati al piano o alla strategia nazionale per le malattie rare. Nel caso italiano si è trattato della terza conferenza nazionale, che è seguita a quelle realizzate nel 2010 e nel 2014 e si è tenuta a Roma presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù il 9 e 10 febbraio 2018. Organizzate da UNIAMO FIMR Onlus, le due giornate di lavoro hanno visto i vari gruppi di lavoro rappresentativi degli attori nazionali, affrontare i tre temi individuati come di principale interesse: 1) le Reti Europee di Riferimento e i Centri di Competenza; 2) i Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDT); 3) l'integrazione delle malattie rare nei servizi e nelle politiche sociali. I gruppi sono stati guidati da rappresentanti dei pazienti così come sono stati dei rappresentanti di pazienti i verbalizzanti che hanno avuto il compito di riportare in un form comune prima e in plenaria poi i risultati del lavoro svolto dai vari gruppi. Molto forte il richiamo da parte degli intervenuti a dotare l'Italia di un nuovo Piano Nazionale Malattie Rare. I tre rapporti sono confluiti in un report finale che è stato tradotto per essere consegnato ad EURORDIS che ha provveduto a caricarlo sul sito ufficiale insieme ai rapporti di tutte gli altri workshop nazionali (<http://www.rd-action.eu/europlan-rd-national-plans-conferences-reports/>).

European Patient Advocacy Group - ePAG⁴⁴

La rappresentanza delle persone con malattia rara non si gioca solo a livello locale, regionale e nazionale ma, come ben insegna la storia di EURORDIS, deve presidiare anche il livello internazionale, tenendo conto anche delle evoluzioni normative. In ragione della centralità che nell'ottica dell'assistenza transfrontaliera stanno assumendo le reti di riferimento europee (ERNs), EURORDIS ha creato gli ePAGs - European Patient Advocacy Groups per coinvolgere le associazioni delle persone con malattia rara e garantire un processo democratico di rappresentanza nei processi decisionali riguardanti le ERN. Corre l'obbligo di ricordare che non tutti i rappresentanti delle associazioni di persone con malattia rara presenti nei comitati delle ERNs fanno parte degli ePAGs coordinati da EURORDIS.

Il numero dei rappresentanti per ciascun ePAGs è determinato in base all'ambito di applicazione del rispettivo ePAG. Nella primavera 2017, il numero di rappresentanti variava da 1 (per la Rete di riferimento europea sulle malattie cardiache) a 18 (per la Rete di riferimento europea sulle malattie respiratorie): il numero medio di rappresentanti ePAG era di poco inferiore alle 6 persone. Un anno dopo, pur permanendo rilevanti differenze da una ERN all'altra, il numero medio di rappresentanti ePAG supera le 9 unità e ogni ERN ha almeno 3 rappresentanti ePAG. Un requisito fondamentale per diventare rappresentante delle persone con malattia rara negli ePAGs è l'affiliazione ad un'associazione di persone con malattia rara presente in Europa. I rappresentanti hanno un mandato permanente ufficiale per poter rappresentare EURORDIS e le associazioni ad essa affiliate e garantire, quindi, un'equa rappresentanza del punto di vista delle persone con malattia rara nelle rispettive ERNs. Uno dei rappresentanti ePAG siede nel board direzionale della propria ERN, mentre tutti avranno un ruolo nei vari sotto comitati, anche trasversali, della rete di riferimento. EURORDIS ha definito un programma di potenziamento delle capacità per i rappresentanti ePAGs concentrandosi su tre livelli: (1) rappresentanti ePAGs che esprimono il punto di vista dell'intero gruppo ePAG presso il Consiglio della rispettiva ERN, (2) rappresentanti ePAGs coinvolti nei gruppi tematici ERN e (3) tutti i rappresentanti ePAGs che sono coinvolti nelle 24 ERNs (oltre 200). Analogamente, sul livello nazionale, UNIAMO F.I.M.R. Onlus ha promosso un percorso di coordinamento con tutti i rappresentanti ePAGs italiani che ha avuto un suo primo momento di incontro in data 25 novembre 2017.

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

⁴⁴ Un particolare ringraziamento a Claudio Ales, componente del Consiglio Direttivo di UNIAMO F.I.M.R. onlus e rappresentante ePAG della Rete di riferimento europea sulle sindromi da rischio di tumore ereditario e a Simona Bellagambi, rappresentante di UNIAMO F.I.M.R. onlus nel Consiglio Direttivo e nel Consiglio delle Alleanze di EURORDIS e Advisor EURORDIS nel progetto EUROPLAN per la preziosa collaborazione fornita



Alleanza per le malattie rare

L'Alleanza Malattie Rare nasce su iniziativa dell'Intergruppo Parlamentare per le malattie rare ed è composta da associazioni (72 quelle aderenti a marzo 2018), tecnici e rappresentanti del mondo istituzionale. L'obiettivo, secondo il Memorandum d'Intesa firmato alla Camera dei Deputati il 4 luglio 2017, è quello di favorire un circolo virtuoso di collaborazione tra la società civile ed il mondo politico istituzionale finalizzato a una migliore organizzazione dell'intero settore delle malattie rare e dei farmaci orfani.

Il piano di lavoro dell'Alleanza - coordinato dall'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR) - prevede l'organizzazione di alcuni tavoli tematici per favorire lo sviluppo e la piena implementazione di politiche di gestione e presa in carico delle persone con malattia rara e di sostegno allo sviluppo dei farmaci orfani. L'Intergruppo Parlamentare per le Malattie Rare, nato nel 2012, è composto da parlamentari della Camera dei Deputati e del Senato della Repubblica uniti dalla comune sensibilità al tema delle malattie rare. L'Intergruppo nasce nel 2012.

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



1.2 Informazione

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

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

VI. RESPONSABILIZZAZIONE DELLE ORGANIZZAZIONI DEI PAZIENTI

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

Nonostante l'esistenza di sistemi consolidati e altamente qualificati come Orphanet, dove tutte le informazioni presenti sono previamente validate da esperti a livello internazionale e aggiornate regolarmente (per tutti i dati compare, infatti, la data dell'ultimo aggiornamento), diverse indagini svolte in questi ultimi anni⁴⁵ hanno tuttavia evidenziato come le persone con ma-

lattia rara 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 ancora oggi come una delle maggiori criticità per le malattie rare. Questo nonostante in Italia esista una pluralità di riconosciute e qualificate fonti di informazione sulle malattie rare che dipendono dai diversi soggetti che intervengono sul tema, molte delle quali valorizzano il web o lo strumento della help-line come supporto (es. Telefono Verde Malattie Rare del Centro Nazionale Malattie Rare - Istituto Superiore di Sanità, Centri informazioni istituiti in pressoché tutte le Regioni, altre linee telefoniche e sportelli dedicati sparsi nel territorio anche gestiti dalle Associazioni dei pazienti, www.malattiarari.it, infoline di Telethon ...). Sul versante regionale, le richieste legate a questo ambito sono evase da molti dei Centri di coordinamento regionali per le MR grazie al loro legame diretto con la rete dei servizi, non solo sanitari, ma anche sociali per una presa in carico complessiva della persona con malattia rara e dei bisogni espressi. Il dare informazioni in ordine alle malattie

⁴⁵ 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.

rare alla rete rientra, peraltro, fra i compiti istituzionali dei Centri di coordinamento regionali per le MR come previsto dall'Accordo sottoscritto in Conferenza Stato Regioni nel 2007. A ciò si aggiunge la complessità dell'assetto istituzionale italiano che per alcuni temi, come le tutele sociali che riguardano anche le persone con malattia rara, presenta uno scenario molto complesso e articolato in ragione della regionalizzazione. Non va infine dimenticato che anche gli stessi professionisti sanitari vanno annoverati fra i potenziali beneficiari di informazioni sulle malattie rare (es. non solo sulla patologia, ma anche sull'organizzazione del sistema, sui centri/presidi, etc. etc.).

Obiettivo informativo

Numero di accessi al sito www.orpha.net e numero di pagine visitate

Anno	N. di accessi al sito	N. di pagine visitate sul sito
2013	7.836.100	19.691.139
2014	5.422.288	32.425.302
2015	2.408.283	29.941.285
2016	13.601.381	47.499.248
2017	13.797.519	30.185.789

Obiettivo informativo

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

Anno	N. di accessi al sito	N. di pagine visitate sul sito
2013	13.218	20.946
2014	13.823	20.820
2015	14.319	20.935
2016	12.469	18.852
2017	12.105	18.598

Obiettivo informativo

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

Anno	Percentuale di nuovi visitatori (totale) www.orpha.net	Percentuale di nuovi visitatori www.orphanet-italia.it
2013	69,95%	74,09%
2014	63,18%	82,35%
2015	37,13%	84,54%
2016	68,70%	82,80%
2017	66,04%	89,60%

Obiettivo informativo

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

Anno	Utenti registrati a "OrphaNews Europe"	Utenti registrati a "OrphaNews Italia"
2013	14.700	4.030
2014	15.568	4.563
2015	16.100	6.160
2016	16.100	6.396
2017	12.150	6.693

Fonte	Periodo di riferimento
Orphanet	2013 - 2017

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	8

Commento

Il sito Orphanet (www.orpha.net) si conferma come fonte qualificata di riferimento per l'informazione sulle malattie rare: nel 2017 il numero di accessi al portale è rimasto pressoché invariato rispetto all'anno 2016, anno che aveva visto una crescita importante anche per il numero di pagine visitate⁴⁶. Anche la percentuale

⁴⁶ A tal proposito, va ricordato come nel 2014 l'Autorità francese per la protezione dei dati, CNIL, abbia raccomandato ai gestori di siti web di informare la propria utenza sugli strumenti di misurazione utilizzati. Durante l'estate del 2014, è stato sviluppato un pop-up sul sito Orphanet con il quale veniva richiesto agli utenti l'autorizzazione per procedere a tale conteggio. La diminuzione del numero di sessioni e utenti nel 2015 si spiega con il fatto che gli utenti hanno rifiutato di essere conteggiati o sono rimasti connessi sulla pagina solo per un breve periodo di tempo e quindi non sono stati rilevati dallo strumento di misurazione. Tale procedura non ha avuto ripercussioni sulla durata delle visite ma può spiegare la diminuzione del numero totale di sessioni nel 2015 rispetto a quelle nel 2014 e l'analogo calo della percentuale di nuovi accessi. Nel 2016, tale avviso, invece, non ha compromesso il numero degli accessi al sito, forse anche grazie alla maggiore familiarità acquisita dagli utenti con i pop-up che si incontrano nella grande maggioranza dei siti web



dei nuovi visitatori sul totale ritorna sui livelli registrati prima del 2015 (poco meno del 70%). Il sito nazionale (www.orphanet-italia.it) presenta dei dati in linea con l'anno precedente anche se la percentuale dei nuovi visitatori nell'anno 2017 è in crescita: si passa infatti dall'82,8% del 2016 al 89,6% del 2017.

Negli ultimi anni si è riscontrato un forte incremento di utenti registrati a "OrphaNews Europe" (newsletter elettronica quindicinale) con una battuta di arresto, però, nell'anno 2017 dove si registra una contrazione a livello europeo. Interessante segnalare, invece, come si sia verificato un crescente interesse nei confronti della versione italiana "OrphaNews Italia", il cui numero di iscritti è aumentato di più di 2.500 unità nel corso del quinquennio 2013-2017 (da 4.030 nel 2012 a 6.693 nel 2017), proseguendo la sua crescita anche nel corso dell'ultimo anno.

Obiettivo informativo

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

Anno	Numero di contatti con professionisti sanitari e/o altri operatori dei servizi	Numero di contatti con persone con malattia rara e/o loro famigliari
2013	256	2.176
2014	213	1.816
2015	268	1.601
2016	310	1.764
2017	196	1.782

Fonte	Periodo di riferimento
CNMR - ISS	2013 - 2017

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	8

Commento

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

Rare Disease Day. Nel corso del tempo, il TVMR ha avuto una importante evoluzione funzionale: nato come servizio erogatore di informazioni validate e aggiornate per persone con malattia rara, professionisti e cittadini, oggi svolge anche un ruolo di coordinamento della Rete Italiana Centri di Ascolto & informazione sulle Malattie raRE" (R.I.C.A.Ma.Re)⁴⁷. Questa trasformazione, necessaria e doverosa, risponde in pieno alla missione istituzionale dell'Istituto Superiore di Sanità, quale organo tecnico-scientifico del Sistema Sanitario Nazionale. Lanciata il 28 febbraio 2017, in occasione della X Giornata delle Malattie Rare, la Rete si pone l'obiettivo di rafforzare le collaborazioni fra servizi telefonici istituzionali, ottimizzare il flusso informativo e condividere competenze e conoscenze per orientare al meglio il cittadino, creando anche percorsi di formazione e aggiornamento per gli operatori (soprattutto dei distretti e delle ASL). L'iniziativa si rivolge attualmente a servizi telefonici istituzionali e prevede una adesione volontaria. I servizi che hanno già aderito sono: Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare - Friuli Venezia Giulia, Centro Interregionale delle Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta, Centro di Coordinamento Rete Regionale per le Malattie rare - Lombardia, Centro Ascolto Malattie Rare - Toscana, il Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare - Campania, Coordinamento Regionale Malattie Rare - Sardegna, Coordinamento Regionale Malattie Rare - Puglia, Sportello Informativo e di Accoglienza per le Malattie Rare - Sicilia e Centro di Coordinamento Malattie Rare della Regione Basilicata. Il servizio TVMR, gestito dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, è gratuito e copre tutto il territorio nazionale. Dall'estero è raggiungibile via mail: tvmr@iss.it. Il TVMR si rivolge alle persone con malattia rara e ai loro familiari, ai medici, agli operatori sanitari, sociali e socio-sanitari ed alla popolazione generale. A rispondere sono psicologi, coadiuvati da medici specialisti (in back-office). L'èquipe, mediante un ascolto attivo e personalizzato, accoglie le richieste e, valorizzando le risorse esistenti a livello nazionale ed internazionale, fornisce informazioni su malattie rare, centri di diagnosi e cura, esenzioni, sperimentazioni cliniche, associazioni di pazienti,

⁴⁷ Notiziario ISS, Volume 30 n.3, marzo 2017, p.14

invalidità e disabilità. Inoltre, contribuisce ad orientare le persone in cerca di diagnosi verso i centri clinici più appropriati. Come nei periodi precedenti, anche nel corso del 2017 le persone che si sono rivolte al TVMR sono state prevalentemente persone con malattia rara, loro familiari e rappresentanti associativi (1782 chiamate); in leggera diminuzione rispetto all'anno precedente i contatti da parte degli operatori. Accanto a queste tipologie principali, inoltre, vi sono altre categorie di utenti che contattano il TVMR: nell'anno 2017 sono state complessivamente 37 persone, quali ad esempio rappresentanti istituzionali, giornalisti, studenti, operatori di servizi informativi locali etc. etc.. La diminuzione rispetto ai valori del biennio iniziale del nostro periodo di osservazione (2013-2014) potrebbe essere correlata all'attivazione, nel corso del tempo, di altri servizi di informazione, locali e/o regionali, e all'incremento dell'utilizzo dei canali web, sia istituzionali che associativi. Sono infatti attivi i numeri

di riferimento di diverse Regioni, al pari di altre linee telefoniche (es. infoline di Telethon) oltre a numerosi sportelli dedicati sul territorio, all'interno di ASL/AO, degli ospedali o gestiti dalle stesse associazioni delle persone con malattia rara. Tali servizi, indicati sovente ai propri utenti dallo stesso TVMR, essendo inseriti nel contesto sociale cui la persona con malattia rara e la sua famiglia risiedono, possono fornire un supporto più capillare all'interno dei percorsi socio-assistenziali presenti nel territorio.

Il Telefono Verde Malattie Rare del CNMR-ISS è uno dei due rappresentanti italiani che partecipano all'European Network of Rare Diseases Help Lines (Enrdhl, vd. box di approfondimento), network coordinato da EURORDIS. L'altro è il servizio informativo del 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.

Approfondimento

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

Negli ultimi anni, hanno avuto una crescente diffusione i supporti informativi basati principalmente, se non esclusivamente, sul canale internet, generalmente promossi dalle associazioni di utenza, sia di natura più prettamente informativa (es. www.malattiarari.it, promosso da UNIAMO F.I.M.R. onlus o di www.malattierare.cittadinanzattiva.it, promosso da Cittadinanza Attiva nel 2014) che interattiva, come nel caso dell'esperienza promossa da EURORDIS e NORD⁴⁸ attraverso le community dedicate alle malattie rare (www.rareconnect.org/it, vd. box di approfondimento); questi ultimi offrono un canale social riservato alla condivisione delle esperienze fra le persone con malattia rara.

Da ultimo, a fronte delle criticità sopra richiamate, si segnala anche l'avvio e la messa a regime di due nuove iniziative promosse da UNIAMO F.I.M.R. onlus sul tema: la prima – il progetto S.A.I.O. – co-finanziato nella fase di avvio con i fondi dell'Otto per mille della Chiesa Valdese, per offrire un servizio gratuito di ascolto, informazione e orientamento sulle malattie rare (vd. box di approfondimento); e la seconda, il progetto "RINGS - Rare Information Network Generating Solutions" per sviluppare un'innovativa piattaforma web che integra un servizio di video-conferenza e di video-consulento da remoto, permettendo alle persone con malattia rara di raggiungere e dialogare facilmente con altri pazienti per condividere informazioni ed esperienze e/o con un network di professionisti presenti nella piattaforma con un proprio profilo, in ambito socio-sanitario, psicologico, sociale, amministrativo-giuridico. Il poster di quest'ultimo progetto, realizzato grazie ad un contributo di Fondazione Vodafone, è stato presentato con successo e premiato a Vienna durante l'ECRD2018 e sarà a breve oggetto di pubblicazione nel "The Orphanet Journal of Rare Diseases (OJRD)".

⁴⁸ National Organization for Rare Disorders, associazione di riferimento delle persone con malattia rara negli Stati Uniti d'America



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. L'elenco che segue riepiloga le principali esperienze regionali attive su questo versante, in ragione della particolare infrastruttura della quale si sono dotati e dell'offerta resa disponibile.

- Coordinamento Regionale per le Malattie Rare della Regione Veneto (tel. 049 8215700; e-mail: 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. Nell'anno 2017, 2.275 persone con malattia rara e/o loro familiari e 4.220 professionisti hanno contattato il servizio;
- Provincia autonoma di Trento: il Centro Provinciale di Coordinamento per l'accesso alla rete interregionale per le malattie rare si propone di diffondere capillarmente l'informazione sulla rete di assistenza alle malattie rare disponibile nella Provincia, sulla rete di assistenza interregionale di Area Vasta e sulle modalità di accesso, attraverso uno sportello aperto dal lunedì al venerdì, dalle 8.30 alle 13.00, cui si può accedere personalmente oppure per telefono (046.1904211) o e-mail (malattierare-trento@apss.tn.it). Nell'anno 2017, 147 persone con malattia rara e/o loro familiari e 81 professionisti hanno avuto un primo contatto con il servizio;
- Provincia autonoma di Bolzano: il Centro di Coordinamento Provinciale per le Malattie Rare, istituito nel 2007 ha attivato, presso il servizio di consulenza genetica, un servizio di Call-center (0471.907109) e un'e-mail (malattierare@asbz.it; seltenekrankheiten@asbz.it), che svolge attività di consulenza e informazione riguardanti la certificazione-esenzione-registrazione delle persone con malattia rara. Nell'anno 2017, 328 persone con malattia rara e/o loro familiari e 565 professionisti hanno contattato il servizio;
- Il Centro di coordinamento regionale Malattie Rare del Friuli Venezia Giulia ha un servizio di segreteria attivo dal lunedì al venerdì dalle 9.00 alle 13.00 e raggiungibile sia per via telefonica (0432- 559890) che e-mail (malattierare@asuiud.sanita.fvg.it). Circa 200 le persone con malattia rara che hanno contattato il servizio nel 2017; 110, invece, gli operatori sanitari;
- Il Centro di Coordinamento della Rete Regionale Malattie Rare della Regione Lombardia (tel. 035-4535304; e-mail: raredis@marionegri.it) - istituito presso l'Istituto di ricerche farmacologiche "Mario Negri" IRCCS - ha un servizio di help-line e di documentazione scientifico/divulgativa a disposizione delle persone con malattia rara e degli operatori sanitari. Nell'anno 2017, 668 persone con malattia rara e/o loro familiari e 690 professionisti hanno contattato il servizio;
- Il Centro interregionale di Coordinamento del Piemonte e della Valle D'Aosta al fine di diffondere le informazioni sulle Malattie Rare e le attività regionali ad esse rivolte ha attivato uno sportello telefonico (011.2402127) e un'e-mail dedicata (info@malattierarepiemonte.it);
- Liguria: in funzione dal 2009 presso l'IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova, lo sportello regionale per malattie rare 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 della persona con malattia rara e dell'attivazione di percorsi personalizzati. Il servizio si avvale di un numero dedicato (010.56362937-2113) attivo dal lunedì al venerdì dalle 9.00 alle 13.00, di un cellulare di servizio (335.7304627) e di un indirizzo e-mail (malattierare@regione.liguria.it);

- 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. Nell'anno 2017, 770 persone con malattia rara e/o loro familiari e 1.179 professionisti hanno contattato il servizio;
- Campania: il Centro di Coordinamento della Rete per le malattie rare della Regione Campania ha attivato un servizio informativo rivolto alle persone con malattia rara, ai familiari e agli operatori sanitari, con lo scopo di fornire notizie aggiornate in merito alle malattie rare e alla normativa vigente. Il servizio dispone di un numero fisso (081-7062211) dal martedì al giovedì, dalle 9.00 alle 13.00) e di un numero mobile (335-6444864 dal martedì al venerdì, dalle 9.00 alle 13.00) oltre che di un'e-mail dedicata (malattie.rare@ospedideicolli.it);
- Puglia: il Coordinamento Regionale Malattie Rare, fra i vari mandati istituzionali, assolve il compito di informare i cittadini e i professionisti sulla rete regionale dei Presidi e sull'accesso ai farmaci, attraverso un numero dedicato (080 9188139), attivo dal lunedì al giovedì, dalle 10:00 alle 12:00, ed un'e-mail (coordinamento.malattierare@regione.puglia.it). Nell'anno 2017, 748 persone con malattia rara e/o loro familiari e 117 professionisti hanno contattato il servizio;
- Basilicata: il Centro di Coordinamento della Rete per le Malattie Rare della Regione Basilicata ha attivato un Numero Verde (800.00.99.88) e un indirizzo e-mail (malattierare@regione.basilicata.it) per fornire informazioni sulla rete socio-assistenziale, le associazioni, le tutele alle persone con malattia rara, ai familiari e agli operatori sanitari;
- Sardegna: a supporto e consulenza delle persone con malattia rara e dei medici del SSN, il Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare ha previsto l'attivazione di un Numero Verde (800.095.040). Il personale medico dedicato dovrebbe fornire informazioni sulle malattie, sul percorso da compiersi dalla diagnosi all'esenzione, sulla presa in carico, orientando la persona sui Centri della Rete Regionale per le Malattie Rare. Il servizio, gratuito, dovrebbe essere attivo dal lunedì al venerdì dalle 9 alle 13. Il servizio può essere contattato tramite e-mail (info@malattieraresardegna.it) o di persona presso l'Ospedale Regionale per le Microcitemie di Cagliari;
- Sicilia: frutto della collaborazione tra il Coordinamento Regionale dei Centri di Riferimento delle Malattie Rare, il Comitato Consultivo Aziendale dell'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia Cervello, l'Associazione Retinopatici ed Ipovedenti Siciliani e l'Associazione PTEN Italia, dal maggio 2016 è attivo in Sicilia uno Sportello Informativo e di Accoglienza per le Malattie Rare. Attivo dalle ore 10.00 alle 13.00, per tre giorni alla settimana (lunedì, mercoledì e giovedì), lo sportello fornisce nel dettaglio servizi di sportello informativo, accoglienza, supporto psicosociale, segretariato sociale e consulenza per le pratiche previdenziali, attraverso un numero fisso (091.6802167), un cellulare (329.3848033) e un'e-mail dedicata (malattieraresicilia@gmail.com).

Si segnala inoltre che oltre alle Regioni sopra citate, anche l'Abruzzo, la Calabria, l'Emilia Romagna, il Lazio, le Marche, il Molise e l'Umbria hanno messo a disposizione delle persone con malattia rara e dei loro familiari dei recapiti telefonici ai quali rivolgersi per ricevere informazioni e consulenza.



Il Centro Informazione Indipendente sul Farmaco – FarmaciLine di AIFA



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

Nel 2017 i contatti complessivi avuti dal servizio Farmaci line sono stati 3.680, in crescita rispetto ai due anni precedenti di oltre 400 unità. A contattare il servizio nel 2017 sono stati prevalentemente cittadini e pazienti⁴⁹, che nel 2017 sono stati 2.881 (+549 unità rispetto all'anno precedente), mentre i professionisti che si sono rivolti al servizio Farmaci Line sono stati 744 nel 2017 (-117).

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

“Info_Rare” - l'help-line di Fondazione Telethon⁵⁰

Info_Rare è il servizio informativo messo a disposizione di tutti coloro che necessitano di informazioni sulle malattie genetiche rare e risponde alle richieste che giungono a Fondazione Telethon, fornendo i riferimenti utili per la diagnosi e per la presa in carico delle persone con malattia rara e le ultime notizie riguardanti gli studi in corso sulle patologie genetiche. L'helpline è accessibile attraverso il modulo online compilabile sul sito. Sono stati 846 i contatti registrati nel corso dell'anno 2017, in diminuzione rispetto ai 1.077 dell'anno precedente ma comunque superiore ai 755 del 2015 e ai 743 del 2014.

Rare Disease Community⁵¹

“RareConnect” è una piattaforma realizzata da EURORDIS e dal “SickKids” - The Hospital for Sick Children – di Toronto (Canada) per creare un luogo sicuro dove le persone con malattia rara e le loro famiglie possono entrare in contatto e condividere esperienze di vita, trovando informazioni e risorse utili. Ogni community di “Rare Connect” è gestita da rappresentanti delle persone con malattia rara, e permette di:

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

⁴⁹ Non è attualmente disponibile il dettaglio sui contatti avuto con persone con malattia rara e/o loro familiari

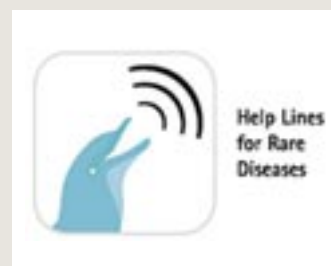
⁵⁰ <http://www.telethon.it/cosa-facciamo/per-i-pazienti/info-rare>

⁵¹ www.rareconnect.org/it

- A fine 2017 risultano attive 132 community (erano 49 a fine 2013) tutte tradotte in 5 lingue (inglese, francese, spagnolo, tedesco e italiano) con 32.000 utenti registrati (erano 8.503 nel 2013): l'Italia nel 2017 si riconferma, come negli anni precedenti il secondo Paese, dopo gli USA, con il numero maggiore di visite (60.258 rispetto alle 56.915 del 2013). Evidente la crescita negli ultimi 5 anni - il numero di community attive è quasi triplicato, il numero degli utenti registrati è quasi quadruplicato - anche se con una lieve flessione nel 2017 per le visite dall'Italia in gran parte riconducibile al cambio di interfaccia avvenuto a luglio 2017 che ha impattato sulla SEO (Search Engine Optimization) e quindi sulla visibilità del sito su motori di ricerca oltre che per un cambiamento di policy sulla protezione dei dati personali per cui i nuovi post, commenti e conversazioni sono visibili solo agli utenti registrati.

Anno	Numero di community attive	Numero di utenti registrati	Numero di visite dall'Italia nell'anno
al 31.12.2013	49	8.503	56.915
al 31.12.2014	74	12.877	85.670
al 31.12.2015	86	22.615	79.441
al 31.12.2016	103	28.900	91.714
al 31.12.2017	132	32.000	60.258

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



- Si segnala, inoltre, anche O.Ma.R. – Osservatorio Malattie Rare – prima agenzia giornalistica nazionale, regolarmente registrata, interamente dedicata al mondo delle malattie e dei tumori rari (www.osservatoriomalattierare.it). Obiettivo di questa iniziativa è primariamente quello di aumentare la sensibilità dell'opinione pubblica in materia di malattie e tumori rari attraverso una comunicazione chiara e scientificamente corretta sia su quanto riguarda la ricerca, le sperimentazioni in corso e il progresso medico-diagnostico, sia per quanto riguarda i servizi, le agevolazioni e l'assistenza - di livello nazionale e territoriale - di cui i malati possono usufruire. Con l'obiettivo di aumentare e migliorare la diffusione di una corretta informazione su questi temi, l'attività di O.MA.R. si concentra su due canali: da una parte, portando avanti la funzione di agenzia stampa specializzata rivolta principalmente ai media, dall'altra, sviluppando la divulgazione di notizie attraverso il portale a libero accesso e ad amplissima accessibilità, per la fruizione da parte dei pazienti, dei familiari e del pubblico interessato. Nel corso del 2017 si segnalano in particolare due iniziative: la pubblicazione, in collaborazione con Orphanet-Italia, di una guida alle nuove esenzioni delle malattie rare conseguente all'aggiornamento dei LEA e all'entrata in vigore del DPCM 12 gennaio 2017 e l'attivazione dello "Sportello Legale OMAR - Dalla Parte dei Rari" è una rubrica di consulenza legale dedicato alle malattie rare nata con l'obiettivo di aiutare le persone con malattie rare a orientarsi nel mondo legale, fiscale e burocratico.



servizio di ascolto,
informazione e orientamento
per le malattie rare

Grazie al contributo dell'Otto per Mille della Chiesa Valdese, UNIAMO F.I.M.R. Onlus ha avviato nel 2017 un servizio gratuito di ascolto, informazione e orientamento sulle malattie rare per rispondere alle esigenze informative e di supporto delle persone con malattia rara o con sospetto diagnostico di malattia rara e dei loro familiari

(numero verde gratuito: 800662541

email: saio.ascolto@uniamo.org;

saio.informa@uniamo.org; saio.orienta@uniamo.org).

Il progetto, esteso a tutto il territorio nazionale, pre-

vede l'intervento di professionisti della relazione di aiuto, in un rap-

porto di stretta collaborazione e integrazione con le principali istituzioni di

riferimento del settore per favorire la relazione con i servizi deputati alla diagnosi e tratta-

mento delle malattie rare. Il servizio è stato attivato il 29 agosto 2017 per tre mesi in via sperimentale, pro-

seguendo poi anche per il 2018 e rispondendo in totale a circa 170 chiamate ma le richieste sono

state in numero superiore in quanto molti utenti hanno evidenziato più di un bisogno, arrivando a un

percentuale di erogazione di risposta completa di circa il 90% delle istanze pervenute. Un terzo di

queste ha riguardato la richiesta di informazioni sui Centri di riferimento, la qual cosa indica chiara-

mente che i bisogni riguardano anche altre aree rispetto a quella clinica, in particolare i diritti esigibili,

con una percentuale molto simile (esenzione per patologia rara, procedure di invalidità, consigli legali,

ecc.), ad ulteriore riprova dei limiti informativi che il sistema ancora presenta in tale ambito. Il terzo

bisogno maggiormente espresso è l'esigenza di entrare in contatto con altre persone con malattia

rara, strettamente connesso al bisogno, spesso implicito, di un supporto psicologico con una consul-

tazione psicologica specifica. Nella maggioranza dei contatti si è reso comunque utile un contenimento

emotivo e un supporto psicologico mirato. Nell'ambito del progetto è stata elaborata anche la "Guida

al supporto psicologico e informativo per l'orientamento nella rete delle malattie rare".



1.2 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.

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, re-

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

gionale e locale (Ministero della salute, Istituto Superiore di Sanità, Regioni e Associazioni di categoria, Società scientifiche, Federazioni e Ordini Professionali, ...).

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

Anche per questo si evidenzia una consistente difficoltà, soprattutto da parte di MMG/PLS - primo punto di contatto della persona con il SSN/SSR - ad interpretare una sintomatologia complessa e a formulare un sospetto diagnostico, con conseguenti ritardi nella diagnosi e nella terapia⁵². Secondo un recente studio, realizzato in Regione Lombardia, utilizzando i dati del Registro Lombardo delle Malattie Rare, il ritardo diagnostico è pari in media a 6,5 anni (stima effettuata considerando l'intervallo di tempo trascorso tra evidenza dei sintomi e segni sicuramente riconducibili alla malattia e data della diagnosi): il dato medio fa ovviamente sintesi di situazioni molto diversificate a seconda delle patologie. Il dato del lavoro effettuato da Regione Lombardia, CREA Sanità – Università di Tor Vergata, CRISP, Istituto di ricerche farmacologiche "Mario Negri", non si distanzia molto da quello stimato qualche anno prima da parte del CNMR dell'ISS (5 anni)⁵³. 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 testimo-

nianze dei pazienti e delle loro rappresentanze associative, che contribuiscono a sviluppare, insieme ai medici e agli altri operatori, conoscenze e competenze sulla patologia.

Gli elementi di criticità sopra indicati sono stati ben evidenziati anche nel documento di PNMR 2013-2016 che parla esplicitamente della necessità di agire con un intervento formativo a favore dei professionisti (con particolare attenzione ai MMG e ai PLS per indirizzare correttamente 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

⁵² CREA Sanità, "Laboratorio Malattie Rare: epidemiologia e utilizzazione dei servizi sanitari nel contesto delle malattie rare", 2015

⁵³ 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)



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
2013	33	32	0
2014	42	40	0
2015	40	38	0
2016	42	42	0
2017	37	37	0

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	7
Fonte	Periodo di riferimento
Banca Dati Corsi ECM Agenas	2013 - 2017

Commento

Pur nella limitatezza dei termini utilizzati per la ricerca, è possibile osservare un incremento nel tempo del numero di eventi formativi dedicato alle malattie rare, seppur con una leggera flessione nel 2017, e l'avvio, seppure ancora poco diffuso, anche della modalità di formazione a distanza, che sta ottenendo ottimi riscontri in termini di partecipanti come testimoniano le esperienze dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e del Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS documentate negli approfondimenti.

Approfondimento



International Summer School “Rare Disease & Orphan Drug Registries”

I Registri rappresentano una risorsa fondamentale per gli studi epidemiologici a supporto della pianificazione sanitaria e della ricerca. Da sempre attivo su questi temi, il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) organizza dal 2013 la “International Summer School on Rare Disease & Orphan Drug Registries”, divenuta ormai un appuntamento annuale.

Ogni anno il CNMR accoglie per la Summer School un numero massimo di 27 partecipanti provenienti da tutta Europa.

L'edizione 2017 è stata indirizzata ad operatori sanitari, ricercatori, medici specialisti, amministratori di registri, database manager e rappresentanti di associazioni di pazienti che sono già coinvolti in un'attività di registro o intendono istituire un Registro di Malattia Rara, European Reference Networks (ERNs) inclusi.

Il corso, che ha visto una elevata partecipazione di personale coinvolto in differenti ERNs, ha utilizzato il *Problem Based Learning* (PBL) come metodo didattico. Il PBL promuove il coinvolgimento attivo dei discenti, basato sui principi scientifici che promuovono la formazione efficace dell'adulto (andragogia).

Il corso è stato organizzato *back-to-back* con il “Bring Your Own Data (BYOD) workshop to link rare disease registries”. Il BYOD è organizzato come un *hands-on tutorial*, in cui i proprietari dei dati, insieme ad esperti di computer generano i loro primi dati FAIR (*Findable, Accessible, Interoperable and Reusable*) ovvero “reperibili, accessibili, interoperabili e riutilizzabili”, in modo da consentire lo scambio di informazioni con altri sistemi.

Entrambi gli eventi sono stati organizzati con la collaborazione a vario titolo di: RD-Connect, ELIXIR-NL, ELIXIR-IT, RD-Action, EURORDIS, EpiRare, ERNs and ICORD.

Convegno “Controllo Esterno di Qualità Test Genetici e Test del Sudore”

Dal 2001 il CNMR dell'ISS svolge attività di Controllo Esterno di Qualità (CEQ) dei test genetici (Taruscio D, 2004; Taruscio D, 2014). In tale contesto, il CNMR organizza annualmente un Convegno rivolto al personale dei laboratori di genetica partecipanti al CEQ dei test genetici e del test del sudore. Tali controlli sono riconosciuti come attività istituzionali e rese conto terzi (G.U. serie generale N. 82 del 09/04/2015). Il 27 Aprile 2017 ha avuto luogo il Convegno “Controllo Esterno di Qualità Test Genetici e Test del Sudore - Risultati 2016”. L'evento, come ogni anno, si pone l'obiettivo di far interfacciare le



figure che agiscono nel controllo: provider, laboratori e valutatori, al fine di discutere i risultati dell'ultimo turno di CEQ chiarendo le problematiche emerse.

La formazione a distanza

L'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS di Roma, sotto la responsabilità scientifica del prof. Bruno Dallapiccola, ha da tempo intrapreso la strada della formazione a distanza nell'ambito delle malattie rare. In particolare, nell'ultimo anno, è stato promosso il corso FAD dal titolo "Riconoscere una malattia rara" rivolto a medici e altre professioni sanitarie (fruibile dal 15-04-2017 al 14-04-2018). Al corso, che si prefigurava di fornire le competenze necessarie a riconoscere i sintomi di orientamento utili a sospettare una malattia genetica e la conoscenza delle sindromi più frequenti, hanno partecipato concludendo l'intero percorso formativo 29.012 professionisti (con un significativo aumento di 18.159 unità rispetto agli operatori sanitari che dal 1-10-2014 al 30-09-2015 avevano ultimato con successo l'analogo percorso formativo "Approccio alle Malattie Rare"). Nel 2017 L'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS di Roma ha inoltre promosso, la seconda edizione del corso di formazione a distanza dal titolo "Temi di genetica medica" (fruibile dal 15-3-2017 al 14-3-2018) che prevedeva 8 lezioni per un totale di 8 crediti ECM. Un totale di 22.521 professionisti ha completato il percorso formativo e ricevuto i relativi crediti formativi. Il corso si è proposto di illustrare sinteticamente alcuni aspetti maggiormente tradizionali, ma ancora attuali, delle analisi genetiche, integrandole con le conoscenze più recenti. Il focus del corso sono state le analisi citogenetiche, che stanno progressivamente migrando dal tradizionale approccio analitico al microscopio alle indagini citogenomiche, e i test genetici che hanno aumentato il loro potere diagnostico trainati dalle tecniche di sequenziamento di seconda generazione.

La "Season School Rare Disease"

La "Season School Rare Disease" (S.S.R.D.) è stata avviata nel 2018 dall'impresa sociale UNIAMO GOLDIN (quale spin-off di UNIAMO F.I.M.R. onlus costituita nel 2009 dagli allora componenti del Consiglio Direttivo della Federazione) e rappresenta un progetto innovativo in risposta alla forte richiesta di partecipazione del "paziente esperto" ai tavoli di lavoro per le malattie rare.

Il percorso formativo della durata di circa un centinaio di ore, è stato strutturato su quattro livelli, a loro volta tutti suddivisi in due moduli. Il primo livello – base – è stato dedicato a sostenere la costruzione dell'identità del paziente e delle associazioni, consolidare le competenze di base per affrontare il percorso di paziente esperto, mentre il secondo livello – intermedio – ha affrontato lo sviluppo delle conoscenze e competenze sulle regole per stare all'interno della rete, come pazienti e come associazioni, in relazione al contesto regionale, nazionale ed europeo. Il terzo livello – avanzato – ha inteso accompagnare i partecipanti ad alzare lo sguardo e a cominciare a prendere confidenza con terminologie e contenuti che attraversano il settore delle malattie rare in modo che i pazienti possano utilizzare lo stesso linguaggio degli altri stakeholder collocandosi sullo stesso piano dei propri interlocutori rispetto a temi quali Centri di competenza, linee guida, PDTA, presa in carico, registri e bio-banche. Il quarto livello – approfondimento – è stato dedicato ad approfondire quelle conoscenze che possono permettere di assumere un ruolo di guida e di riferimento all'interno di un territorio e di una associazione.

La formazione di questo ultimo modulo è stata orientata a fornire le conoscenze e le competenze necessarie per essere parte attiva dei propri percorsi di cura ma anche dei processi di programmazione e di attuazione delle politiche sanitarie affrontando temi quale il ruolo del paziente nella sperimentazione clinica, nello sviluppo di approcci HTA, nella partecipazione ai tavoli di selezione dei progetti e di programmazione sanitaria. Il primo anno di attività della scuola si è tenuto da gennaio a giugno 2018 ed ha visto la partecipazione di oltre 20 rappresentanti associativi di persone con malattia rara e/o loro familiari.





2. Ricerca

Sara Casati

Romano Astolfo

Paola Bragagnolo

Da più di 2 decenni, i programmi quadro di ricerca e sviluppo dell'Unione Europea finanziano e considerano prioritaria la ricerca su e per le malattie rare. In particolare, prima nel 7° Programma Quadro e poi in Horizon2020, tuttora in corso, secondo la valutazione della stessa Commissione Europea⁵⁴, 164 progetti di ricerca ed innovazione (R&I) hanno prodotto risultati significativi, fornito risposte concrete alle cinque aree di sfida politica relative alle malattie rare:

- ▶ miglioramento della diagnosi, prevenzione e trattamento delle malattie rare;
- ▶ facilitazione del percorso normativo per potenziali trattamenti;
- ▶ fornitura di un'assistenza sanitaria efficace ed equa per persone con malattie rare;
- ▶ gestione efficace e messa in comune della ricerca e dei dati clinici a beneficio di tutti le persone con malattia rara;
- ▶ interazione di sistema per una globale collaborazione.

Proprio a consolidamento di un'azione di collaborazione globale, a novembre 2017⁵⁵, in Horizon 2020 è stato lanciato il primo bando di co-finanziamento dedicato alle malattie, con il modello innovativo del "Progetto Europeo Comune" (European Joint Programme – EJP Co-Fund). Obiettivo generale: la creazione di un canale diretto dal "bancone di laboratorio al letto del paziente" (from bench to bedside) al fine di garantire una traduzione rapida dei risultati della ricerca in applicazioni cliniche e assistenziali a beneficio dei pazienti.

Gli obiettivi specifici dell'EJP Cofund sono migliorare l'integrazione, l'efficacia, la produzione e l'impatto sociale della ricerca sulle malattie rare attraverso lo sviluppo, la dimostrazione e la promozione della condivisione di dati clinici e di ricerca, di materiali, processi, conoscenze e know-how accanto alla sfida di configurare un modello efficiente di sostegno finanziario per la ricerca sulle malattie rare, compresa la ricerca di base, clinica, epidemiologica, sociale, economica e sanitaria.

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 erano già inseriti anche i provvedimenti approvati dalla Comunità Europea come la Decisione delegata della Commissione del 10 marzo 2014 relativa ai criteri e alle condizioni che devono soddisfare

⁵⁴ European Commission. Rare Diseases. A Major Unmet Medical Need. Publication Office of European Union, Luxembourg 2017

⁵⁵ <http://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/opportunities/h2020/topics/sc1-bhc-04-2018.html>

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 ERNs (European Reference Networks), 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.

Anche il PNMR2013-2016 ha ribadito il ruolo fondamentale della ricerca, sia clinica che di base, in quanto 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. 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.

Rispetto all'ambito della ricerca, 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 normative a livello internazionale

- WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 7° revision, 2013

Principali normative a livello europeo nel periodo 2012 -2017

- Regolamento n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano
- Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati)

Principali normative e provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2017

- Decreto Ministeriale 8 febbraio 2013 “Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati



etici”, scaturito dalle previsioni della cosiddetta Legge Balduzzi (L. 189/2012), che prevedeva la riorganizzazione della rete dei comitati etici.

- Decreto Ministeriale 27 aprile 2015 “Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche dei medicinali trasferite dall’Istituto Superiore di Sanità all’Agenzia Italiana del Farmaco”
- Autorizzazione generale n. 2/2016 Garante per la protezione dei dati personali, “Autorizzazione generale al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale”, 15 dicembre 2016
- Autorizzazione 8/2016 Garante per la protezione dei dati personali “Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici”, 15 dicembre 2016
- Autorizzazione 9/2016 Garante per la protezione dei dati personali, “Autorizzazione generale al trattamento di dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica”, 15 dicembre 2016
- Decreto Ministeriale 7 settembre 2017 “Disciplina dell’uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”
- Legge 11 gennaio 2018, n. 3 Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute⁵⁶

2.1 Ricerca e sperimentazioni cliniche

2.1.1 In attesa della piena operatività del Regolamento Europeo 536/2014

Sebbene il Regolamento 536 sia entrato in vigore il 16 giugno 2014, i tempi della sua applicazione dipendono dallo sviluppo del portale e della banca dati degli studi clinici dell’Unione Europea, tuttora in corso d’opera. L’Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) è incaricata di istituire e mantenere entrambi, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione Europea, ma la conferma della piena operatività sarà data da un audit indipendente. Il Regolamento diventerà applicabile sei mesi dopo che la Commissione europea avrà

reso pubblico l’avviso di tale conferma. La piena operatività del Regolamento è attualmente prevista per il 2019. Le associazioni dei pazienti considerano il portale e la banca dati, così come descritti negli articoli 80 e 81, un passaggio determinante in termini di sicurezza, trasparenza e accesso pubblico ai risultati delle sperimentazioni cliniche svolte in Europa.

Il progetto pilota “VHP” con i Comitati Etici

Pilastro del Regolamento Europeo 536/2014 è l’armonizzazione e la razionalizzazione del processo di autorizzazione e valutazione della sperimentazione clinica, in particolare laddove più Stati membri ospiterebbero la sperimentazione stessa. Per facilitare il passaggio dalla Direttiva 2001/20/CE al Regolamento, non ancora pienamente operativo, le Agenzie regolatorie, tra cui AIFA, hanno promosso la VHP – *Voluntary Harmonization Procedure*: una procedura applicabile su base volontaria per gli studi clinici di fase I-IV multicentrici che sono svolti in più Stati Membri dell’UE e che permette la valutazione/autorizzazione coordinata dei *clinical trials* in un’unica soluzione contemporanea per tutti gli Stati coinvolti nella sperimentazione

Nel maggio del 2016, per colmare la lacuna del mancato coinvolgimento dei CE nella valutazione della documentazione presentata, AIFA ha lanciato un Progetto pilota VHP nazionale con i Comitati Etici⁵⁷, che su base volontaria possono partecipare alla valutazione della documentazione presentata secondo tale procedura. Il progetto e le specifiche linee guida sono stati condivisi in via preliminare con le Regioni, i Comitati Etici e gli stakeholder. Le linee guida descrivono nel dettaglio le modalità operative che devono essere seguite durante l’attività di valutazione congiunta e sono disponibili sul sito AIFA insieme alla lista dei comitati etici che hanno aderito al progetto.

La legge Lorenzin

Il 22 dicembre 2017 viene approvata in via definitiva dal Senato la cosiddetta Legge Lorenzin, che riforma la sperimentazione clinica oltre agli ordini professio-

⁵⁶ In particolare “Art. 1 Delega al Governo per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica” e “Art. 2 Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici”

⁵⁷ <http://www.aifa.gov.it/content/avvio-del-progetto-pilota-vhp-la-valutazione-congiunta-degli-studi-clinici-tra-aifa-e-comitati>

nali: la Legge 11 gennaio 2018 n. 3 “Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute”. I primi due articoli l’“Art. 1 Delega al Governo per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica” e l’“Art. 2 Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici” delegano il Governo ad adottare, entro dodici mesi dalla data di entrata in vigore del provvedimento, uno o più decreti legislativi per il riassetto e la riforma delle disposizioni vigenti in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, nel rispetto della normativa dell’Unione Europea - tra cui la disciplina in materia, posta dal Regolamento (UE) n. 536/2014.

La legge prevede una nuova mappa dei Comitati etici territoriali: i Comitati non potranno essere più di 40 e saranno individuati attraverso differenti criteri, tra cui la presenza di almeno un Comitato etico per ogni Regione e una valutazione del peso dell’attività svolta (es. numero di sperimentazioni valutate da un comitato in qualità di centro coordinatore nel 2016). I comitati territoriali saranno affiancati da un massimo di tre comitati di valenza nazionale, di cui uno dedicato esclusivamente alle sperimentazioni in ambito pediatrico.

La legge introduce infatti specifici riferimenti alla ricerca in ambito pediatrico e alla medicina di genere, e in due passaggi determinanti, al coinvolgimento delle associazioni dei pazienti, soprattutto nel caso delle persone con malattia rara: al comma g dell’articolo 1 per

la “definizione delle procedure di valutazione e di autorizzazione di una sperimentazione clinica, garantendo il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti, soprattutto nel caso delle malattie rare,” e al comma 4 dell’articolo 2 dove si descrive la composizione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali “... composto da un massimo di quindici componenti, di cui due indicati dalla Conferenza delle regioni e delle province autonome e almeno due indicati dalle associazioni dei pazienti più rappresentative a livello nazionale”. Il 15 marzo 2018 con Decreto recante “Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, ai sensi dell’articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3” il Presidente di Uniamo F.I.M.R. è stato nominato tra i 15 componenti del Centro di coordinamento nazionale.

L’Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica è lo strumento operativo previsto dalla normativa vigente per la gestione delle sperimentazioni cliniche (fase I-IV) che si svolgono in Italia. La sua funzione è quella di consentire l’acquisizione delle domande di sperimentazione clinica comprensive di tutta la documentazione allegata, in contemporanea per AIFA in qualità di Autorità Competente e per il Comitato Etico coordinatore; nonché per tutti i Comitati etici di riferimento per le singole sperimentazioni. Una piattaforma che è ora a tutti gli effetti non più un semplice cruscotto di monitoraggio ma un vero e proprio workflow gestionale e un database globale per le sperimentazioni cliniche svolte in Italia i cui contenuti informativi si sono notevolmente arricchiti.

Obiettivo informativo

Sperimentazione cliniche⁵⁸ - Numero complessivo di studi clinici autorizzati negli ultimi 5 anni in Italia e in Europa

Anno	Italia	di cui sulle malattie rare	Europa
2013	583	117 (20,0%)	3.383
2014	592	139 (23,5%)	3.249
2015	681	167 (24,8%)	n.d.
2016	650	160 (24,6%)	n.d.
2017	564	144 (25,5%)	n.d.

⁵⁸ Il riferimento è alle sole sperimentazioni cliniche dei medicinali

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

Anno	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV	Bioeq/Biod	Totale
2013	68	192	267	55	1	583
2014	60	217	258	56	1	592
2015	69	224	306	68	5	672
2016	74	241	280	63	2	660
2017	79	192	246	45	2	564

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

Anno	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV	Bioeq/Biod	Totale
2013	20	47	46	4	0	117
2014	20	54	62	30	0	139
2015	20	69	73	5	0	167
2016	22	66	71	5	0	164
2017	25	52	62	6	0	144

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
AIFA - Rapporto Nazionale "La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia" ⁵⁹ - Dati AIFA 2017	2013 - 2017	Output	6

Obiettivo informativo**Numero complessivo di studi clinici autorizzati negli ultimi 5 anni (2013-2017) in Italia per tipologia di medicinale**

Tipologia di medicinale	2013	2014	2015	2016	2017	2017 (specifici sulle MR)
Principio attivo di natura chimica	401	394	433	406	339	74
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica	172	167	212	222	197	54
ATIMP	6	12	18	24	19	14
Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica	1	10	9	8	9	2
Non specificato	3	9	0	0	0	0

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
AIFA	2013 - 2017	Output	6

⁵⁹ AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 12 °Rapporto Nazionale - 2013"; AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 13 °Rapporto Nazionale - 2014"; AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 14 °Rapporto Nazionale - 2015"; AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 15 °Rapporto Nazionale - 2016"; AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 16 °Rapporto Nazionale - 2017".

Obiettivo informativo

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

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

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
AIFA - Rapporto Nazionale "La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia" ⁶⁰	2014 - 2015 - 2016	Output	6

Commento

Il numero complessivo di studi clinici autorizzati, dopo un picco negli anni 2015 e 2016, rispettivamente di 672 e 660 studi in Italia, è sceso nel 2017 a livelli inferiori al 2013, ovvero a 564 studi clinici complessivamente autorizzati. È molto interessante notare però che a livello nazionale la crescita degli studi clinici autorizzati sulle malattie rare sono passati dai 117 del 2013 (20,0% del totale) ai 144 del 2017 (25,5% del totale), percentuale che li vede in crescita costante dal 2013.

La distribuzione per fase degli studi evidenzia, nel totale degli studi considerati, una prevalenza degli studi di Fase III (43,6% nel 2017) e di Fase II (34,0% nel 2017) rispetto a quelli di Fase I (14,0% nel 2017) e di Fase IV (7,9% nel 2017): la distribuzione ricalca quella degli ultimi 3 anni e conferma l'incremento delle sperimentazioni di Fase I, che dal 2013 sono passate dall'11% al 14% del 2017 sul totale delle sperimentazioni cliniche. Stabile anche il peso complessivo delle Fasi I e II sul totale delle sperimentazioni cliniche che si attesta intorno al 47,5%. Si tratta di un segnale molto importante perché le fasi più precoci della ricerca hanno generalmente un effetto di "traino" per le fasi successive dello sviluppo clinico di un farmaco⁶¹. Nel 2017, il settore delle malattie rare evidenzia una

leggera prevalenza degli studi in Fase III (42,3%) rispetto a quelli di Fase II (36,1%): la quota di studi di Fase I è, invece, pari al 17,4%, in aumento rispetto al dato del 2016 (13,4%).

La distribuzione delle sperimentazioni cliniche per tipologia di medicinale evidenzia una chiara prevalenza dei principi attivi di natura chimica anche se in costante riduzione nel quinquennio considerato (dal 68,8% del 2013 al 60,1% del 2017) a cui fa da contrappeso la crescita dei principi attivi di natura biologica/bio-tecnologica (dal minimo del 28,2% del 2014 al 34,9% del 2017). I dati relativi alle malattie rare sono ancora più favorevoli ai principi attivi di natura biologica/bio-tecnologica che rappresentano il 37,5% del totale delle sperimentazioni cliniche sulle malattie rare, mentre i principi attivi di natura chimica si assestano al 51,4%. La crescita delle sperimentazioni nelle malattie rare è principalmente legata all'aumento delle sperimentazioni profit che passano dalle 104 (74,8%) del 2014 alle 138 (84,1%) del 2017 (con una chiara prevalenza negli studi di estensione internazionale) e alla crescita delle sperimentazioni in fase più avanzata di sviluppo: "questo segnale riflette l'evoluzione progressiva che sta vivendo lo scenario farmacologico attuale e che si intravede per il prossimo futuro, con l'arrivo in quantità crescente di farmaci innovativi e di risposte terapeutiche per

⁶⁰ AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 14 °Rapporto Nazionale - 2015"; AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 15 °Rapporto Nazionale - 2016"; AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 16 °Rapporto Nazionale - 2017".

⁶¹ AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 13 °Rapporto Nazionale - 2014"



patologie attualmente ancora prive di cura”⁶². In generale nel 2016 il numero totale delle sperimentazioni no profit è il leggero aumento (da 168 – 24,4% - nel 2015 a 170 – 27,0% nel 2016): nello specifico settore delle malattie rare riscontriamo, però, un lieve calo (da 35 a 26 in termini assoluti ma il calo è ancora più evidente in termini percentuali: da 25,2% nel 2014 a 15,9% nel 2016), che come AIFA afferma nella Pre-

sentazione del 15° Rapporto Nazionale su “La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia” (2016) si spera “... *tuttavia, che ciò non significhi un rallentamento nelle attività di ricerca che sono in genere propeedeutiche all’individuazione di nuove strategie terapeutiche potenzialmente di scarso interesse per i promotori profit, ma di rilevante significatività per i pazienti ancora in attesa di risposte.*”

Approfondimento

Le malattie rare: una delle cinque aree di interesse rilevante nel Bando AIFA per la ricerca indipendente

Il 3 dicembre 2017 è stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale (Serie Generale n. 285 del 06/12/2017) il Bando 2017 per la ricerca indipendente sui farmaci finanziata dall’AIFA: le malattie rare sono state individuate anche per il 2017 come area tematica di interesse rilevante. Soggetti pubblici e privati che operano nel campo dell’assistenza sanitaria e della ricerca scientifica no profit nazionale potevano concorrere e presentare domanda di finanziamento entro il 31 gennaio 2018. Sono stati 414 i progetti complessivamente pervenuti: ben 151 le domande presentate per sviluppare protocolli di ricerca nell’ambito delle malattie rare.



Obiettivo informativo

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

Anno	Numero di progetti di ricerca al 31.12	Numero di malattie rare considerate	Numero di Paesi ⁶³
2013	4.293	1.708	29
2014	5.287	2.381	30
2015	4.134	2.157	35
2016	3.880	2.093	38
2017	4.337	2.237	40

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 ⁶⁴
2013	2.107	566	29
2014	3.912	757	30
2015	2.518	663	35
2016	2.455	666	38
2017	2.511	668	40

Fonte	Periodo di riferimento
Rapporto Attività Orphanet (2013-2014-2015) ⁶⁵ - Dati Orphanet 2017	2013 - 2017

⁶² AIFA, “La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 15° Rapporto Nazionale - 2016”

⁶³ Il dato si riferisce al numero di Paesi che forniscono i dati, non al numero di Paese aderenti ad Orphanet

⁶⁴ Il dato si riferisce al numero di Paesi che forniscono i dati, non al numero di Paese aderenti ad Orphanet

⁶⁵ 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

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

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

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Orphanet	2014 - 2017	Output	6

Commento

Orphanet ha registrato negli ultimi anni un numero considerevole di progetti di ricerca sulle malattie rare: nel 2013 erano 4.293 le iniziative di ricerca censite per un totale di 1.708 malattie rare considerate; cinque anni dopo le ricerche erano divenute 4.337 per un totale di 2.237 diverse malattie. Il calo registrato nelle annualità 2015 e 2016 è probabilmente da attribuirsi al passaggio tra la chiusura del precedente periodo di programmazione (2007-2013) e l'avvio del nuovo (2014-2020). Interessante anche l'incremento dei trial clinici in corso sulle malattie rare che passano dai 2.107 del 2013, ai 3.912 del 2014 con un incremento anche del numero di patologie considerate che sono passate da 566 nel 2013 a 757 nel 2014, per poi scendere a 251 i trial clinici nel 2017 per un totale di 668 patologie. Nel 2017, il numero complessivo di trial clinici registrati al 31 dicembre (compresi quindi i progetti conclusi e comprese le sperimentazioni che fanno parte di uno stesso studio multicentrico) erano 4.947 per un totale di 885 malattie considerate in crescita rispetto all'anno precedente (dove erano pari, rispettivamente, a 4.525 e 843). Sulla base dei dati dei Rapporti EUCERD sullo stato dell'arte delle attività per le malattie rare in Europa (2012-2014⁶⁷) sul fronte della ricerca l'Italia gioca un ruolo importante nel panorama internazionale. I dati sui progetti di ricerca sulle malattie rare inseriti nella piattaforma ORPHA-

NET confermano questo ruolo. I gruppi di ricerca italiani sono sostanzialmente presenti in 1 progetto su 5 (19,9%) relativi alle malattie rare che sono inseriti nella piattaforma Orphanet, con una leggera flessione rispetto all'anno precedente (nel quale erano il 20,6%).



⁶⁷ Rodwell C., Aymé S., eds., "2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2014; Aymé S., Rodwell C., eds., "2013 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2013; Aymé S., Rodwell C., eds., "2012 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases", July 2012.



Approfondimento



Il ruolo degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Nel periodo 2014-2016 le attività di ricerca corrente dei 49 Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) riconosciuti a livello nazionale, nell'ambito delle rispettive aree di riferimento, si sono articolate secondo le specifiche linee di ricerca definite nel documento "Programmazione triennale degli IRCCS 2014-2016 – Linee di ricerca" ai fini del raggiungimento degli obiettivi ivi indicati. In vari IRCCS sono state diverse le linee di azione previste relativamente al settore delle malattie rare. Secondo i primi risultati dell'indagine promossa da UNIAMO F.I.M.R. Onlus in collaborazione con il Ministero della Salute - Direzione Generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, alla quale hanno risposto, a giugno 2018, 38 IRCCS (77,5% del totale - al riguardo si tenga presente che secondo la prima rilevazione sperimentale realizzata nel 2016 in occasione della precedente edizione di MonitoRare sono 4 su 5 gli IRCCS che hanno dichiarato di svolgere attività di ricerca corrente sul fronte delle malattie rare), nel 2017 i 268 progetti sulle malattie rare (8,4% del totale) hanno assorbito il 9,1% delle risorse complessivamente investite nell'anno in progetti di ricerca corrente (in calo rispetto al 12,4% dell'anno precedente ma comunque superiore al 7,2% del triennio 2012-2015); i 138 progetti sui tumori rari (4,3%), invece, hanno assorbito il 4,3% delle risorse.

Progetti di ricerca corrente finanziati dal Ministero della Salute realizzati nel 2016 e 2017

Anno	Numero di progetti finanziati nell'anno ⁶⁸	Valore economico complessivo ⁶⁹	Numero di progetti finanziati sulle malattie rare ⁷⁰	Valore economico dei progetti sulle malattie rare ⁷¹	Numero di progetti finanziati sui tumori rari	Valore economico dei progetti sui tumori rari
2016	2.877	€ 123.271.744,05	346 (12,0%)	€ 15.311.767,80 (12,4%)	101 (3,5%)	€ 5.113.335,00 (4,1%)
2017	3.201	€ 125.906.855,91	268 (8,4%)	€ 11.481.901,03 (9,1%)	138 (4,3%)	€ 6.189.280,64 (4,9%)

Sul versante della ricerca sanitaria finalizzata, nel 2017, le risorse complessivamente investite sui progetti sulle malattie rare, includendo sia i finanziamenti assegnati all'IRCCS come titolare del progetto che come partner/UO esterna, sono stati pari a circa il 22,1% del totale, decisamente in crescita rispetto al 13,5% dell'anno 2016; il 4,1%, invece, quelle sui tumori rari (anche in questo caso in aumento rispetto all'anno precedente dove il dato era pari a 2,7%).

Progetti di ricerca sanitaria finalizzata finanziati dal Ministero della Salute realizzati nel 2016 e nel 2017⁷² - Dati relativi ai progetti assegnati direttamente all'IRCCS

Anno	Numero di progetti finanziati nell'anno	Valore economico complessivo	Numero di progetti finanziati sulle malattie rare	Valore economico dei progetti sulle malattie rare	Numero di progetti finanziati sui tumori rari	Valore economico dei progetti sui tumori rari
2016	326	€ 30.241.403,80	61	€ 3.933.785,27 (13,0%)	14	€ 953.561,50 (3,2%)
2017	297	€ 29.709.760,21	60	€ 6.523.793,74 (22,0%)	17	€ 1.229.707,53 (4,1%)

⁶⁸ Sono stati inclusi nel computo anche progetti approvati negli anni precedenti e realizzati nel 2016 e/o nel 2017.

⁶⁹ In caso di finanziamenti di durata pluriennale, è stata indicata solo la quota relativa all'anno considerato.

⁷⁰ Nel computo non sono inclusi i progetti relativi a tumori rari che sono indicati in una colonna successiva.

⁷¹ Nel computo non sono inclusi i progetti relativi a tumori rari che sono indicati in una colonna successiva.

⁷² Anche per le tabelle che seguono valgono le note di cui alla tabella precedente.

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

Anno	Numero di progetti finanziati nell'anno	Valore economico complessivo	Numero di progetti finanziati sulle malattie rare	Valore economico dei progetti sulle malattie rare	Numero di progetti finanziati sui tumori rari	Valore economico dei progetti sui tumori rari
2016	114	€ 6.206.800,28	29	€ 980.623,12 (15,8%)	1	€ 16.000,00 (0,3%)
2017	99	€ 4.819.887,81	29	€ 1.135.662,81 (23,6%)	6	€ 172.481,99 (3,6%)

fDa segnalare, inoltre, come gli IRCSS nel 2017 abbiano ricevuto finanziamenti da numerose altre fonti (es. Programmi comunitari, Aziende Farmaceutiche, Associazioni e Fondazioni, Regioni, Fondazioni Bancarie, etc.) per complessivi oltre 125 milioni di euro: il 6,4% di queste risorse è stato dedicato a 184 progetti sulle malattie rare, mentre il 6,7% a 108 progetti sui tumori rari. In entrambi i casi si registra un aumento in numero assoluto del numero di progetti ma un calo in termini di incidenza percentuale dei finanziamenti che, complessivamente, sono stabili, anche se con dinamiche interne differenti: in calo per le malattie rare e in crescita per i tumori rari).

Altri progetti di ricerca non finanziati dal Ministero della Salute realizzati nel 2016 e nel 2017⁷³

Dati relativi ai progetti assegnati direttamente all'IRCSS

Anno	Numero di progetti finanziati nell'anno	Valore economico complessivo	Numero di progetti finanziati sulle malattie rare	Valore economico dei progetti sulle malattie rare	Numero di progetti finanziati sui tumori rari	Valore economico dei progetti sui tumori rari
2016	960	€ 60.946.636,37	142	€ 8.944.324,43 (14,7%)	76	€ 7.895.235,25 (13,0%)
2017	1.047	€ 126.167.490,86	184	€ 8.033.990,02 (6,4%)	108	€ 8.451.149,00 (6,7%)

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

Anno	Numero di progetti finanziati nell'anno	Valore economico complessivo	Numero di progetti finanziati sulle malattie rare ⁷⁴	Valore economico dei progetti sulle malattie rare ⁷⁵	Numero di progetti finanziati sui tumori rari	Valore economico dei progetti sui tumori rari
2016	287	€ 6.180.804,53	61	€ 1.763.508,03 (10,9%)	5	€ 242.861,30 (1,5%)
2017	417	€ 21.363.380,97	51	€ 1.959.125,20 (9,2%)	46	€ 2.263.877,67 (10,6)

⁶⁸ Sono stati inclusi nel computo anche progetti approvati negli anni precedenti e realizzati nel 2016 e/o nel 2017.

⁶⁹ In caso di finanziamenti di durata pluriennale, è stata indicata solo la quota relativa all'anno considerato.

⁷⁰ Nel computo non sono inclusi i progetti relativi a tumori rari che sono indicati in una colonna successiva.

⁷¹ Nel computo non sono inclusi i progetti relativi a tumori rari che sono indicati in una colonna successiva.

⁷² Anche per le tabelle che seguono valgono le note di cui alla tabella precedente.

⁷³ Anche per le tabelle che seguono valgono le note di cui alla tabella precedente.

⁷⁴ Escludere dal computo i progetti relativi a tumori rari che vanno indicati nelle successive colonne.

⁷⁵ Escludere dal computo i progetti relativi a tumori rari che vanno indicati nelle successive colonne.



Il ruolo della Fondazione Telethon



In Italia un importante ruolo nel sostenere la ricerca in ambito sanitario è rappresentato dalla Fondazione Telethon. Nel quinquennio 2011-2016⁷⁶ sono stati finanziati complessivamente 309 progetti sulle malattie rare, con un investimento che è passato dagli oltre 26,8 milioni di euro del 2011/2012 alla punta massima dei 39 milioni di euro del 2014/2015 per poi scendere ai 30,9 milioni di euro nel 2016/2017, per un totale di 175,4 milioni di euro nel quinquennio. Il dato assomma sia i progetti di ricerca “interna” (effettuata dalla Fondazione Telethon negli istituti che finanzia: Istituti Tigem⁷⁷, Tiget⁷⁸ e DTI⁷⁹ 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 €)
2012/2013	46	31,4
2013/2014	66	39,0
2014/2015	57	38,8
2015/2016	37	35,3
2016/2017	n.d.	30,9

Sperimentazioni cliniche realizzate da Fondazione Telethon nel 2017

Anno	Studi di terapia genetica in corso	Istituto	Fase	Pazienti totali trattati a fine 2017	Pazienti trattati nel 2017
ADA-SCID	1 studio clinico con reclutamento chiuso 7 pazienti in uso compassionevole	SR-TIGET	1/2	22	0*
Leucodistrofia metacromatica (MLD)	1 studio clinico con reclutamento chiuso, 3 pazienti in hospital exemption e 6 secondo programma compassionevole	SR-TIGET	1/2	29	5
Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)	1 studio clinico con reclutamento chiuso, 3 pazienti in hospital exemption e 4 secondo programma compassionevole	SR-TIGET	1/2	15	4
Talassemia beta	1 studio clinico	SR-TIGET	1/2	9	2
Mucopolisaccaridiosi tipo 6 (MPSVI)	1 studio clinico	FEDERICO II / TIGEM	1/2	1	1

* Nel 2017 sono stati trattati 5 pazienti con Strimvelis, il trattamento di terapia genica per l’ADA-SCID in commercio

⁷⁶ L’anno di bilancio della Fondazione Telethon va dal 1 luglio al 30 giugno dell’anno successivo.

⁷⁷ Telethon Institute of Genetics and Medicine (Napoli)

⁷⁸ Telethon Institute for Gene Therapy (Milano)

⁷⁹ Dulbecco Telethon Institute

I PROGRAMMI PER LE MALATTIE SENZA DIAGNOSI

Il programma per le malattie senza diagnosi dell'Istituto Superiore di Sanità⁸⁰

Uno dei principali problemi correlati alle malattie rare è rappresentato dalla necessità/difficoltà di avere una diagnosi quanto più precoce, tempestiva ed esaustiva possibile⁸¹. I dati del Registro Nazionale Malattie Rare censiscono 190.622 occorrenze di patologie (dati al 31/12/2014). Il ritardo diagnostico (dato dalla differenza tra la data di esordio della patologia e la data di diagnosi) è pari in media a 4,6 anni con deviazione standard molto alta, collegata ovviamente alle differenti caratteristiche di ogni malattia rara e alle diverse storie cliniche dei pazienti stessi. Gli stessi dati mostrano inoltre che il 41,8% dei pazienti censiti ottiene una diagnosi entro un anno dalla data di esordio della patologia e che il 19% dei pazienti, invece, impiega oltre 10 anni ad averne una⁸². Esiste infine una importante percentuale di pazienti per i quali ad oggi non è stata raggiunta la definizione diagnostica e pertanto nessuna classificazione; queste patologie vengono denominate malattie rare non diagnosticate (MRND). Le MRND includono sia singole malattie che gruppi di patologie senza un nome; esse generalmente presentano un quadro clinico non classificabile, per le quali non si conoscono le cause molecolari o non se ne può escludere una componente non genetica. Il problema dei pazienti non diagnosticati è globale e diverse iniziative sono state intraprese a livello nazionale ed internazionale affrontarlo e cercare di risolverlo⁸³. Nel 2008 negli Stati Uniti è stato avviato National Institute of Health (NIH) il programma “Undiagnosed Disease Program” (UDP) per fornire una diagnosi a persone che ne aspettavano una da lungo tempo, anche dopo vari accertamenti clinici ma senza successo, e per studiare l'eziopatogenesi di nuove patologie⁸⁴. Questo modello collaborativo ha consentito il raggiungimento della definizione clinica per alcune patologie nonché una riduzione dei costi del sistema sanitario. Ha consentito infatti il raggiungimento di una diagnosi definitiva in circa il 24% dei pazienti in attesa da anni ed una significativa riduzione (da 3 a 10 volte) dei costi precedentemente sostenuti⁸⁵. Nel 2013 il finanziamento pubblico dell'NIH degli USA ha supportato e istituito il network nazionale “Undiagnosed Diseases Network”.

Sulla scia di quanto accaduto negli USA, nel 2014 si è tenuta a Roma, co-organizzata dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'NIH, la prima Conferenza Internazionale, alla quale hanno partecipato 16 paesi e 4 continenti, che ha sancito la nascita del “Undiagnosed Diseases Network International” (UDNI)⁸⁶. A questo network partecipano ad oggi oltre Italia e USA, altri paesi europei (Austria, Francia, Germania, Ungheria, Spagna, Svezia, Olanda), Canada, Giappone, Australia, India, Israele, Korea del Sud, Sri Lanka e Thailandia. Il Network, di cui il CNMR dell'ISS è membro fondatore, ha come obiettivo principale quello di avvalersi dell'expertise di medici e ricercatori (clinici e non, genetisti, statistici, bioinformatici, etc.) per fornire una diagnosi ai pazienti senza diagnosi nel mondo. In particolare i casi di pazienti ancora senza diagnosi vengono inseriti in un database condiviso a livello globale ed esaminati mediante tecniche di genomica ad alto flusso^{87/88}.

⁸⁰ Testo a cura di Marco Salvatore, Maria Chiara De Stefano, Agata Polizzi, Federica Censi, Tiziana Grassi, Domenica Taruscio

⁸¹ Il Registro Lombardo Malattie Rare (ReLMaR) <http://malattierare.marionegri.it/content/view/92>

⁸² <http://www.iss.it/cnmr/index.php?lang=1&id=2528&tipo=14> (unpublished data)

⁸³ D. Taruscio et al. Chapter in Adv Exp Med Biol, Vol. 1031, (Eds): Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview, 978-3-319-67142-0, 340606_2_En, (2)

⁸⁴ <https://undiagnosed.hms.harvard.edu/>

⁸⁵ Gahl WA, Wise AL, Ashley EA. JAMA 2015;314:1797-8.

⁸⁶ <http://www.udninternational.org/>

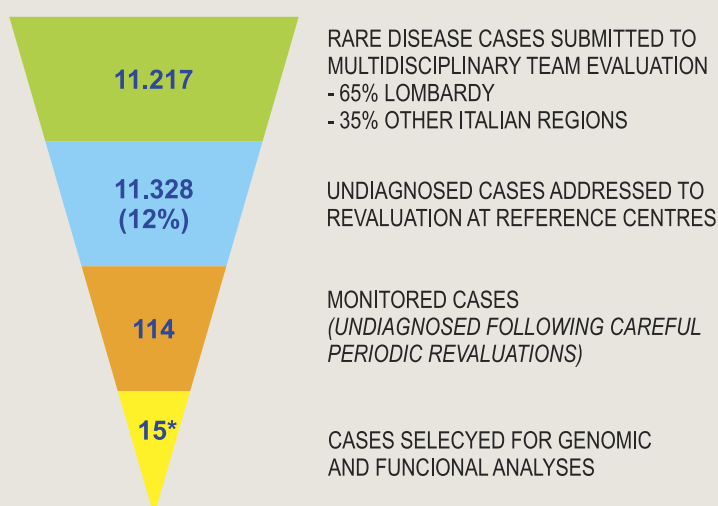
⁸⁷ D. Taruscio, et al., Mol. Genet. Metab. (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.11.003>.

⁸⁸ Pena LDM. et al. Genet Med. 2017 Sep 14. doi: 10.1038/gim.2017.128.



A livello nazionale, il CNMR coordina dal 2016 un progetto bilaterale Italia-USA (“Undiagnosed Rare Diseases: a joint Italy – USA project”), finanziato dal Ministero degli Affari Esteri della Cooperazione Internazionale (MAE), al quale partecipano sei centri di ricerca clinica italiani appartenenti alla Rete Nazionale Malattie Rare ed il National Human Research Institute dell’NIH. La finalità principale è quella di fornire la diagnosi a pazienti affetti da patologie rare senza diagnosi, clinicamente selezionati dai centri di expertise regionali (fra cui i centri di coordinamento regionale) che compongono la Rete nazionale ed inviati al CNMR per la ulteriore caratterizzazione. In questo ambito, il CNMR rappresenta inoltre un nodo fra il progetto nazionale e quello internazionale (UDNI) in quanto i casi collezionati nel database nazionale (istituito al CNMR) confluiscono nel database globale e contribuiscono alla identificazione di un “secondo” paziente senza diagnosi. La figura descrive, a scopo esplicativo, la situazione relativa all’Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Centro di coordinamento della Rete Lombarda delle Malattie Rare e partner nel progetto Italia-USA. I dati raccolti nel periodo 1993-2014 mostrano come dei circa 11.000 pazienti identificati dalla rete Lombarda poco più dello 0.1% (pazienti) vengono identificati come “senza diagnosi”.

THE DATABASE OF THE DOCUMENTATION CENTRE FOR RARE DISEASES (1993-2014)



* 1 patient enrolled in NIM Undiagnosed diseases program

Figura 1. Pazienti selezionati nel periodo 1993-2014 dall’Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Centro di coordinamento della Rete Lombarda delle Malattie Rare e partner nel progetto Italia-USA, coordinato dal CNMR.

diante le attività dei coordinamenti regionali; la condivisione di un numero di casi di pazienti con MRND a livello internazionale con il network UDNI; l’attuazione di analisi di WES (Whole Exome Sequencing) su alcuni dei casi tra quelli inclusi nel data base; l’analisi di correlazione genotipo/fenotipo di rilevanza clinica in base ai risultati dei sequenziamenti effettuati su casi selezionati dai clinici e dai genetisti partecipanti al progetto. Infine, tramite il coinvolgimento di molti ricercatori dell’Istituto Superiore di Sanità (che da anni svolgono ricerca su specifiche malattie rare), sarà possibile studiare alcuni meccanismi patogenetici attraverso analisi funzionali (in silico, in vitro, in vivo) su casi selezionati dagli esperti (clinici, genetisti partecipanti al progetto).

Nel corso dei primi due anni di progetto (MAE 2016-18) il CNMR ha collezionato, grazie alla partecipazione di tutti i centri coinvolti, un totale di oltre 60 casi di pazienti con MRND (inclusi nelle seguenti categorie: Connective tissue vascular disorders, Endocrine Genetics, Intellectual disabilities syndromes, Motor neurons syndromes, Multiple abnormalities syndromes e Nephropathies). Dieci di questi casi sono stati condivisi (attraverso una piattaforma sviluppata ad hoc con il network internazionale UDNI e 4 casi hanno trovato un possibile “match” con gli altri casi condivisi da tutti i ricercatori che partecipano dai diversi paesi del mondo.

Il progetto, ha tra gli obiettivi per il 2018, l’arruolamento di altri pazienti senza diagnosi presenti nella Rete nazionale malattie rare, identificati e trasmessi all’CNMR dell’ISS mediante

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

Le recenti acquisizioni nel campo della genomica e lo sviluppo di nuove tecnologie di sequenziamento che hanno permesso di abbattere di circa 100.000 volte i costi e i tempi delle analisi molecolari, e gli approcci bio-informatici che consentono di analizzare la grande mole dei dati prodotta dal sequenziamento genomico, aprono oggi la possibilità di impiegare queste conoscenze e queste tecnologie su larga scala nella pratica clinica. L'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG) ha svolto un ruolo pionieristico nell'applicazione delle tecnologie genomiche alla diagnosi dei pazienti con malattie rare e “orfani” di diagnosi. Nel 2013 è stato avviato il primo progetto pilota italiano volto all'identificazione delle cause genetiche di malattia in soggetti “orfani” di diagnosi. Tale studio, basato sull'analisi dell'esoma (la porzione codificante del genoma – Whole Exome Sequencing - WES) ha permesso di analizzare 206 famiglie raggiungendo un tasso di successo superiore al 45%, permettendo di arrivare a diagnosi in oltre 90 pazienti. Il progetto ha inoltre portato all'identificazione di 8 nuovi geni-malattia e 4 malattie genetiche precedentemente non conosciute. Dal 2015, l'analisi esomica viene svolta routinariamente presso l'OPBG con finalità diagnostiche (esoma clinico) e di ricerca su casistiche selezionate nell'ambito di incontri multidisciplinari dedicati. A partire dal 2016 sono state organizzate oltre 50 sessioni di discussione multidisciplinare che hanno permesso di rivalutare clinicamente 457 casi clinici (437 pazienti), di avviare un percorso clinico dedicato e di indirizzare ad analisi genetiche di primo livello i due terzi dei pazienti e di avviare ad analisi esomica 150 pazienti (450 campioni analizzati). L'attività sperimentale ha permesso di raggiungere una diagnosi (gene malattia noto o nuovo gene malattia) nel 40% dei pazienti analizzati e di ipotizzare una causa genetica nuova (gene malattia candidato) nel 15% dei pazienti per i quali sono stati avviati altrettanti progetti per la validazione funzionale del ruolo della variante identificata nel determinismo della malattia. Il programma ha permesso, negli ultimi 3 anni, di scoprire 16 nuovi geni malattia e di descrivere clinicamente 14 nuove malattie precedentemente non riconoscibili. L'attività ha inoltre permesso di approfondire le conoscenze su malattie rare e ultrarare evidenziando correlazioni fenotipo-genotipo di rilevanza clinica e descrivendone in maniera più accurata la storia naturale. Nel 2016 è stato inoltre aperto presso l'OPBG il primo ambulatorio italiano dedicato ai bambini e alle famiglie “orfane” di diagnosi, che opera anche “a distanza” (telemedicina) (vd. box di approfondimento nella Sezione C, paragrafo 3.1 “Rete per le malattie rare e centri di competenza”).

Il programma Telethon per le Malattie Senza Diagnosi

Nonostante i numerosi sforzi della comunità medico-scientifica ed i progressi dell'analisi del DNA, esistono ancora migliaia di malattie genetiche rarissime e con cause sconosciute che restano non diagnosticabili. Per le famiglie con bambini affetti da queste malattie, la sfida è ancora più drammatica: l'assenza di una diagnosi implica non soltanto un profondo stress emotivo, ma anche una grande incertezza su come e quanto velocemente la malattia evolverà. Inoltre, la malattia sconosciuta non può essere compresa, né si può sperare in eventuali trattamenti farmacologici o sperimentali in corso di sviluppo. Fondazione Telethon, accogliendo le richieste dei pazienti, ha avviato nel 2016 un progetto pilota per l'analisi delle malattie genetiche sconosciute. Il programma ha durata triennale e si propone di individuare le cause delle malattie genetiche di circa 350-400 pazienti pediatrici selezionati dai medici e genetisti coinvolti nel programma. I pazienti considerati indagnosticabili anche dopo attenta valutazione clinica vengono indirizzati all'analisi dell'esoma, che corrisponde alle regioni codificante ed altamente informative del genoma umano. Per aumentare le probabilità di successo dell'analisi genomica, condotta con metodologie di sequenziamento del DNA di ultima generazione ovvero Next Generation Sequencing (NGS), oltre al paziente vengono sottoposti a sequenziamento dell'esoma anche i genitori ed eventuali fratelli. La fase di sequenziamento e di analisi bioinformatica per identificare le mutazioni responsabili



di queste malattie pediatriche complesse viene condotta presso l'Istituto Telethon di genetica e medicina (Tigem) di Pozzuoli su campioni di DNA isolato da sangue, previo consenso informato degli interessati. L'accurata analisi genomica e l'approfondita caratterizzazione clinica dei pazienti sono elementi caratterizzanti del programma insieme ad un terzo irrinunciabile fattore: la condivisione dei risultati con la comunità scientifica. Infatti, i risultati ottenuti vengono condivisi con la comunità scientifica internazionale mediante l'utilizzo di piattaforme informatiche (come ad esempio il consorzio internazionale Match Maker Exchange) per l'identificazione di possibili altri pazienti nel mondo con lo stesso profilo clinico per ampliare ulteriormente le possibilità di diagnosi della malattia.

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

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

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

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

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

Nei primi due anni di attività, si sono registrati al portale web dedicato circa 160 medici, che, insieme ai medici del programma, hanno proposto un totale di 337 pazienti. Una diagnosi clinica è stata raggiunta per 14 casi, mentre una diagnosi molecolare mediante sequenziamento NGS è stata raggiunta per altri 25 casi con una resa diagnostica di circa il 50%, in linea con le attese e con le percentuali di successo diagnostico di simili programmi internazionali. Altri 200 pazienti circa sono stati sottoposti ad indagine genetica con NGS e l'analisi dei rispettivi esomi è attualmente in fase di completamento. Per aumentare la resa diagnostica e per migliorare le performance del programma, verranno prese in considerazione ulteriori procedure di analisi, come il sequenziamento del genoma completo dei pazienti per i quali l'analisi dell'esoma non è stato informativo oppure l'analisi "in-fase" delle sequenze ottenute. Tra i risultati più rilevanti si sottolinea l'elevato tasso di estensione di fenotipo in pazienti con varianti note e l'identificazione di un numero preponderante di mutazioni eterozigote composte nei pazienti diagnosticati. Alcuni dei risultati del programma sono stati oggetto di pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali.

DALL'EMPOWERMENT ALL'ENGAGEMENT NELLA RICERCA: IL RUOLO PROATTIVO DELLE ASSOCIAZIONI

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

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

EURORDIS: Summer School, Winter School e Open Academy

La Summer School di EURORDIS ha avuto inizio nel 2008 come strumento operativo parte di una più ampia strategia finalizzata ad un maggiore empowerment delle persone affette da malattie rare e dei loro rappresentanti associativi nei processi decisionali del settore. L'iniziativa formativa sul paziente esperto, promossa annualmente da EURORDIS e co-finanziata dal Programma Salute dell'Unione Europea, si incentra in particolare sul fornire le conoscenze e le competenze necessarie per una partecipazione piena e consapevole dei rappresentanti dei pazienti ai percorsi di sviluppo dei farmaci e ai processi normativi a livello comunitario e nazionale. Dal 2008, l'**EURORDIS Summer School** si svolge ogni anno a Barcellona. Il corso si articola in una settimana di formazione in classe e 7 moduli di formazione online (disponibili gratuitamente a tutti). Dal 2017 la Summer School è disponibile anche in spagnolo il cui svolgimento avviene in parallelo a quella internazionale. L'edizione 2017 ha raccolto un numero record di studenti: 63, di cui 10 ricercatori, 6 osservatori e 47 rappresentanti di persone con malattia rara, di cui 6 italiani. Ad oggi hanno preso parte a questo corso circa 440 partecipanti (qualcuna delle quali ha partecipato a più edizioni), provenienti da oltre 40 paesi, in rappresentanza di più di 75 malattie: 37 le persone italiane formate in questi primi 10 anni di attività (8,4%). Grazie ai contatti forniti da EURORDIS, alcuni studenti del corso sono diventati membri di comitati dell'EMA e hanno partecipato alle attività connesse alla rete europea delle agenzie di HTA (EUnetHTA). Parallelamente, EURORDIS continua a collaborare con il Forum europeo dei pazienti presso l'Accademia europea dei pazienti (EU-PATI).

A Marzo 2018 si è tenuta a Parigi la prima edizione dell'**EURORDIS Winter School** sull'innovazione scientifica e la ricerca traslazionale che mira ad approfondire la comprensione da parte dei partecipanti su come la ricerca pre-clinica si possa tradurre in benefici reali per i pazienti. Organizzata da EURORDIS e Imagine Institute – Necker Hospital, di Parigi è finanziata dal programma Europeo SOLVE-RD per gli anni 2018 e 2019. La partecipazione a questa prima edizione è avvenuta per invito. Hanno partecipato 29 rappresentanti ePAGs delle Reti Europee di Riferimento (ITHACA, ReConnect, EURO-NMD, ERN-RND, ERN-EYE e SWAN Europe/SWAN UK-undiagnosed disease patient representatives). Anche per la Winter School sono disponibili moduli di formazione online.

Nel 2018 EURORDIS ha ulteriormente ampliato il suo programma di formazione con l'introduzione della **EURORDIS Open Academy**, un'iniziativa che mette insieme nuovi e pre-esistenti corsi di formazione. L'obiettivo dell'Open Academy è di rafforzare il ruolo dei rappresentanti delle persone con malattia rara e di un certo numero di ricercatori e di medici. Alle iniziative citate si aggiungerà la **Digital School** a Settembre 2018.



Determinazione Rara: modello apripista e innovativo di empowerment per una comunità scientifica partecipativa



Nel 2013, “Determinazione Rara”, un progetto co-finanziato dal Ministero del lavoro e delle Politiche Sociali e da Uniamo F.I.M.R. Onlus inizia la sua avventura. 28 associazioni insieme con i ricercatori e le istituzioni nazionali in prima linea per la ricerca, per un intero anno, dialogheranno, discuteranno e si confronteranno direttamente a partire da esperienze associative di sperimentazione clinica e *biobanking*, da studi clinici in corso, modelli di consenso informato in uso, sulle nuove frontiere aperte della ricerca biomedica. Attraverso un percorso didattico interattivo e fuori dagli schemi, questa iniziativa si è strutturata come empowerment di sistema ed è entrata nei luoghi chiave della ricerca, AIFA, Istituto Superiore di Sanità, Telethon, IRCCS Ospedale dal Bambino Gesù, partner attivi dell’iniziativa, con il patrocinio del Ministero della Salute. Istituzioni, professionisti e associazioni dei pazienti, seduti allo stesso tavolo, si sono così messi in gioco in un percorso di empowerment e di responsabilizzazione (di *engagement*) reciproci per integrare competenze e gettare le basi di un sapere e di un linguaggio condiviso tra ricercatori e pazienti. Alcuni esiti pratici: la “cassetta per gli attrezzi”⁸⁹ per tutti, presentata nel 2014, per la buona pratica della ricerca tra nuovi diritti e responsabilità, e un modello di *empowerment* innovativo, riproposto da Uniamo F.I.M.R. Onlus come condizione sine qua non per il nuovo orizzonte di cittadinanza scientifica consapevole e comunità scientifica che la *Ricerca & Innovazione Responsabili* esigono.

European Patients’ Academy on Therapeutic Innovation - EUPATI

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

Il PlayDecide e la settimana europea delle bio-tecnologie

Da alcuni anni UNIAMO F.I.M.R. Onlus promuove l’utilizzo del PlayDecide⁹⁰ - uno strumento ludico-deliberativo, certificato dalla Commissione Europea e creato per rendere efficace e concreto quel dibattito pubblico che la Convenzione di Oviedo già auspicava l’97 per tutti quei temi controversi le cui implicazioni sono ad alto impatto sociale ed individuale⁹¹. Inizialmente predisposto per cittadini, pazienti, caregiver e rappresentanti dei pazienti, per una finalità di informazione pubblica, è stato rivisitato da UNIAMO F.I.M.R. onlus in un’ottica partecipativa, coinvolgendo tutti gli attori in gioco e configurando tavoli di discussione plurali, eterogenei, multidisciplinari in ambito sia associativo che universitario. La settimana Europea delle Biotecnologie, grazie alla feconda collaborazione avviata con Assobiotec, è stata sin dalla sua prima edizione palestra ideale per questo cambio di passo: lo strumento di dibattito è evoluto oltre l’orizzonte di informazione pubblica, trasformandosi in un vettore di cittadinanza scientifica e di comunità scientifica allargata. Dalla prima edizione della European Biotech Week del 2013, in

⁸⁹ Se vuoi saperne di più e scaricare la “cassetta degli attrezzi” attualmente composta da: Vademecum per una buona pratica del consenso informato; Vademecum per una buona pratica del biobanking; Oltre un uso off-label dei farmaci; Diritti e percorsi di accesso al farmaco: un iter informativo; glossario dei pazienti, vai a www.malattirari.it.

⁹⁰ Per maggiori informazioni consultare il sito www.playdecide.eu

⁹¹ Convenzione di Oviedo, Articolo 28 “Dibattito Pubblico”, 1997

○ occasione del compleanno della scoperta del DNA, tappa dopo tappa, ogni anno in almeno in 2-3 Regioni differenti, per tematiche di confine, traslazionali, tra ricerca e cura, quali farmaci orfani, cellule staminali, test genetici e screening neonatali, Uniamo F.I.M.R. Onlus ha coordinato eventi playdecide in una prospettiva di comunità dei malati rari inclusiva e partecipata:

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

Nel Luglio 2016, in occasione della presentazione della seconda edizione di “MonitoRare”, e in collaborazione con il gruppo interparlamentare per le malattie rare, si è organizzato un evento playdecide pilota in Parlamento, configurando due tavoli dibattito – il primo dedicato allo screening neonatale e il secondo ai farmaci orfani: i 2 tavoli altamente rappresentativi di tutti gli attori in gioco, coinvolgevano deputati appartenenti al gruppo interparlamentare così come deputati che avevano reso possibile il Decreto Ministeriale 267/2016 “Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie” all’epoca ormai in dirittura di arrivo. L’auspicio di Uniamo F.I.M.R. era di trasformare i due tavoli pilota nelle prove generali di un evento dibattito playdecide multitudinario con tutti i parlamentari sui temi caldi per la comunità delle persone con malattia rara, ma determinati per tutti i cittadini in un orizzonte di ricerca e cura avanzate e di qualità.

ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases

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

International Rare Diseases Research Consortium

IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium) è la sfida lanciata dall’Unione Europea nell’aprile del 2011, d’intesa con gli Istituti di Sanità Statunitensi, per promuovere la collaborazione internazionale nel campo delle malattie rare. L’obiettivo del Consorzio è quello di far collaborare ricercatori e organizzazioni che investono nella ricerca per fornire nuovi strumenti per diagnosticare le malattie rare e individuare, entro il 2020, 200 nuove terapie per le malattie rare (obiettivo già raggiunto nel 2016 - <http://www.irdirc.org/rare-diseases-research/current-results-of-research/>). La nuova, aggiornata sfida, è ora quella di fornire 1.000 nuove terapie entro il prossimo decennio.

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 malattie rare. Si ricorda che EURORDIS è coinvolta attivamente nel Comitato Esecutivo di IRDiRC, nei Comitati Scientifici e, infine, nei Gruppi di Lavoro. EURORDIS fornisce informazioni e supporto ai propri rappresentanti all’interno di IRDiRC, contribuendo alla realizzazione di importanti documenti e promuovendo proposte ed emendamenti per garantire la presenza dei malati rari nei processi decisionali di IRDiRC. Per maggiori informazioni: www.irdirc.org



2.2 Bio-banche di ricerca

Uniamo F.I.M.R. Onlus è partner proattivo di BBMRI.it (*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*), il nodo nazionale dell'infrastruttura di ricerca delle biobanche e delle risorse biomolecolari, così come Eurordis è attivamente coinvolta a livello europeo nello Stakeholder Forum di BBMRI-ERIC.

BBMRI-ERIC è un'infrastruttura di ricerca articolata secondo il modello a rete "hub & spoke", dove i nodi nazionali svolgono un ruolo di coordinamento delle biobanche e dei centri di ricerca nazionali, ma all'interno di un'azione europea armonizzata. BBMRI-ERIC è costituita per un periodo di tempo illimitato. Suo scopo è promuovere e raccogliere in modo sistematico e su scala continentale i dati globali (clinici, biologici, genetici, genomici e di qualità della vita) secondo requisiti di qualità ed ELSI e garantirne l'accessibilità. Sul sito europeo è operativo e in continuo aggiornamento il catalogo paneuropeo di tutte le biobanche che hanno firmato il partenariato con BBMRI-ERIC, tra cui le 65 biobanche firmatarie italiane (<https://directory.bbmri-eric.eu/menu/main/apps/aaaacyh5332kz6qwhzbobnyaai/biobankexplorer>).

Per mandato della Commissione Europea, BBMRI-ERIC ospita l'unico e sempre più trasversale COMMON SERVICE (CS) ELSI – *Ethical-Legal-Social Issues* a supporto di tutte le infrastrutture di ricerca, delle istituzioni e dei ricercatori per affrontare in un'ottica di buona pratica le sfide e le criticità della ricerca avanzata. Il CS ELSI europeo è attivo dal febbraio 2015⁹². BBMRI.it, il nodo nazionale, include 90 biobanche - di cui 65 hanno firmato il "partner charter", un accordo di partenariato, poiché rispettano tutti i requisiti di qualità e ELSI richiesti da BBMRI-ERIC, 290 gruppi di ricerca - situati in università, IRCCS oltre che presso il Consiglio Nazionale delle Ricerche e l'Istituto Superiore di Sanità -, Assobiotec, 3 Società Scientifiche, AIMO; SIAPEC e SIGU, e 12 Associazioni dei pazienti, tra cui Uniamo F.I.M.R. Onlus e FAVO come associazioni di secondo livello.

Durante tutto il 2017, Uniamo F.I.M.R. Onlus ha direttamente contribuito e partecipato con alcuni dei suoi rappresentanti nazionali e regionali, ai lavori del Gruppo Nazionale ELSI "Per una buona pratica del consenso informato con la comunità dei malati rari", uno dei 3 gruppi di lavoro nazionali ELSI coordinati dal Common Service ELSI di BBMRI.it, altamente rappresentativi a livello nazionale di pazienti, ricercatori, esperti ELSI, biobanche, comitati etici e istituzioni di ricerca. I tre gruppi hanno lavorato in parallelo, ma insieme co-prodotto una consensus sulla buona pratica del biobanking di ricerca e a due matrici determinanti come la matrice del consenso informato al biobanking come processo partecipato, e la matrice di valutazione etica del biobanking di ricerca. Centrale è stata anche la costruzione di un linguaggio comune e le definizioni di "biobanking" come un'azione di sistema multidimensionale basata su trasparenza, inclusione, partecipazione ed engagement reciproco, e di biobanca di ricerca.

Associazioni dei pazienti, tra cui Uniamo F.I.M.R. Onlus, Comitati Etici, Biobanche e esperti ELSI hanno convenuto che: *"la biobanca è una struttura di servizio/un'organizzazione senza scopo di lucro, istituita in un'istituzione pubblica o privata, che nel pieno rispetto dei diritti dei soggetti coinvolti, garantisce e gestisce, secondo comprovati standard di qualità, la raccolta, la conservazione e la distribuzione sistematiche, di materiali biologici umani⁹³ e delle informazioni collegate per ricerca e/o diagnosi future. È ufficialmente riconosciuta dalle autorità sanitarie competenti. La biobanca svolge una funzione pubblica, di servizio, una funzione di terzietà, di garanzia del processo di biobanking verso tutti gli attori in gioco e verso la società: la condivisione (sharing) dei campioni biobancati, come dei risultati, è cardine di tutta l'attività di una biobanca di ricerca.⁹⁴"*

Come passaggio "naturale" e successivo ai lavori nazionali, a rafforzamento dell'azione di informazione pubblica e di trasparenza condivisa con l'infrastruttura di ricerca, Uniamo F.I.M.R. Onlus, in collaborazione

⁹² Per saperne di più: www.bbmri-eric.eu, www.bbmri.it

⁹³ 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. Definizione adottata da UNIAMO F.I.M.R. onlus, iniziativa "Determinazione rara", 2014

⁹⁴ BBMRI.it Gruppi di lavoro ELSI. Per una buona pratica del biobanking di ricerca. 2017

con **BBMRI.it**, ha promosso a giugno 2018 una prima indagine con tutte le 65 biobanche partner a cui hanno risposto 32 organizzazioni (tasso di risposta pari a 49,2%). Sono 22 su 32 (68,8%) le biobanche rispondenti che hanno dichiarato di conservare campioni da malattie rare. Nel caso fossero conservati campioni da malattie rare si è invitata la biobanca, per la prima volta dal 2015, anno della prima edizione di **Monitorare**, a descrivere il flusso di raccolta, di conservazione e di distribuzione classificando, laddove possibile, i dati per patologia o gruppo di patologie, secondo la codifica definita dal DPCM sui nuovi LEA approvato il 12 gennaio 2017. Sulla base dei dati raccolti sono 164.556 i campioni biologici relativi a malattie rare conservati presso le biobanche partner di **BBMRI** a fine 2017 e relativi prevalentemente a DNA/RNA (18 su 22) ma in poco meno della metà dei casi anche a tessuti e linee cellulari. Fra le altre tipologie di campioni biologici conservati (azione messa in essere da una biobanca su due) troviamo generalmente siero, plasma, sangue intero e saliva.

Obiettivo informativo

Tipologie di campioni relativi a malattie rare conservati nelle biobanche partner di **BBMRI e numero di biobanche per tipologie di campione biologico conservate**

Data	Numero totale di campioni relativi a malattie rare	Numero di biobanche che conservano:			
		DNA / RNA	Tessuti	Linee cellulari	Altro
al 31.12.2017	164.556	18	9	10	12

Il numero di patologie o gruppi di patologie rare di riferimento per ciascuna biobanca è molto variabile: 4 delle biobanche partner di **BBMRI** conservano cam-

Obiettivo informativo

Numero e percentuale sul totale di campioni biologici relativi a malattie rare raccolti e distribuiti dalle biobanche partner di **BBMRI nel 2017**

Anno	Numero totale di campioni raccolti	Numero totale di campioni distribuiti
2017	11.203 (6,8%)	1.052 (0,6%)

pioni di una sola patologia rara/gruppo di patologie rare; sono complessivamente 8 le biobanche che conservano campioni di meno di 5 patologie rare/gruppo di patologie rare; solo 4 le biobanche che, invece, conservano campioni di oltre 25 patologie rare/gruppo di patologie rare. Ad eccezione di una biobanca che ha

fornito il solo dato complessivo dei campioni biologici conservati, tutte le altre biobanche hanno operato una disaggregazione del dato per malattia rara o gruppo di malattie rare, fino ad arrivare ad un dettaglio di 403 diverse patologie nel caso di una biobanca. Si tratta di dati con un elevato grado di dettaglio e conseguentemente molto informativi che meritano di essere affrontati con la dovuta attenzione (e strumenti) anche al fine di valorizzare ulteriormente a beneficio dell'intera comunità delle malattie rare l'informazione raccolta.

Solo 3 delle 22 biobanche considerate non hanno raccolto nel corso del 2017 campioni biologici relativi a malattie rare: complessivamente sono stati oltre 11.000 i campioni biologici relativi a malattie rare raccolti e distribuiti dalle biobanche partner di **BBMRI** nel corso del 2017 (poco meno del 7% del totale dei campioni complessivamente conservati nelle biobanche rispondenti). Di gran lunga inferiore, circa 1.050, il numero totale di campioni distribuiti nel corso dell'anno (pari allo 0,6% del totale): in questo caso sono

quasi la metà le biobanche che non hanno distribuito campioni biologici relativi a malattie rare (10 su 22).

Le biobanche che hanno rapporti di collaborazione con associazioni di persone con malattia rara sono 10 su 22 per un numero totale di circa 30 associazioni come meglio specificato in figura.



Biobanca BBMRI	Numero e denominazione associazioni di persone con malattia rara
Incontinentia Pigmenti Genetic Biobank	2- IPASSI ONLUS, Associazione italiana di pazienti con Incontinentia pigmenti; Incontinentia Pigmenti International Foundation, Associazione Americana di Pazienti con Incontinentia pigmenti.
Cell line and DNA Biobank from patients affected by Genetic Diseases	3 - Associazione Italiana Sindrome di Poland (AISP), FOP Italia Onlus, Associazione LND Famiglie Italiane ONLUS
Biobank of Siena	3- Associazione Sindrome di Alport (A.S.A.L.), Associazione Italiana Rett (AIRETT), Associazione italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili (ILA)
Naples Human Mutation Gene Biobank	8 - UNIAMO; Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare; Parent Project, Italia; MITOCON, Italia; Miotonici in Associazione; Associazione Centro G. Torre per le Malattie Muscolari; GFB onlus; Fondazione Malattie Miotoniche;
BIObanca GENetica	2 - A.C.A.R. onlus, Associazione Conto alla Rovescia; A.S.IT.O.I. Onlus, Associazione Italiana Osteogenesis Imperfetta
Genomic and Genetic Disorders Biobank	2 - AISK. Associazione Italiana Sindrome Kabuki; Federazione Italiana sindrome di Prader Willi
Banca di Cellule Mesenchimali Fetali	1- Fondazione "Franco e Piera Cutino"
Galliera Genetic Biobank	5 - International Ring14, Assigulliver, Associazione Italiana Mowat Wilson, Nonsolo15, Gruppo Famiglie Dravet
Biobanca Malattie Rare e Neuroriabilitazione	4 - Associazione per le malattie rare del Veneto; Unione Italiana Lotta Alla Distrofia Muscolare; Registri Telethon NLSD-M, Glicogenosi
Biobanca CRO	1- Italian Sarcoma Group

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Biobanche partner di BBMRI.it	2017	Output	2

Accanto ad Uniamo F.I.M.R. Onlus, hanno partecipato proattivamente ai lavori nazionali di BBMRI.it, sia ai gruppi ELSI o alle attività del "Porte Aperte nelle biobanche" che si sono svolte in occasione della Euro-

pean Biotech Week 2017, le seguenti Associazioni di persone con malattia rara: APWITALIA Onlus, ATDL Onlus, AILE Onlus, AISP Onlus, PTEN Italia, IAGSA Onlus, AICI Onlus, IPASSI Onlus.



Approfondimento

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

La Rete Telethon delle Biobanche Genetiche, istituita nel 2008 nell'ambito di un progetto di ricerca quinquennale, al suo terzo rinnovo, finanziato dalla Fondazione Telethon, ha lo scopo di coordinare e gestire le attività di 11 biobanche italiane, rendendo disponibili un elevato numero di campioni biologici estremamente rari e rilevanti per la ricerca sulle malattie genetiche (circa 950 patologie diverse ad oggi). Sul sito <http://biobanknetwork.telethon.it/> è possibile consultare il catalogo unificato dei campioni conservati in tutte le 11 biobanche genetiche facenti parte della rete e conoscere la disponibilità di tali campioni per una determinata malattia genetica. I ricercatori interessati possono richiederne l'invio per scopi di ricerca compilando un apposito modulo online con i dettagli del progetto. Inoltre, per favorire la condivisione delle conoscenze e l'avanzamento della ricerca, il sito rende noti anche i risultati scientifici ottenuti grazie all'utilizzo dei campioni distribuiti.

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.

Tutte le biobanche del TNGB fanno parte di EuroBioBank Network (EBB; <http://www.eurobiobank.org>), che è stato il primo network di biobanche operante in Europa per fornire campioni biologici umani quale servizio alla comunità scientifica che conduce ricerche nell'ambito delle malattie rare, network fondato nel 2001 grazie a due organizzazioni di pazienti, l'Associazione Francese contro le Miopatie (AFM) e EURORDIS. Nel contesto europeo, il TNGB è anche membro associato del progetto RD-Connect, una piattaforma integrata che interconnette database, registri, biobanche e bioinformatica clinica finalizzata sempre a ottimizzare la ricerca nell'ambito delle malattie rare.

Tutte le biobanche del TNGB partecipano attivamente alle attività di BBMRI.it e sono firmatarie del "partner charter" di BBMRI-ERIC.

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

Anno	Numero totale di campioni TNGB	Di cui		
		DNA / RNA	Tessuti	Linee cellulari
al 30.09.2013	85.858	47.263	15.621	12.594
al 30.09.2014	94.128	51.975	16.544	13.338
al 30.09.2015	105.823	58.195	17.896	13.994
al 31.12.2016	102.516	48.874	19.171	18.045
al 31.12.2017	113.562	51.781	21.298	20.435



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

Annualità	Numero totale di campioni distribuiti nell'anno	Di cui		
		DNA / RNA	Tessuti	Linee cellulari
Ottobre 2012 - Settembre 2013	3.369	2.137	310	586
Ottobre 2013 - Settembre 2014	8.333	7.282	142	411
Ottobre 2014 - Settembre 2015	2.462	1.558	251	478
Ottobre 2015 - Dicembre 2016	5.212	4.395	228	325
Gennaio 2017 - Dicembre 2017	1.153	759	165	204

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

Anno	Numero totale di richieste accolte nell'anno	Di cui, per scopi di:	
		Ricerca (numero di progetti)	Diagnosi
2013	247	176	71
2014	210	165	38
2015 (fino al 30.09.2015)	154	126	26
Ottobre 2015 - Dicembre 2016	269	226	42
Gennaio 2017 - Dicembre 2017	168	132	33

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

Anno	Numero di accordi	Numero di biobanche coinvolte
al 31.12.2013	7	3
al 31.12.2014	10	4
al 31.12.2015	13	5
al 31.12.2016	13	5
al 31.12.2017	14	5

Nel quinquennio rileviamo un discreto aumento del numero di campioni biologici conservati presso il TNGB, arrivato ormai a quota 113.562 al 31 dicembre 2017, partendo di 85.858 a settembre 2013 (+ 27.700 unità), pur con una leggera flessione da settembre 2015 a dicembre 2016, in parte riconducibile anche al cambiamento della struttura informatica.

Anche il numero delle richieste di campioni biologici sia per scopi di ricerca (che rappresentano la quota preponderante delle domande) che di diagnosi, dopo un picco da ottobre 2015 a dicembre 2016, torna a quota 168 nel 2017.

Dopo un triennio (2013-2015) particolarmente positivo per quanto riguarda il numero di accordi di biobancaggio sottoscritti dalle biobanche del TNGB con le associazioni delle persone con malattia rara (3 accordi siglati per ciascuna annualità), nel 2016 si registra una pausa fino all'accordo sottoscritto a marzo 2017 con AISK – Associazione Italiana Sindrome Kabuki per la biobanca “Genomic and Genetic Disorders Biobank”.

Biobanca	Associazione	Anno
Cell line and DNA Biobank from patients affected by Genetic Diseases	Associazione Italiana Sindrome di Poland LND (Lesch-Nyhan Disease) Famiglie italiane F.O.P. (Fibrodisplasia Ossificante Progressiva) Italia	2014 2014 2015
Galliera Genetic Biobank	Ring 14 International Associazione Italiana Mowat Wilson Associazione nonsolo15 Gruppo Famiglie Dravet ASSI Gulliver – Associazione Sindrome di Sotos Italia	2009 2012 2012 2013 2015
Cell lines and DNA bank of Rett syndrome, X-linked mental retardation and other genetic diseases ⁹⁵	A.S.A.L. - Associazione Italiana Sindrome di Alport AIRett - Associazione Italiana Sindrome di Rett ILA Associazione Italiana Angioplasi e Emangiomi Infantili	2013 2013 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 AISK – Associazione Italiana Sindrome Kabuki	2012 2017
Cell line and DNA Bank of Genetic Movement Disorders and Mitochondrial Diseases	AISNAF - Associazione Italiana Sindromi Neurodegenerative da Accumulo di Ferro	2015

Biobanca	Anno di attivazione della biobanca	Anno di adesione al TNGB	Numero di campioni conservati presso la biobanca al 31.12.2017
Cell line and DNA Biobank from patients affected by Genetic Diseases	1976	2008	14.905
Galliera Genetic Bank	1983	2008	19.837
Parkinson Institute Biobank	2002	2008	6.271
Cell lines and DNA bank of Rett syndrome, X-linked mental retardation and other genetic diseases	1998	2008	11.191
Neuromuscular bank of tissues and DNA samples	1982	2008	13.112
Bank of muscle tissue, peripheral nerve, DNA and cell culture	1986	2008	19.932
Cells, tissues and DNA from patients with neuromuscular diseases	1986	2008	13.868
Genomic and Genetic Disorders Biobank	2002	2009	2.273
Naples Human Mutation Gene Biobank	1980	2010	4.440
Cell line and DNA Bank of Genetic Movement Disorders and Mitochondrial Diseases	2002	2010	5.958
Biobank of Genetic Samples	2003	2014	1.775
Totale			113.562

⁹⁵ Oltre agli accordi indicati tuttora in corso di validità, nel 2012 era stato stipulato un accordo con l'Associazione Nazionale Malattia di Wilson che però non è stato successivamente rinnovato.



2.3 Registri di ricerca, Registri di pazienti

Il 2012 è una pietra miliare nella storia recente dei registri dei pazienti. Eurordis, NORD - l'Organizzazione Nazionale per le Malattie Rare negli Stati Uniti - e CORD, la corrispettiva organizzazione canadese, pubblicano congiuntamente e illustrano i 10 principi chiave in gioco, che determineranno i nuovi requisiti di qualità e ELSI (Ethical Legal Societal Issues) per una buona pratica del registro e di un orizzonte pratico di ricerca collaborativa: il coinvolgimento attivo dei pazienti, sia nella raccolta del dato che nella *governance* del registro, l'interoperabilità e l'armonizzazione, per favorire registri in dialogo strutturale con le biobanche, la condivisione di un data set comune, la co-produzione del dato globale tra pazienti e clinici. E' una rivoluzione che in un quinquennio ha dato frutti straordinari e che con lungimiranza ha riconosciuto nei registri/biobanche non solo un contesto di *empowerment* e di responsabilizzazione consapevole (*engagement*) delle comunità dei pazienti, ma soprattutto di una comunità scientifica allargata e inclusiva. Questi ultimi anni hanno visto una convergenza crescente ed accelerata da parte di istituzioni ed organizzazioni o consorzi nel riconoscere il valore pratico e scientifico di registri ben strutturati con i pazienti, dagli ultimi Rapporti del 2017 di EMA – European Medicines Agency, l'Agenzia Regolatoria Europea⁹⁶ alla posizione della EFPIA-Europa Bio Task Force del 2016, agli esiti di PARENT del 2015.

Alcuni dei principali principi dichiarati dalle 3 grandi organizzazioni dei pazienti sono sempre più azione di sistema, come alcune buone pratiche collaborative individuate per gli esiti particolarmente positivi nel 2017, riportate negli approfondimenti, testimonieranno. Così come gli strumenti, le infrastrutture necessarie ad una condivisione strutturata del dato in qualità e con i requisiti ELSI garantiti sono in corso d'opera: il 15 dicembre del 2017 il Joint Research Center di Ispra, incaricato direttamente dalla Commissione Europea, faceva pubblico il data set comune "common data set for rare disease registration"⁹⁷.

Principali normative e raccomandazioni a livello internazionale

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

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

- Eurordis-NORD-CORD joint declaration on 10 Key Principles for Rare Disease Patient Registries (2012)
- EUCERD "Raccomandazioni chiave sulla raccolta e registrazione di dati relativi al paziente con malattia rara", 5 giugno 2013
- IRDiRC *Polices and guidelines* (2013)
- PARENT *Methodological guidelines and recommendations for efficient and rational governance of patient registries* (2015)
- *Recommendation CM/Rec(2016)6 of the Committee of Ministers to member States on research on biological materials of human origin*
- Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (Regolamento generale sulla protezione dei dati)

Principali normative e raccomandazioni a livello nazionale nel periodo 2012-2017

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

⁹⁶ PEMA Patient registries workshop, 28 October 2016. EMA/69716/2017: 13 February 2017. EMA Report on Cystic Fibrosis Registries, Workshop 14 June 2017. EMA/510601/2017: 15 September 2017.

⁹⁷ <https://ec.europa.eu/jrc/en/news/pooling-data-combat-rare-diseases>

BUONE PRATICHE COLLABORATIVE

Il “Registro Italiano delle persone con la Sindrome di Poland”: un’azione di sistema ad alta proattività associativa

L’Associazione Italiana Sindrome di Poland da tempo operava come un volano per promuovere e sostenere una rete collaborativa tra i centri clinici per una raccolta sistematica e continuativa del dato dei pazienti. Ma nel 2017 decide di diventare direttamente motore del “Registro Italiano delle Persone con Sindrome di Poland”: l’AISP delibera infatti di farsi carico, anche economicamente, e di realizzare il registro in nome e per conto dei pazienti, in proficua collaborazione, con i principali centri clinici italiani esperti della sindrome, in particolare con l’Istituto Giannina Gaslini IRCCS e l’Ospedale Policlinico San Martino IRCCS di Genova e La Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano. Nasce così un Registro dei pazienti, finalizzato alla ricerca, in dialogo dichiarato con la Biobanca genetica⁹⁸ già esistente, che raccoglie campioni delle persone con la Sindrome di Poland. I pazienti partecipano ed interagiscono durante tutto il processo di raccolta ed utilizzo dei dati: sia singolarmente, a partire dalla propria scheda, che associativamente grazie alla nomina da parte del direttivo associativo dei componenti del Comitato Tecnico-Scientifico del Registro e all’inclusione di rappresentanti dei pazienti nel Comitato stesso.



REM: il registro in dialogo strutturato con la biobanca, determinante per il primo studio clinico pediatrico per minori affetti da malattia esostosante

ACAR Onlus, ASSOCIAZIONE CONTO ALLA ROVESCIA per la diffusione dell’informazione e la ricerca sulla malattia esostosante e sulla sindrome di Ollier/Maffucci, nel 2013 riconosce il registro come infrastruttura fondamentale per promuovere e agevolare la ricerca: non esistono registri dedicati nazionali, né europei. ACAR Onlus si confronta allora con il proprio principale centro di riferimento, il Dipartimento di Genetica Medica dell’Istituto Ortopedico Rizzoli - IOR di Bologna IRCCS, che già dal 2003 aveva iniziato un processo standardizzato di raccolta di informazioni sui pa-

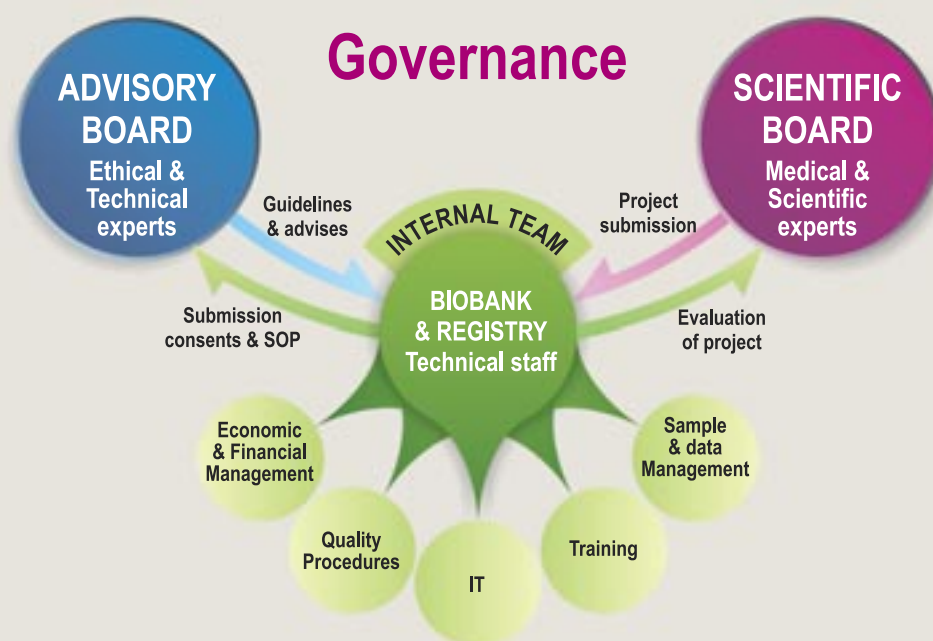
zienti. Nasce così, in stretta collaborazione tra i pazienti e i clinici, il “Registro della Malattia Esostosante – REM”: ACAR Onlus si impegna a co-finanziare per un quinquennio il progetto così come promuove la creazione di un consorzio per la messa in comune dei dati tra l’Istituto Rizzoli, che è sede del registro, e il centro di expertise di San Giovanni Rotondo. Dal principio, REM è strettamente interconnesso con la Biobank for Genetic Samples⁹⁹ (BIOGEN), con lo scopo dichiarato di raccogliere dati di alta qualità collegati a materiali biologici di alta qualità. Tutte le procedure per la raccolta e la *governance* dei dati e dei campioni sono frutto della cooperazione tra medici, genetisti, ricercatori e associazioni di pazienti e ACAR concretamente coinvolto nella *governance* di REM & BIOGEN, partecipando come membro all’*Advisory Board* con un’efficace responsabilizzazione dei pazienti.

⁹⁸ Biobanca Genetica (IGG-GB) “Biobanca di linee cellulari e DNA da pazienti affetti da malattie genetiche”, una delle 11 biobanche della Rete Telethon delle Biobanche genetiche – TNGB, e biobanca partner di BBMRI.

⁹⁹ BIOGEN è a sua volta una delle 11 biobanche della Rete Telethon delle Biobanche Genetiche – TNGB. Attualmente il Direttore di BIOGEN Luca SanGiorgi è anche coordinatore TNGB.



Il 2017 trasforma in concreti risultati l'altissimo potenziale di questo modello di registro-biobanca: REM e BIOGEN collaborano con una società biofarmaceutica, fornendo le basi per la stesura di una sperimentazione clinica per i pazienti pediatrici affetti dalla malattia esostosante, grazie alla qualità dei dati raccolti. Nell'aprile 2018 è iniziata la selezione dei pazienti per lo studio clinico, approvato dall'Agenzia Regolatoria statunitense, la *Food & Drug Administration- FDA*.



L'innovativa governance del “Registro italiano dei pazienti con malattie neuromuscolari” in accordo con le Società Scientifiche

Il “Registro dei pazienti con malattie neuromuscolari” italiano (Registro NMD) è una piattaforma tecnologica informatica, con un design interoperabile a livello internazionale, strutturata secondo i più rigorosi requisiti legali nazionali ed europei per la gestione dei dati sensibili dei pazienti. Un'interfaccia web consente sia la partecipazione diretta dei pazienti che quella dei clinici.

Il Registro è gestito da una entità legale creata *ad hoc* nel 2009, l'Associazione dei Registro dei pazienti con malattie neuromuscolari, di cui fanno parte diverse Associazioni di pazienti e Fondazione Telethon. Attualmente, la piattaforma ospita diversi database specifici per malattia che raccolgono dettagli molecolari e clinici di individui affetti da atrofia muscolare spinale, atrofia muscolare spinale e bulbare, distrofia muscolare di Duchenne o Becker, glicogenosi muscolari, malattia di Charcot-Marie-Tooth, polineuropatia amiloidotica familiare del tipo transtiretina. Fino ad ora il registro NMD ha raccolto dati di oltre 2.000 persone con queste patologie.

Il 2017 segna un grande cambio di passo per il Registro NMD grazie ad un innovativo modello di *governance*: l'Associazione del Registro e l'Alleanza neuromuscolare - un gruppo di lavoro che include le associazioni scientifiche AIM (Associazione Italiana di Miologia) e ASNP (Associazione per lo studio del Sistema Nervoso Periferico) rappresentanti la rete clinica italiana neuromuscolare - sottoscrivono un



“Accordo sulla governance del registro e la gestione dei dati”. Nella nuova *governance* tutte le parti interessate partecipano alla gestione del Registro NMD, con chiari ruoli e responsabilità. L'esperienza del Registro NMD sottolinea l'importanza della collaborazione tra gruppi di pazienti e clinici per facilitare la ricerca clinica ed espande la definizione di registri partecipati dai pazienti. Da un lato questo modello di gestione dei dati ha favorito la responsabilizzazione delle associazioni di pazienti e la loro partecipazione diretta ai processi decisionali, mettendo a disposizione della rete clinica uno strumento per raccogliere dati prospettici in modo sicuro e inclusivo. Dall'altro lato, ha coinvolto medici esperti e sta promuovendo corsi di formazione sulla gestione dei dati e sulla condivisione dei dati secondo le migliori pratiche cliniche.



Sistema di governance dell'Associazione del Registro dei pazienti neuromuscolari italiano

Altri registri esistenti a livello nazionale¹⁰⁰

Registro fibrosi cistica^{*101}; Registri regionali malformazioni e difetti congenite; Registro emoglobinuria parossistica notturna^{*}; Registro dei pazienti con malattie neuromuscolari; Registro Telethon - UILDM per le CMD; Registro Telethon - UILDM per le LGMD; Registro Telethon-UILDM per la FSHD; Registro Telethon-UILDM per la malattie mitocondriali; Registri tumori (anche rari); Registro Nazionale delle neoplasie rare del polmone; Registro dei tumori maligni primitivi dell'osso; Registri su Talassemie ed Emoglobinopatie; Registro Ipotiroidismo congenito (non rara)^{*}; Registro italiano anemia Fanconi; Registro italiano distrofie miotoniche; Registro Italiano delle sindromi nefrotiche congenite; Registro Nazionale per la sindrome di Li-Fraumeni; Registro Nazionale della malattia esostosante; Registro Italiano per le displasie scheletriche; Registro dell'Osteogenesi Imperfetta; Registro Italiano delle pneumopatie

¹⁰⁰ Elenco, non necessariamente esaustivo, fornito dal CNMR-ISS, dei registri di malattia rara (ad esclusione del RNMR e dei RRMR)

¹⁰¹ I Registri gestiti dall'Istituto Superiore di Sanità sono contrassegnati con un asterisco



infiltrative diffuse; Registro Italiano dei pazienti e delle famiglie affetti da Pseudoxanthoma elasticum; Registro Italiano per l'Atassia Teleangiectasia (RIAT); Registro Italiano per le forme Varianti di Atassia Telangiectasia; Registro Italiano della Sindrome Emolitico-Uremica*; Registro Nazionale della legionellosi; Registro nazionale italiano della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate; Registro italiano della Distrofia Muscolare di Duchenne e Becker e Distrofia Muscolare Spinale; Registro Italiano della febbre mediterranea familiare nei giovani; Registro italiano di pazienti adulti affetti da febbre mediterranea familiare; Registro Italiano Neuroblastoma; Registro Italiano per l'Emiplegia Alternante; Registro Miastenia Grave; Registro della sindrome nefrosica steroideo-resistente; MITOCON: Registro nazionale dei malati mitocondriali ; Registro Nazionale MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young); Registro Italiano per il deficit severo di alfa-I-antitripsina - afferente al Registro Internazionale Alpha Registro Italiano della malattia MYH9-correlata; Registro Italiano sulla sindrome mielodisplasica (RIMM); Registro Italiano delle Mielofibrosi con Metaplasia Mieloide; Registro della sindrome nefrosica steroideo-resistente; Registro Italiano della glomerulonefrite membranoproliferativa; Registro italiano di pazienti affetti da neutropenia severa cronica; Registro Italiano HLH; Registro Italiano LCH; Registro di pazienti affetti da Sindrome di Rett; Registro Italiano del retino blastoma; Registro per le sindromi di Wolfram, Alström , Bardet-Biedl e altre sindromi rare; Registro Nazionale Coagulopatie Congenite*; Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti; Registro Italiano dei Centri di Emofilia; GLATIT: Registro italiano dei pazienti con trombostenia di Glanzmann; Registri regionali SLA; Registro AIDS*; Registro italiano Artroprotesi*; Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti*; Registro Nazionale dell'ADHD*; Registro Italiano Trombocitemia; Registro italiano Anemia diseritropoietica congenita (CDA); Registro Osteocondromi multipli (REM); Registro Sindrome di Ehlers-Danlos (RED); Registro Toscano dei difetti congeniti; Registro Nazionale Sindrome di Dravet e altre Sindromi correlate a Mutazione dei Gene SCN1A e PCDH19; Registro Italiano Kernittero e iperbilirubinemia - (RIKI); Registro italiano Tumori cerebrali; Registro Italiano Trombosi Infantile (GIRTI); Registro Italiano dei tumori Neuroblastici periferici (RINB); Registro Italiano fuori terapia (ROT); Registro NEI Neurofibromatosi; Registro italiano neurofibromatosi; Registro Siciliano delle Talassemie ed Emoglobinopatie (Re.S.T.E.); Registro italiano malformazione di Arnold Chiari; Registro Italiano dei pazienti affetti da Atassia di Friedreich; Registro italiano disordini genetici del movimento; Registro italiano infezioni da streptococco beta-emolitico*; Registro italiano Sindrome di Cri du Chat(monosomia 5p); Registro malattia di Behcet; Registro Connettivite indifferenziata; Registro Italiano di cardiomiopatia ipertrofica nella malattia di Anderson-Fabry; Registro italiano neoplasia endocrina multipla - (RINEM); Registro calabrese malformazioni congenite; Registro italiano dei centri di emofilia (AICE), Registro Ollier- Maffucci (ROM).

3. Assistenza

Romano Astolfo

Paola Bragagnolo

La Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 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 ERNs);
- dell'esigenza di una collaborazione trans-nazionale per garantire un contributo attivo all'elaborazione di criteri comuni soprattutto riguardo agli strumenti diagnostici, all'assistenza medica e agli orientamenti sullo screening della popolazione;
- dell'opportunità di collaborare a livello sovra-nazionale per quanto riguarda i rapporti di valutazione sul valore aggiunto terapeutico dei medicinali orfani, per contribuire ad accelerare la negoziazione sui prezzi a livello nazionale, riducendo i tempi di attesa per l'accesso a tali medicinali per i pazienti che soffrono di malattie rare

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

I. PIANI E STRATEGIE NEL SETTORE DELLE MALATTIE RARE

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

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

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

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

V. RIUNIRE A LIVELLO EUROPEO LE COMPETENZE SULLE MALATTIE RARE

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

VII. SOSTENIBILITÀ

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

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

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



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

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

Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016

3.1 RETE

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

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

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

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

Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2012-2017

- Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera
- EUCERD "Raccomandazioni sui criteri di qualità per i centri di competenza per le malattie rare nei Paesi membri", 24 ottobre 2011
- EUCERD "Raccomandazioni sulle reti europee di riferimento per le malattie rare", 31 gennaio 2013
- EUCERD "Raccomandazioni sugli indicatori chiave per i piani/le strategie nazionali sulle malattie rare", 6 giugno 2013
- Decisione delegata della Commissione del 10.3.2014 relativa ai criteri e alle condizioni che devono soddisfare le reti di riferimento europee e i prestatori di assistenza sanitaria che desiderano aderire a una rete di riferimento europea
- Decisione di esecuzione della Commissione del 10.3.2014 che stabilisce criteri per l'istituzione e la valutazione delle reti di riferimento europee e dei loro membri e per agevolare lo scambio di informazioni e competenze in relazione all'istituzione e alla valutazione di tali reti

Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2017

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

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

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

3.1 Rete per le malattie rare e Centri di competenza

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

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

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

1) 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.

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



Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016

3.1 RETE

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

Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2012-2017

- 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 2012-2017

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



Obiettivo informativo

Presenza di un Piano¹⁰² 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" ¹⁰³ Rilevazione UNIAMO 2018 ¹⁰⁴	2014 - 2015 - 2017
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	1,4

Commento

Come vedremo più avanti (vd. Sezione D), sono 16 le regioni che hanno proceduto a recepire con un proprio atto il "Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016" di cui all'Accordo in Conferenza Stato Regioni del 16 ottobre 2014. Tutte le Regioni hanno, invece,

nel tempo recepito i contenuti del DM n. 279/2001 dotandosi di un'organizzazione per il settore delle malattie rare, prima, e più recentemente, del DPCM 12 gennaio 2017 sui nuovi LEA, adeguando la rete regionale malattie rare e il RRMR all'aggiornamento dell'elenco delle malattie rare oggetto di esenzione. Alcune Regioni nel tempo hanno proceduto anche ad operare interventi di "manutenzione straordinaria" dell'originaria organizzazione per adeguare la rete regionale malattie rare in funzione dei cambiamenti istituzionali-organizzativi del Sistema Sanitario Regionale (es. Friuli Venezia Giulia con la DGR n. 1968/2016 prima e la DGR n. 1002/2017 poi e Puglia con la DGR n. 158/2015). Altre Regioni, sulla base dei dati di attività derivanti dai RRMR e da altre fonti informative, hanno, invece, provveduto ad una revisione della composizione della rete di assistenza, con allargamento ad altri attori erogatori di assistenza, adeguandosi alla definizione europea di centro di competenza. Sono 17 le regioni/PPAA che hanno previsto uno spazio specifico al tema delle malattie rare nell'ambito degli strumenti di programmazione sanitaria (vigenti o in via di approvazione nel 2017).



¹⁰² Come definito nelle precedenti edizioni di MonitoRare con il termine Piano si intende un atto di programmazione che determina, con riferimento ad un ambito territoriale delimitato e ad un periodo di tempo definito, gli obiettivi da conseguire, le strategie da utilizzare, le azioni da implementare, le risorse disponibili, gli attori coinvolti, i risultati attesi e le relative modalità di valutazione in uno specifico settore di intervento.

¹⁰³ Per la regione Calabria.

¹⁰⁴ Per le regioni Lazio e Marche il dato è relativo alla rilevazione UNIAMO 2016.



Obiettivo informativo

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



Fonte	Periodo di riferimento
UNIAMO, progetto "Carosello" ¹⁰⁵ Rilevazione UNIAMO 2018	2014 - 2015 - 2017
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	1,4

Commento

Ad oggi il Centro di Coordinamento Regionale, previsto dall'Accordo Conferenza Stato Regioni del 10 maggio 2007, è stato attivato in tutte le Regioni¹⁰⁶. Pur condividendo la stessa denominazione, i Centri di Coordinamento Regionale presentano marcate eterogeneità territoriali nella dotazione organizzativa, nella tipologia e quantità di attività promosse rispetto al proprio compito istituzionale. L'importanza di questo nodo della rete ha comunque trovato un efficace strumento di coordinamento e di sintesi nel lavoro svolto dal Tavolo Tecnico Interregionale Malattie rare la cui rilevante mole di attività svolta negli ultimi anni è stata ben documentata nella pubblicazione "Stato dell'Assistenza alle persone con malattia rara in Italia: il contributo delle Regioni", edita da CLEUP (2015).



Approfondimento

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

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

¹⁰⁵ Per la regione Calabria

¹⁰⁶ In Regione Emilia-Romagna è stato costituito un "gruppo di coordinamento per le malattie rare" con funzioni analoghe a quelle del Centro di Coordinamento Regionale negli altri territori; mentre in Liguria stato costituito un analogo "gruppo di coordinamento" di cui l'Agenzia Regionale Sanitaria è coordinatrice.

Obiettivo informativo

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

Regione	2015		2017	
	N° Centri di Competenza / presidi della rete	Tasso ogni 1.000.000 abitanti	N° Centri di Competenza / presidi della rete	Tasso ogni 1.000.000 abitanti
Abruzzo	7	5,3	6 ¹⁰⁷	4,5
Basilicata	4	6,9	4	7,0
Calabria	4	2,0	n.d.	n.d.
Campania	11	1,9	11	1,9
Emilia-Romagna	12	2,7	11	2,5
Friuli-Venezia G.	10	8,1	n.d. ¹⁰⁸	n.d.
Lazio	14	2,4	n.d.	n.d.
Liguria	5	3,2	9 ¹⁰⁹	5,7
Lombardia	38	3,8	46	4,6
Marche	2	1,3	n.d.	n.d.
Molise	4	12,8	4	12,9
PA Bolzano	1	1,9	10	1,9
PA Trento	1	1,9	1	1,9
Piemonte e Valle d'Aosta	n.a.	n.a.	24	5,3
Puglia	26	6,4	25	6,2
Sardegna	17	10,2	n.d.	n.d.
Sicilia	9	1,8	9	1,8
Toscana	18	4,8	n.d. ¹¹⁰	n.d.
Umbria	4	4,5	4	4,5
Veneto	12	2,4	14	2,9
ITALIA	199	3,3	178	4,0

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare ¹¹¹ UNIAMO Rilevazione 2018	2014 - 2015 - 2017	Output	1,4

Commento

In accordo alle previsioni dell'art. 2 comma 2 DM 279/2001, «i presidi della Rete per le malattie rare sono individuati tra quelli in possesso di documentata esperienza di attività diagnostica o terapeutica specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di ido-

nea 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 abi-

¹⁰⁷ Le Unità Operative sono complessivamente 44

¹⁰⁸ Le Unità Operative sono complessivamente 53

¹⁰⁹ Le Unità Operative sono complessivamente 63

¹¹⁰ Le Unità Operative sono complessivamente 244

¹¹¹ Per i dati riguardanti la Regione Calabria.



tanti, è successivamente intervenuto il Decreto del Ministro della Salute del 15 aprile 2008 che ha definito centri interregionali di riferimento per le malattie rare utilizzando i criteri definiti dall'Accordo Conferenza Stato Regioni del 10 maggio 2017, che aveva ulteriormente declinato in maniera più puntuale i criteri da utilizzare per la individuazione di questi ultimi.

La situazione delle Regioni a fine 2017 era abbastanza diversificata su questo punto non solo in riferimento al numero di centri per milione di abitanti, dove si passava dal 1,8 della Regione Sicilia al 12,9 per la Regione Molise ma, anche, e soprattutto, in relazione ai criteri operativi utilizzati per la definizione dei centri e alle relative modalità di individuazione. In generale, in ragione dell'ampliamento del numero di patologie rare, si può osservare un incremento del numero di centri per milione di abitante (da 3,3 a 4,0).

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, oltre il 60% delle Regioni ha individuato Centri costituiti dall'aggregazione di più Unità Operative. Va quindi tenuto presente nel computo globale dei presidi accreditati nel nostro Paese che i Centri non coincidono con i presidi accreditati e che le Unità Operative non coincidono con i Centri, costituendone semmai un'articolazione, caratterizzata in alcune realtà dall'appartenenza di una stessa Unità Operativa o Servizio a più Centri, pensiamo ai Servizi di genetica. Ciò premesso, sebbene permangano differenze tra regioni, il numero di Centri ad oggi 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'accredimento 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 interregionale¹¹².

¹¹² 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"



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

Approfondimento

La partecipazione degli Health Care Providers italiani alle Reti di riferimento europee¹¹³

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

¹¹³ Un particolare ringraziamento a Claudio Ales, componente del Consiglio Direttivo di UNIAMO F.I.M.R. onlus e rappresentante ePAG della Rete di riferimento europea sulle sindromi da rischio di tumore ereditario e a Simona Bellagambi, rappresentante di UNIAMO F.I.M.R. onlus nel Consiglio Direttivo e nel Consiglio delle Alleanze di EURORDIS e Advisor EURORDIS nel progetto EUROPLAN per la preziosa collaborazione fornita.



ID	Acronimo ERN	Descrizione ERN	N° HCP Totale	N° HCP Italia	N° ePAG Totale	N° ePAG Italia
1	ERN BOND	Rete di riferimento europea per le malattie ossee	38	7	3	0
2	ERN EURACAN	Rete di riferimento europea per i tumori degli adulti (tumori solidi)	67	17	8	0
3	ERN ReCONNET	Rete di riferimento europea per le malattie del tessuto connettivo e muscoloscheletriche	27	8	7	1
4	ERN CRANIO	Rete di riferimento europea per le anomalie cranio-facciali e le patologie otorinolaringoiatriche	28	6	3	0
5	Endo-ERN	Rete di riferimento europea per le malattie endocrine	71	9	11	2
6	ERN EYE	Rete di riferimento europea per le malattie oculari	29	6	7	1
7	ERNICA	Rete di riferimento europea per le anomalie ereditarie e congenite	20	1	10	0
8	ERN PaedCan	Rete di riferimento europea per i tumori pediatrici (emato-oncologia)	57	10	5	0
9	ERN Euro BloodNet	Rete di riferimento europea per le malattie ematologiche	65	21	6	1
10	ERN RARE-LIVER	Rete di riferimento europea per le malattie epatiche	28	3	21	0
11	MetabERN	Rete di riferimento europea per patologie metaboliche ereditarie	69	11	5	4
12	ERN RITA	Rete di riferimento europea per l'immunodeficienza, le malattie autoinfiammatorie e autoimmuni	24	5	8	2
13	ERN ITHACA	Rete di riferimento europea per le malformazioni congenite e le disabilità intellettive rare	33	8	16	2
14	VASCERN	Rete di riferimento europea per le malattie vascolari multisistemiche	17	8	13	4
15	ERN-RND	Rete di riferimento europea per le malattie neurologiche	32	4	8	2
16	ERN EURO-NMD	Rete di riferimento europea per le malattie neuromuscolari	61	15	6	1
17	ERKNet	Rete di riferimento europea per le malattie renali	38	11	11	0
18	ERN Skin	Rete di riferimento europea per le malattie cutanee	56	5	19	4
19	ERN eUROGEN	Rete di riferimento europea per le malattie e i disturbi urogenitali	29	4	3	2
20	ERN LUNG	Rete di riferimento europea per le malattie respiratorie	60	15	19	4
21	ERN GENTURIS	Rete di riferimento europea per le sindromi tumorali di predisposizione genetica	23	0	6	2
22	ERN EpiCARE	Rete di riferimento europea per l'epilessia	28	5	10	2
23	ERN TRANSPLANT-CHILD	Rete di riferimento europea per i trapianti pediatrici	17	4	5	1
24	ERN GUARD HEART	Rete di riferimento europea per le malattie cardiache	25	6	8	1
TOTALE			942	189	218	34¹¹⁴

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

Nel 2016 è stato aperto presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù il primo ambulatorio italiano dedicato ai bambini e alle famiglie "orfane" di diagnosi, che opera anche "a distanza" (telemedicina). Tale attività si inserisce nello scenario internazionale correlato alle Reti di Riferimento Europee per le Malattie Rare all'interno delle quali l'OPBG è largamente rappresentato. Nel corso del 2017 è stata creata una rete italiana dedicata ai pazienti "orfani" di diagnosi, coordinata dall'OPBG, che coinvolge 14 centri clinici distribuiti sul territorio nazionale e permette di raggiungere questi pazienti in maniera capillare sul territorio arginando le loro odissee diagnostiche.

¹¹⁴ 2 persone sono rappresentanti ePAG in due diverse ERNs.

3.2 Prevenzione: screening e laboratori di genetica

La Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02) ha ribadito come sia estremamente importante garantire un contributo attivo degli Stati membri all'elaborazione di taluni tra gli strumenti comuni previsti dalla comunicazione della Commissione «Le malattie rare: una sfida per l'Europa» dell'11 novembre 2008, soprattutto riguardo agli strumenti diagnostici, all'assistenza medica e agli orientamenti europei sullo screening della popolazione. Secondo le ultime informazioni disponibili (vd. Sezione B) del rapporto) il numero delle malattie sottoposte a screening varia considerevolmente tra gli Stati membri, da un minimo di 2 in Croazia, Malta, Romania, Slovenia alle 40 in Italia come disposto dai provvedimenti di recente approvazione cui si riferisce sotto. A livello europeo è stato finanziato dalla Commissione Europea il progetto di valutazione delle pratiche di screening neo-natale per le malattie rare nei Paesi Membri dell'Unione Europea (2009-2011) che ha visto fra i proponenti il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità. Il progetto ha indicato le azioni da intraprendere per aumentare la parità di trattamento e per accrescere la pratica degli screening neonatali per le malattie rare nei Paesi Membri.

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

V. RIUNIRE A LIVELLO EUROPEO LE COMPETENZE SULLE MALATTIE RARE

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

In Italia, fino all'approvazione della legge n. 167 del 19 agosto 2016 "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie" che prevede l'estensione a tutto il territorio nazionale del cosiddetto "Screening Neonatale Esteso" (SNE) per una quarantina di malattie metaboliche ereditarie, la normativa nazionale prevedeva l'obbligatorietà di realiz-

zazione dello screening neo-natale solo su 3 patologie: ipotiroidismo congenito, fenilchetonuria e fibrosi cistica come indicato dalla Legge n. 104 del 5 febbraio 1992. Negli ultimi anni la tecnologia della spettrometria di tandem massa (MS/MS) ha introdotto la possibilità di effettuare lo screening di un più ampio gruppo di malattie metaboliche attraverso lo SNE utilizzando gli stessi cartoncini già in uso per lo screening neonatale regionale obbligatorio. Ogni anno un neonato su 3 mila circa nasce in Italia con una delle oltre 800 malattie metaboliche congenite e la tempestiva diagnosi consente di adottare, fin dai primi giorni di vita, le terapie necessarie in grado di migliorare il decorso della malattia. Anche in ragione dei progressi tecnologici, negli anni le Regioni hanno cominciato ad offrire, compatibilmente con le proprie potenzialità organizzative e valendosi esclusivamente di finanziamenti regionali, ulteriori screening sulla base di specifici provvedimenti normativi su base regionale. Numerose le esperienze di ricerca che si sono susseguite negli anni sul tema. In data 23 gennaio 2014 è stato condiviso su questa tematica uno specifico documento a livello del Tavolo Interregionale Malattie Rare (documento di indirizzo dove viene regolamentata la gestione del paziente e delineato il percorso di screening). Il PNMR 2013-2016 ha affrontato l'ambito della prevenzione con particolare attenzione dedicando un intero paragrafo degli obiettivi alla necessità di promuovere e potenziare gli interventi di prevenzione primaria (in termini di counselling preconcezionale alle coppie, consulenza genetica e, ovviamente, di adozione di corretti stili di vita), nonché agli interventi di prevenzione secondaria per il miglioramento della diagnosi precoce (clinica, clinico-genetica e neonatale) delle malattie rare, e alla diagnosi prenatale per riconoscere precocemente i feti affetti da malattie rare e di indirizzare i genitori verso strutture competenti per il trattamento della madre e del nato con l'utilizzo di terapie che possano cambiare la storia naturale della malattia.

Il Centro Nazionale per il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute, partendo dalle importanti esperienze delle regioni e raccogliendo l'esigenza di una omogeneizzazione degli interventi a livello nazionale, ha finanziato nel 2010 e nel 2011 due progetti su questa delicata tematica sanitaria.

Il progetto CCM "Costruzione di percorsi diagno-



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

Questi sono stati i primi segnali dell'aumentata attenzione al tema dello screening neonatale esteso che è successivamente transitata dal piano tecnico a quello politico con l'approvazione dell'art. 1 co. 229 della legge 147/2013 (legge di stabilità 2014) che ha previsto l'introduzione in via sperimentale, nel limite di 5 milioni di euro annuali, dello “screening neonatale per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie per la cui terapia, farmacologica o dietetica, esistano evidenze scientifiche di efficacia terapeutica o per le quali vi siano evidenze scientifiche che una diagnosi precoce, in età neonatale, comporti un vantaggio in termini di accesso a terapie in avanzato stato di sperimentazione, anche di tipo dietetico”. La successiva approvazione dell'art. 1, co. 167, della legge di stabilità per il 2015 (legge n. 190/2014) ha previsto in via permanente l'incremento, pari a 5 milioni di euro a decorrere dal 2015, dell'autorizzazione di spesa prevista per lo screening neonatale, anche in via sperimentale, per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie. L'efficacia dell'art. 1 co. 229 della legge 147/2013 è stata tuttavia subordinata all'adozione di un Decreto del Ministero della Salute (di cui riferiremo più avanti), sentiti l'Istituto Superiore di Sanità e la Conferenza



permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano.

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

in data 04/08/2016 diventando poi la legge n. 167 del 19 agosto 2016 *“Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie”*.

Il provvedimento, entrato in vigore il 15 settembre 2016, ha, come anticipato, la finalità di consentire in tempo utile la diagnosi di malattie metaboliche e rare per le quali è oggi possibile effettuare una terapia, farmacologica o dietetica, in modo da garantirne la prevenzione o il tempestivo trattamento (art. 1). Per assicurare il raggiungimento di tale obiettivo, l'art. 6 della legge prevedeva che entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore, si sarebbe dovuto provvedere « [...] ad inserire nei LEA gli accertamenti diagnostici neonatali con l'applicazione dei metodi aggiornati alle evidenze scientifiche disponibili, per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie». Gli screening saranno obbligatori per tutti i nati a seguito di parti effettuati in strutture sanitarie, pubbliche o private, o a domicilio (art. 2). La legge n. 167/2016 prevedeva inoltre che le Regioni avrebbero dovuto garantire l'esecuzione della legge n.167/2016 entro sei mesi dalla data di entrata in vigore, per offrire l'opportunità di prevenzione e cura sull'intero territorio nazionale. L'art. 3, al fine di favorire la massima uniformità nell'applicazione sul territorio nazionale della diagnosi precoce neonatale, prevede l'istituzione presso l'Istituto Superiore di Sanità del Centro di coordinamento sugli screening neonatali. Secondo le previsioni normative al predetto Centro compete anche il compito di definire le dimensioni del bacino d'utenza di ciascun centro di screening di riferimento per la regione al fine di accorpate, se necessario, aree geografiche contigue. L'art. 4, nel demandare all'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas) il compiere la valutazione di HTA (Health technology assessment) su quali tipi di screening neonatale effettuare, prevede, inoltre, che *«Il Ministro della salute, acquisito il parere dell'Istituto superiore di sanità e della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, nonché delle società scientifiche di riferimento»* predisponga un protocollo operativo per la gestione degli screening neonatali, per definire le modalità della presa in carico del paziente positivo allo screening neonatale e dell'accesso alle terapie. Per l'attuazione della legge è previ-

sto lo stanziamento di oltre 25 milioni di euro, a decorrere dal 2016 (art. 6).

L'utilizzo del condizionale, a cui è fatto più volte ricorso sopra, è legato al fatto che il percorso di attuazione della legge n. 167/2016 è stato, in realtà, più lungo di quello previsto per due distinti ordini di motivi: da un lato, l'integrazione nel più generale percorso di approvazione della proposta di DPCM recante *“Nuova definizione dei livelli essenziali di assistenza”*, dall'altro per la necessità di dare al contempo piena attuazione alle previsioni di cui all'art. 1 co. 229 della legge 147/2013 che ha reso necessaria l'adozione del Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016 *“Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie”*. Con tale Decreto, valorizzando il fattivo contributo del gruppo di lavoro per l'elaborazione di linee guida cliniche per l'individuazione di protocolli applicativi per lo screening neonatale esteso, già istituito presso l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, è stato individuato l'elenco delle 46 malattie metaboliche ereditarie (fenilchetonuria inclusa) oggetto di screening neonatale che costituiscono il panel di base comune a livello nazionale. Il Decreto, alla cui definizione ha fattivamente contribuito il Tavolo tecnico interregionale malattie rare grazie anche all'esperienza maturata nei programmi di screening già avviati da tempo in molte Regioni e Province autonome, come integrazioni ai LEA, prevede anche le modalità di aggiornamento del predetto elenco (con periodicità almeno triennale) in relazione all'evoluzione nel tempo delle evidenze scientifiche in campo diagnostico-terapeutico per le malattie metaboliche ereditarie. Il Decreto disciplina inoltre l'aspetto relativo al consenso informato: lo SNE è effettuato, previa idonea informativa fornita agli interessati dagli operatori del punto nascita. Dopo l'inserimento dello SNE e l'approvazione del DPCM dei nuovi LEA, come asserito nel DM, lo SNE perde la natura sperimentale e diventa obbligatorio su tutto il territorio nazionale e non è quindi necessario raccogliere il consenso informato da parte dei genitori. L'art. 7 del Decreto disciplina, infine, la copertura degli oneri economici e i criteri di riparto dei fondi sui quali è stata successivamente sancita l'intesa in sede di Conferenza Stato Regioni nella seduta del 22 dicembre 2016.



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

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

Da ultimo, ora che lo SNE è divenuto obbligatorio, particolare attenzione andrà posta anche alla presa in carico dei pazienti diagnosticati in modo da offrire a tutti una assistenza adeguata.

Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016

3.9 PREVENZIONE

3.9.2 Prevenzione secondaria

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

Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2012-2017

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

Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2017

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

Obiettivo informativo

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



Regione / PA	N° di patologie incluse nello screening neo-natale esteso per le malattie metaboliche (compresa fenilchetonuria)	
	al 31.12.2014	al 31.12.2017
Abruzzo	1	44
Basilicata	2	6
Calabria	n.d.	n.d.
Campania	48 ¹¹⁵	44
Emilia-Romagna	28	45
Friuli-Venezia G.	3	25
Lazio	42 ¹¹⁶	40
Liguria	52	45
Lombardia	57 ¹¹⁷	>40
Marche	49	n.d.
Molise	50	44
PA Bolzano	35	27
PA Trento	25	44
Piemonte e Valle D'aosta	6	41
Puglia	1	40
Sardegna	34	34
Sicilia	35	n.d.
Toscana	58	47
Umbria	50	44
Veneto	27	44 ¹¹⁸

Fonte	Periodo di riferimento
Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare ¹¹⁹	2014
UNIAMO Rilevazione 2018	2017

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	9

Commento

Nella normativa (Legge n. 104/1992, punto 6, lettera g) e DPCM del 9 luglio 1999) non è sempre stata chiara l'obbligatorietà dello screening neo-natale per la fibrosi cistica, da cui ne è derivata una non omogenea realizzazione a livello regionale delle modalità di controllo per questa patologia: dal 2016 la copertura è totale, su tutti i neonati, a meno della Regione Friuli Venezia Giulia (per le specifiche modalità di screening adottate). Fino all'approvazione della legge n. 167 del 19 agosto 2016 "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie" e della conseguente introduzione dello SNE nei LEA, il pannello delle patologie metaboliche sottoposte a screening neonatale esteso, non è stato omogeneo sul territorio nazionale e si è registrata un'elevata eterogeneità dei comportamenti fra le regioni italiane. La nuova normativa ha il duplice merito di ridurre le diseguità fra i territori favorendo un ri-allineamento verso l'alto e una maggiore omogeneità del pannello delle patologie oggetto di SNE. Le Regioni, infatti, al 31.12.2014 effettuavano lo screening neo-natale esteso, a regime o con progetti pilota, per un numero variabile da 1 a 58 malattie metaboliche (compresa fenilchetonuria), come descritto nella tabella: in alcune Regioni (es. Campania e Lazio) il dato si riferiva a progetti pilota che non coinvolgono necessariamente tutti i neonati su base regionale. A fine 2016, pur nelle more dei provvedimenti attuativi della legge n. 167/2016, erano ormai poche le Regioni che effettuavano ancora solo gli screening obbligatori. (NB: anche per il 2014 le malattie erano state conteggiate sulla base della denominazione in accordo al pannello proposto nell'allegato della bozza di DM sullo screening neonatale esteso¹²⁰). Con la nuova normativa sono una quarantina le malattie metaboliche ereditarie (fenil-

¹¹⁵ 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.

¹¹⁶ Per la Regione Lazio è stato considerato il progetto pilota che prevedeva per una parte dei nati nel Lazio lo SNE su 40 patologie.

¹¹⁷ Lo SNE per le malattie metaboliche è stato avviato in tutti i punti nascita dal Luglio 2016 sulla base delle Determinazioni per la gestione del Servizio Socio-sanitario per l'esercizio 2016 di cui alla Deliberazione N° X/4702. Nel 2015 era stato effettuato all'interno di un progetto pilota su base volontaria presso i punti nascita che hanno aderito al progetto stesso (54 punti nascita su 72).

¹¹⁸ Più tre screening in fase sperimentale

¹¹⁹ I dati relativi al 2014 sono ripresi dalla pubblicazione "Stato dell'Assistenza alle persone con malattia rara in Italia: il contributo delle Regioni", CLEUP (2015) realizzata dal Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare. In particolare i dati sono ripresi dal capitolo "Gli screening neonatali estesi per malattie metaboliche". I dati sono stati elaborati sulla base dei questionari ricevuti dai Coordinamenti Regionali: il dato non è disponibile per la Regione Calabria. I dati relativi al 2017 sono stati forniti direttamente dai Coordinamenti Regionali Malattie Rare nell'ambito di una rilevazione promossa da UNIAMO.



chetonuria inclusa) oggetto di screening neonatale che costituiscono il panel di base comune a livello nazionale, ancorchè i dati raccolti evidenziano ancora una non piena messa a regime dello SNE delle malattie metaboliche ereditarie in alcuni territori.

Secondo l'analisi effettuata ad aprile 2018 dal centro di coordinamento sugli screening neonatali risultano presenti sul territorio italiano 14 centri dotati di spettrometria di massa tandem, la tecnologia necessaria ad eseguire i test sul sangue dei neonati, un numero più che sufficiente a garantire il test a tutti i nuovi nati. I 14 centri sono distribuiti su 12 regioni – due Regioni ne hanno due ciascuna – mentre 9 regioni sono prive, ma certo non impossibilitate per questo ad attuare la Legge n. 167/2016.

Obiettivo informativo

Laboratori e programmi di screening neonatale presenti in Italia, per Regione (al 2016)¹²¹



Fonte	Periodo di riferimento
Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia 2016 (SIMMESN)	2016
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Input	9

Regioni	Screening ¹²² obbligatori eseguiti nei laboratori presenti in Regione			Screening allargato (EXP)	Altri programmi di screening ¹²³
	HPA	IC	FC		
Abruzzo	X	X	X	NO	
Basilicata	X	X		NO	MSUD
Calabria	X	X	X	NO	
Campania	X	X	X	SI	
Emilia Romagna	X	X	X	SI	CAH – GAL
Lazio	X	X	X	SI	GAL
Liguria	X	X	X	SI	
Lombardia	X	X	X	SI	CAH
Marche	X	X	X	SI	
Piemonte / Valle D'Aosta	X	X	X	NO	BTD - CAH - GAL
Puglia	X	X	X	NO	
Sardegna	X	X		SI	
Sicilia	X	X	X	SI	
Toscana	X	X	X	SI	BTD – ADA – PNP – SCID - LSD
Veneto	X	X	X	SI	GAL – G6PD - BTD – CAH - LSD

¹²⁰ 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 bipterina fanno parte entrambe del gruppo iperfenilalaninemie). A seconda della denominazione utilizzata pertanto la somma delle patologie screenate può variare.

¹²¹ Il numero fra parentesi si riferisce al numero di programmi di screening presenti in Regione

¹²² HPA: Iperfenilalaninemia; IC: Iperteroidismo congenito; FC: Fibrosi Cistica.

¹²³ ADA: Immunodeficienza combinata severa da difetto di Adenosina deaminasi; BTD: Deficit di biotinidasi; CAH: Iperplasia surrenalica; GAL: Galattosemia; G6PD: Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi; LSD: Malattie da accumulo lisosomiale; MSUD: Leucinosi; PNP: Purine nucleoside Phosphorylase deficiency; SCID: Immunodeficienze Combinate Severe

Commento

Il numero di laboratori di screening neonatale operativi in Italia al 1° gennaio 2016 era pari a 33, distribuiti in 15 Regioni; nel corso del 2016, a seguito della centralizzazione dell'attività di screening neonatale presso il laboratorio di Bari, gli altri 5 laboratori pugliesi, che eseguivano lo screening per l'ipotiroidismo congenito, hanno cessato la loro attività. Al 31 dicembre 2016, quindi, in Italia erano attivi 28 laboratori di screening in 15 Regioni. Non in tutte le Regioni è quindi presente un laboratorio di screening neonatale, infatti il Trentino Alto Adige, il Friuli Venezia Giulia¹²⁴, il Molise¹²⁵ e l'Umbria¹²⁶ (oltre alla Valle d'Aosta¹²⁷) 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 2016 (SIM-MESN), in linea con quanto evidenziato negli anni precedenti, le dimensioni dei bacini di utenza regionale e sub-regionale, per le Regioni con più di un laboratorio di screening, risultano in molti casi al di sotto degli standard europei e di quanto previsto dal DPCM 9 lu-

glio 1999 art. 2, comma 6 che prevede "la presenza o l'istituzione di un centro di screening per non meno di 60.000 nuovi nati, istituendo quindi Centri interregionali o interprovinciali per le regioni e le province autonome con natalità limitata. I Centri di cura e controllo devono essere individuati, preferibilmente, nell'ambito del territorio regionale e delle province autonome". Il calo della natalità (oltre 25.000 neonati in meno nel 2015 rispetto al 2014; un trend peraltro confermato anche dai dati 2016 e 2017 sulle nascite) acuisce ulteriormente questa situazione.

A fine 2016 in Italia c'era un laboratorio ogni 16.908 nuovi nati (nel 2015 il rapporto era di un laboratorio ogni 14.720 nati) e, in particolare, 26 laboratori per l'ipertiroidismo congenito (uno ogni 18.209 nuovi nati), 20 laboratori per l'iperfenilalaninemia (uno ogni 23.671 nuovi nati), 19 laboratori per la Fibrosi Cistica (uno ogni 24.917 nuovi nati) e 12 laboratori per lo screening neo-natale per le malattie metaboliche (uno ogni 39.453 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 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 e in Veneto.



¹²⁴ I nati in Friuli Venezia Giulia, e nelle P.A. di Trento e Bolzano sono esaminati in parte dal Laboratorio di Padova e in parte dal Laboratorio di Verona

¹²⁵ I nati in Molise sono esaminati dal Centro di Roma – La Sapienza.

¹²⁶ I nati in Umbria sono esaminati dai laboratori di Firenze.

¹²⁷ I nati in Val d'Aosta sono esaminati (e conteggiati) dal laboratorio di Torino, unitamente ai nati in Regione Piemonte.



Obiettivo informativo

Copertura per Iperfenilalanemia, Iper-tiroidismo congenito, Fibrosi cistica e screening neonatale esteso, Iperplasia surrenalica congenita, Galattosemie e Deficit di biotinidasi (anno 2016)

REGIONE	Nati vivi ¹²⁸	Copertura % ¹²⁹						
		HPA	IC	FC	SNE	ISC	GAL	Btd
Abruzzo	10.074	110,1	100,1	46,7				
Basilicata	4.017	99,9	109,9	109,9				
Calabria	16.036	97,0	97,0	97,0				
Campania	50.384	106,6	106,6	106,6	28,2			
Emilia Romagna	34.578	103,2	103,2	103,2	103,2	103,2	103,2	103,2
Friuli V.G.	8.476	103,5	105,3		79,3		105,5	105,2
Lazio	47.595	100,0	100,0	100,0	38,0		100,0	
Liguria	9.901	97,3	97,3	97,3	97,3			
Lombardia	81.588	101,5	101,5	101,5	52,1	101,5		
Marche	11.482	98,6	98,6	98,6	98,6			
Molise	2.088	84,1	84,1	84,1	84,1		84,1	
Piemonte - Valle d'Aosta	32.694	108,6	108,6	108,6		108,6	108,6	108,6
Puglia	31.132	97,0	66,2	46,6				
Sardegna	10.527	99,3	100,8		99,3			99,3
Sicilia	41.641	111,3	111,3	111,3	63,4			
Toscana	26.016	103,6	104,1	103,6	103,6			103,6
P.A. Trento	4.642	93,0	93,0	98,6	92,9	49,3	49,3	49,3
P.A. Bolzano	5.447							
Umbria	6.353	107,2	107,2	107,2	107,2			
Veneto	37.867	98,7	97,9	99,8	98,7	97,9	97,9	97,9
Totale Italia	473.438	101,3	99,4	94,1	53,5	40,3	35,9	35,4

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia 2016 (SIMMESN)	2016	Input	9

Commento

La precedente tabella evidenzia, per ogni Regione, il numero dei nati vivi e la copertura percentuale, sul totale dei nati vivi, dei neonati sottoposti ai diversi programmi screening neonatale per Iperfenilalaninemia (HPA), Iper-tiroidismo congenito (IC) e Fibrosi Cistica

(FC), per lo screening neo-natale esteso alle malattie metaboliche ereditarie (SNE), Iperplasia surrenalica congenita (ISC), Galattosemie (GAL) e Deficit di biotinidasi (Btd). Nonostante la leggera disomogeneità nell'attuazione dello screening neonatale obbligatorio

¹²⁸ Fonte ISTAT.

¹²⁹ 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 2016 e non al numero dei nati vivi nello stesso anno.

a livello regionale, per l'Iperfenilalaninemia, per l'Ipertiroidismo e per la Fibrosi Cistica nel 2016 si riscontra una copertura praticamente totale. Ricordiamo che per la Fibrosi Cistica la copertura per l'anno precedente (2015) era dell'88,7%. La copertura invece dello Screening Neonatale esteso alle malattie metaboliche ereditarie è al 53,5%, cresciuta di 3 punti percentuali rispetto all'anno precedente (era di poco inferiore al 44% nel 2014), ancorché il numero di patologie presenti nel pannello di screening nelle diverse Regioni presenti ancora rilevanti differenze.



Obiettivo informativo

Neonati esaminati per Iperfenilalanemia, Ipertiroidismo congenito e Fibrosi cistica e screening esteso e relativa copertura (Anni 2012- 2013-2014-2015 -2016)

Anno	Nati vivi	Neonati Esaminati				Copertura %			
		HPA	IC	FC	SNE	HPA	IC	FC	SNE
2012	534.186	548.361	544.176	433.676	159.647	102,7	101,9	81,2	29,9
2013	514.008	524.582	507.814	426.104	158.893	102,1	98,8	82,9	30,9
2014	502.596	518.841	515.174	455.091	216.809	103,2	102,5	90,5	43,1
2015	485.780	492.634	488.694	430.855	245.021	101,4	100,6	88,7	50,4
2016	473.438	479.494	470.453	445.579	253.124	101,3	99,4	94,1	53,5

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia, 2012-2013, 2014, 2015, 2016 (SIMMESN)	2012-2016	Output	9

Commento

Negli ultimi 5 anni si nota un consolidamento della capacità di copertura della popolazione per quanto riguarda i 3 screening neo-natale 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 94,1% del 2016) e ad una crescita decisa della copertura dello screening neo-natale esteso per le malattie metaboliche ereditarie, aumentato di più di 20 punti percentuali nel quinquennio 2012-2016 (dal 29,9% del 2012 al 53,5% del 2016), ancorché il numero di patologie presenti nel pannello di screening nelle diverse Regioni presenti ancora rilevanti differenze.





Obiettivo informativo

Neonati esaminati e casi diagnosticati per Iperfenilalanemia, Iperteroidismo congenito e Fibrosi cistica e screening esteso, Iperplasia surrenalica congenita, Galattosemie e Deficit di biotinidasi (Anni 2012-2013-2014-2015 - 2016)

PROGRAMMA	ANNO	CASI ESAMINATI	CASI DIAGNOSTICATI	%
HPA	2012	548.361	179	0,033%
	2013	524.582	142	0,027%
	2014	518.841	182	0,035%
	2015	490.705	161	0,030%
	2016	471.211	144	0,032%
IC ¹³⁰	2012	544.176	477	0,088%
	2013	511.938	518	0,101%
	2014	514.774	461	0,090%
	2015	486.765	514	0,094%
	2016	470.450	549	0,086%
FC ¹³¹	2012	425.313	106	0,025%
	2013	426.104	126	0,030%
	2014	455.087	138	0,030%
	2015	428.926	131	0,032%
	2016	431.132	149	0,028%
SNE	2012	159.647	56	0,035%
	2013	158.893	58	0,037%
	2014	212.291	71	0,033%
	2015	243.092	79	0,030%
	2016	253.124	96	0,026%
ISC	2016	193.371	9	0,021%
GAL	2016	124.079	6	0,020%
Btd	2016	164.596	18	0,091%

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia 2012, 2013, 2014, 2015, 2016 (SIMMESN)	2012 - 2016	Outcome	9

¹³⁰ Non tutti i laboratori hanno fornito i dati relativi al numero di diagnosi confermate: nei dati relativi al 2012 e 2013 manca il dato per 3 laboratori, nel 2014 per 5 laboratori, nel 2015 per 2 laboratori e nel 2016 per 1 laboratorio. Il laboratorio di Lecce è stato in attività fino al 30-9-2016

¹³¹ Per l'anno il 2016, il laboratorio di Bari ha fornito il dato dall'1-7-2016 e il laboratorio di Chieti ha fornito i dati dal 1-8-2016

Commento

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

Per quanto riguarda le Iperfenilalaninemie, nel 2016, sono stati individuati 144 neonati con HPA (in calo costante negli ultimi 3 anni), così ripartiti: 31 soggetti con valori di Phe alla diagnosi > 360 µM, 109 soggetti con valori di Phe alla diagnosi < 360 µM, 4 soggetti con classificazione nosografica non disponibile. L'attività di screening condotta nell'anno 2016 ha individuato in Italia un neonato affetto da una qualsiasi forma di HPA ogni 3.272 nati vivi (3.048 nel 2015).

L'incidenza dell'ipotiroidismo congenito¹³², come negli anni precedenti, presenta, invece, un'elevata variabilità nei bacini di utenza dei laboratori: da 1:373 a 1:1.424 nati vivi. Dai dati disponibili risulta che l'incidenza di IC diagnosticati dai laboratori di Screening e posti in trattamento terapeutico sostitutivo nei Centri Clinici di Riferimento, per l'anno 2016, è complessivamente pari a 1:857 nati vivi.

Per quanto riguarda, infine, le malattie metaboliche, l'incidenza complessiva (con esclusione delle HPA) è risultata pari a 3.077 nati vivi, anche in questo caso un dato quasi sovrapponibile a quello dello scorso anno. Relativamente ai tre gruppi di patologie, le incidenze relative risultano pari a 1:18.080 per le amminoacidopatie, 1:4.364 per i difetti della beta-ossidazione e 1:11.005 per le acidemie organiche. Fra le aminoacidopatie di particolare rilievo è la riduzione di oltre il 50% dei casi di citrullinemia di tipo I rispetto all'anno precedente (3/7) e della diagnosi di due casi di tirosinemia di tipo III, patologia rarissima la cui incidenza in letteratura è

riportata inferiore a 1:10.000.000. Non si evidenziano differenze sostanziali nelle acidemie organiche mentre l'incidenza dei difetti della beta-ossidazione è aumentata del 50% soprattutto per il numero di casi di SCAD, identificati per oltre il 70% in un'unica regione.

Obiettivo informativo

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

Anno	Totale	... di cui in Italia
2012	1.645	264
2013	1.668	270
2014	1.674	271
2015	1.693	277
2016	1.675	279
2017	1.653	278

Obiettivo informativo

Numero di geni e di malattie rare che è possibile testare nei laboratori clinici censiti nel sito www.orpha.net

Anno	N° geni	... di cui in Italia	N° malattie	... di cui in Italia
al 31/12/2012	2.196	793 ¹³³	3.205	794
al 31/12/2013	2.196	1.042 ¹³⁴	3.491	1.107
al 31/12/2014	2.196	1.101 ¹³⁵	3.491	1.165
al 31/12/2016	2.954	1.353 ¹³⁶	4.464	1.497
al 31/12/2017	3.074	1.371	4.580	1.503

Fonte	Periodo di riferimento
(Dato complessivo) Rapporto Attività Orphanet (2012 - 2013 -2014-2015) ¹³⁷ (Dato Italia) Rapporto EUCERD sullo stato dell'arte delle attività per le malattie rare in Europa, 2012-2014 ¹³⁸ Dato Orphanet 2017	2012-2017
	Tipologia di informazione
	Output
	Area del PNMR di riferimento
	4,9

¹³² Il Rapporto SIMMESN 2017 elenca come "casi di IC" anche forme non permanenti di Ipotiroidismo Congenito

¹³³ Dati estratti da Orphanet a Settembre 2011

¹³⁴ Dati estratti da Orphanet a Dicembre 2012

¹³⁵ Dati estratti da Orphanet a Gennaio 2014

¹³⁶ Dati estratti da Orphanet a Febbraio 2017

¹³⁷ 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

¹³⁸ 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.



Commento

I dati indicati nelle tabelle evidenziano in maniera chiara la crescita avvenuta in questi ultimi cinque anni, sia a livello europeo che italiano, soprattutto con riferimento al numero di geni e di malattie testate negli oltre 1.650 laboratori clinici censiti nel database di Orphanet, passati rispettivamente da 2.196 a 3.074 e da 3.205 a 4.580 con un rilevante incremento nell'ultimo biennio

3.3 Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

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

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

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

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

V. RIUNIRE A LIVELLO EUROPEO LE COMPETENZE SULLE MALATTIE RARE

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

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

- Linee guida: insieme di raccomandazioni, riconosciute a livello internazionale sulla base di conoscenze continuamente aggiornate e valide, redatto allo scopo di rendere appropriato e con un elevato

standard di qualità il processo di gestione clinica delle persone con una determinata patologia;

- Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali: strumento di gestione clinica usato per definire il migliore processo assistenziale finalizzato a rispondere a specifici bisogni di salute, sulla base di raccomandazioni riconosciute (linee guida) adattate al contesto locale di organizzazione dei servizi;
- Piani Terapeutici Assistenziali Individuali Integrati: strumento attraverso il quale si definiscono gli obiettivi e i contenuti della presa in carico della persona con malattia rara da parte della rete dei servizi.

Il PNMR 2013-2016 ha dedicato una particolare attenzione al tema del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale, sia evidenziando la necessità di individuare tutte le azioni necessarie e ridurre il ritardo diagnostico, sia indicando l'obiettivo di sviluppo di percorsi assistenziali organizzati per le malattie rare, garantiti e declinati in relazione al profilo dei bisogni assistenziali del paziente, ed esprimendo una chiara indicazione di preferenza, laddove possibile, per l'erogazione degli interventi sanitari e socio-assistenziali nel contesto di vita della persona con malattia rara. Per rendere ciò fattibile è necessario anche dotarsi delle infrastrutture tecnologiche ed amministrative che possano, attraverso le moderne soluzioni delle telemedicina e della tele-consulenza, garantire le competenze necessarie all'assistenza anche lontano dal centro di riferimento. Rimane ancora rilevante la necessità di lavorare alla gestione della fase di transizione del paziente dall'età pediatrica all'età adulta, in modo da assicurare la continuità assistenziale. Nel definire il paniere di prestazioni fruibili dalla persona con malattia rara rivestono chiaramente, una rilevanza notevole, l'aggiornamento dell'elenco MR allegato al DM n. 279/2001 e l'aggiornamento dei LEA con particolare riguardo ai bisogni assistenziali dei malati rari, anche considerando come alcune Regioni si siano nel frattempo attivate per garantire, extra-LEA, prestazioni, farmaci, protesi e ausili a persone con malattia rara (strada di fatto impercorribile per le Regioni che sono in cd. "piano di rientro).

Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016

3.4 PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

Dovranno essere garantite le seguenti azioni:

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

Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2016

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





Obiettivo informativo

Numero di PDTA approvati sulle malattie rare per Regione

Regione	N° di PDTA per le malattie rare approvati al:			
	31.12.2014	31.12.2015	31.12.2016	31.12.2017
Abruzzo	In via di definizione	In via di definizione	In via di definizione	0
Basilicata	0	0	4	4
Calabria	In via di definizione	In via di definizione	n.d.	n.d.
Campania	In via di definizione	In via di definizione	In via di definizione	0
Emilia-Romagna	6	8	8	8
Friuli-Venezia G.	1	3	4	1
Lazio	33	33	50	57
Liguria	In via di definizione	In via di definizione	In via di definizione	n.d.
Lombardia	110	110	111	113
Marche	n.d.	0	1	1 ¹⁴⁰
Molise	0	0	n.d.	0
PA Bolzano	1	1	14	14
PA Trento	1	4	5	1
Piemonte e Valle d'Aosta	4	4	6	6
Puglia	In via di definizione	In via di definizione	0	0
Sardegna	0	0	0	1
Sicilia	In via di definizione	4	5	5 ¹⁴¹
Toscana	17	17	17	17
Umbria	1	1	1	0
Veneto	1	4	14	14

Fonte	Periodo di riferimento
UNIAMO, progetto "Carosello" ¹⁴²	2014 - 2015
UNIAMO Rilevazione 2016	2015
UNIAMO Rilevazione 2017	2016
UNIAMO Rilevazione 2018	2017

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 espres-

samente la definizione di Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali, la realizzazione dei PDTA non è ancora una pratica omogeneamente diffusa nel territorio, seppure si possa facilmente osservare una lenta ma continua crescita del numero di PDTA definiti complessivamente: dai 175 del 2014 agli oltre 230 del 2017, un dato sostanzialmente stabile rispetto a quello dell'anno precedente. Da segnalare l'iter in corso in Friuli Venezia Giulia dove la Regione ha avviato un percorso di definizione di due PDTA per ogni rete di gruppo di malattie rare come definito dalla DGR n. 1002 del 1 giugno 2017 che ha riorganizzata la rete regionale malattie rare. Un percorso analogo è previsto in Regione Umbria dove la DGR n. 995/2017 con la quale si è provveduto all'adeguamento della rete re-

^{140 / 141} Dato al 2016

¹⁴² Per i dati riguardanti la Regione Calabria.

gionale delle malattie rare e all'individuazione dei relativi presidi ha previsto l'istituzione di coordinamenti per le relative patologie cui è demandata la definizione dei PDTA. Si segnala, inoltre, che per la definizione di protocolli diagnostici terapeutici comuni sono stati istituiti gruppi di lavoro congiunti per gruppi di patologie composti dai clinici delle seguenti Regioni e PPAA: Veneto, PA Trento e PA Bolzano, Emilia-Romagna. Le delibere di integrazione ai LEA per gruppi di malattie rare

sono comuni nei loro contenuti alle quattro amministrazioni sopra citate. Fra gli elementi di disomogeneità delle esperienze sinora realizzate va ricordata, pur nel comune rispetto della definizione di PDTA, un'elevata eterogeneità delle modalità e dei contenuti che rimanda alla necessità di condividere significati, contenuti e modalità di definizione dei PDTA, non ultimo con riferimento al fondamentale ruolo delle associazioni di rappresentanza dell'utenza in questo processo.

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" ¹⁴³	2014 - 2015
UNIAMO Rilevazione 2016	2015
UNIAMO Rilevazione 2017	2016
UNIAMO Rilevazione 2018	2017

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" ¹⁴⁴	2014 - 2015
UNIAMO Rilevazione 2016	2015
UNIAMO Rilevazione 2017	2016
UNIAMO Rilevazione 2018	2017

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	10

¹⁴³ / ¹⁴⁴ Per i dati riguardanti la Regione Calabria.



Commento

L'approfondimento degli specifici provvedimenti normativi che a livello regionale disciplinano l'erogazione di prestazioni extra LEA a favore delle persone con malattia rara restituisce un quadro in cui le differenze sono molto più articolate e complesse di quelle che la semplice ispezione grafica delle figure precedenti potrebbero lasciare intendere anche perché in gran parte determinata dall'essere in "piano di rientro" per alcune Regioni che si ritrovano quindi nell'impossibilità, formale, di procedere all'erogazione di farmaci, integratori, protesi e ausili extra-LEA. Un'analisi più approfondita rivela, infatti, ulteriori elementi di diversità nell'accessibilità delle prestazioni per le persone con malattia rara con riferimento: a) alle patologie per le quali le prestazioni extra-LEA sono rese disponibili (es. per tutte le patologie di cui al DM n. 279/2001, "come nel caso delle regioni Emilia Romagna, Lombardia, Marche e Veneto", oppure solo per alcune di queste patologie, come ad esempio nel caso della Provincia Autonoma di Trento, e della regione Toscana); b) alla tipologia di farmaci disponibili: in alcune Regioni sono tutti i farmaci in fascia C, mentre in altre sono solo alcuni farmaci; c) all'eventuale processo di verifica dei requisiti da ottemperare per beneficiare delle prestazioni in questione: mentre in alcuni casi l'accesso è riservato a tutte le persone con una determinata malattia rara, in altri la prestazione extra-LEA è condizionata al possesso di alcune specifiche caratteristiche (ovvero su base di ulteriori criteri). Di natura diversa, ma analoga, negli effetti è la situazione della Regione Umbria dove le ASL sono state autorizzate ad erogare farmaci di fascia C in assenza di alternative terapeutiche; d) alle modalità di autorizzazione: in alcuni casi l'accesso alla prestazione extra LEA non è soggetto ad ulteriori verifiche, in altri casi è stato definito un percorso autorizzativo, attraverso la cui valutazione è necessario passare, per poter accedere alla prestazione in questione (ad esempio, (1) in Regione Emilia-Romagna, la delibera di riferimento prevede due distinte modalità autorizzative sulla base del parere espresso dal Gruppo Tecnico: a) autorizzazione alla erogazione di prestazioni o farmaci per tutti gli assistiti por-

tatori della specifica patologia in presenza di consolidate evidenze di efficacia e sicurezza; b) autorizzazione valida per il singolo assistito secondo specifiche necessità legate al quadro clinico, (2) in Regione Lazio, dove l'erogazione in forma diretta e gratuita di prodotti farmaceutici, non a carico del SSN è possibile ottenerla mediante l'autorizzazione della Commissione Assistenza Farmaceutica Integrativa della propria ASL di residenza).

Obiettivo informativo

Esistenza di provvedimenti per la prescrizione, impiego ed erogazione off – label¹⁴⁵ di farmaci per le malattie rare per Regione



Fonte	Periodo di riferimento
UNIAMO, progetto "Carosello" ¹⁴⁶	2014 - 2015
UNIAMO Rilevazione 2016	2015
UNIAMO Rilevazione 2017	2016
UNIAMO Rilevazione 2018	2017
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	10

¹⁴⁵ 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.

¹⁴⁶ Per i dati riguardanti la Regione Calabria.

Commento

Le considerazioni che si possono svolgere ricalcano in maniera abbastanza sostanziale quanto visto in precedenza relativamente all'accesso a prestazioni extra-LEA. Un'analisi più approfondita rivela, infatti, ulteriori elementi di diversità nell'accessibilità all'utilizzo off-label di farmaci da parte delle persone con malattia rara, fermo restando che, generalmente, tale assunzione deve essere prescritta da parte di specialisti di riferimento per la patologia ed essere compresa nel piano terapeutico.

In particolare, si notano differenze regionali rispetto: a) alle patologie per le quali è possibile prescrivere l'assunzione off-label di farmaci (ad esempio in Regione Sardegna è prevista solo per Talassemia e sindrome di Pkan, in Toscana solo per l'ambito reumatologico); b) alle modalità di autorizzazione. In alcuni casi l'accesso alla prestazione extra LEA non è soggetto ad ulteriori verifiche, in altri casi è stato definito un percorso autorizzativo, attraverso la cui valutazione è necessario passare, per poter accedere alla prestazione in questione (ad esempio, (1) in Regione Emilia-Romagna, la delibera di riferimento prevede due distinte modalità autorizzative sulla base del parere espresso dal Gruppo Tecnico: a) autorizzazione alla erogazione di prestazioni o farmaci per tutti gli assistiti portatori della specifica patologia in presenza di consolidate evidenze di efficacia e sicurezza; b) autorizzazione valida per il singolo assistito in relazione al singolo quadro clinico; 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 726/2004, può essere rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco in circostanze eccezionali (*approval under exceptional circumstances*). Tali circostanze riguardano medicinali per il trattamento di malattie molto rare, dove l'efficacia e



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

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

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

V. RIUNIRE A LIVELLO EUROPEO LE COMPETENZE SULLE MALATTIE RARE

117. riunire le competenze nazionali sulle malattie rare e sostenere la messa in comune di tali competenze con le controparti europee per sostenere:

e) la condivisione dei rapporti di valutazione degli Stati membri sul valore aggiunto terapeutico o clinico dei medicinali orfani a livello comunitario nelle sedi in cui sono raccolte le conoscenze e competenze pertinenti, al fine di ridurre al minimo i tempi di attesa per l'accesso ai medicinali orfani per i pazienti affetti da malattie rare

A livello italiano, la necessità di assicurare il contenimento dei tempi delle procedure nazionali per la definizione del prezzo e del rimborso dei farmaci allo scopo di migliorare l'accesso ai farmaci orfani è un aspetto condiviso da tutti i portatori di interesse del settore che si sta affrontando con le autorità preposte a livello nazionale e comunitario, oltre che favorendo il dialogo fra AIFA e chi conduce il progetto di sviluppo di un farmaco orfano. La policy dell'EMA in materia prevede anche il coinvolgimento dei pazienti in questo processo.

L'Italia a differenza di altri paesi europei mostra una certa sensibilità istituzionale consentendo l'accesso al trattamento farmacologico per una persona affetta da

malattia rara, non soltanto attraverso l'autorizzazione centralizzata, ma altresì con ulteriori strumenti legislativi. Nello specifico, la procedura di autorizzazione centralizzata, con modalità standard o condizionata, rappresenta la principale regola di accesso; in attesa dell'autorizzazione di un farmaco orfano indicato per una malattia rara, un paziente può accedere al farmaco attraverso una delle seguenti procedure:

- la Legge 648 del 1996, che istituisce un elenco di medicinali a carico del SSN il cui inserimento è subordinato a valutazione da parte della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA;
- la Legge 326 del 2003, art.48 che disciplina modalità di accesso a farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi malattie attraverso l'accesso al fondo AIFA del 5%;
- il D.M. 8 maggio 2003 (uso terapeutico di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica) che disciplina l'accesso a medicinali ancora in fase di sperimentazione clinica e in attesa di AIC;
- e la Legge 94 del 1998 (ex Legge Di Bella), art. 3 comma 2, così come modificata dall'introduzione delle due Leggi finanziarie rispettivamente del 2007e del 2008 che disciplina, sempre in ambito nazionale, l'uso off-label dei medicinali.

In particolare, la Legge 326/2003, Art. 48 (Fondo AIFA), prevede l'istituzione di un Fondo Nazionale per l'impiego di farmaci orfani per le malattie rare e di medicinali che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie (art. 48 comma 19 lettera a, del DL 30 settembre 2003 n. 269 convertito dalla Legge n. 326 del 24 novembre 2003). Tale fondo è alimentato dal 5% delle spese annuali per attività di promozione delle aziende farmaceutiche che sono destinate ai medici (seminari, workshops, ecc). L'utilizzo del fondo è dedicato per il 50% all'acquisto di farmaci orfani per malattie rare e farmaci non ancora autorizzati, ma che rappresentano una speranza di cura per patologie gravi e il restante 50% alla ricerca sull'uso dei farmaci: studi clinici comparativi tra i medicinali tesi a dimostrare il valore terapeutico aggiuntivo e studi sull'appropriatezza e l'informazione.

L'attenzione dell'Italia al tema è confermata dall'in-

sieme 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 "Cnr" (fascia C non negoziata).

Il DDL di stabilità 2014 ha stabilito che in caso di superamento del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera, qualora tale sfondamento dovesse essere relativo al budget delle aziende titolari di farmaci orfani, il ripiano sia ripartito su tutte le aziende titolari di AIC ad esclusione delle aziende produttrici di farmaci orfani.

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

Da ultimo si ricorda l'intervenuta approvazione del Decreto Ministeriale del 7 settembre 2017 attraverso il quale si è data attuazione al comma 10 dell'art. 158 del II Decreto legislativo n. 219/2006 stabilendo i criteri, tra gli altri, per l'uso compassionevole dei medicinali non ancora registrati per garantire ai pazienti un rapido accesso alle terapie farmacologiche. L'entrata in vigore del suindicato decreto, abroga il D.M. 8 maggio 2003, il quale, tuttavia, continua ad essere applicato alle procedure in corso.

Estratto dagli obiettivi del PNMR 2013-2016

3.10 FARMACI

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



Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2012-2017

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

Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2012-2017

- Accordo Conferenza Stato Regioni del 18 novembre 2010 sull’accesso ai farmaci innovativi (Rep. Atti n.197/CSR)
- Legge 8 novembre 2012, n. 189 “Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute”, art. 12 comma 3
- Decreto legge 21 giugno 2013, n. 69 “Disposizioni urgenti per il rilancio dell’economia”, art. 44 convertito, con modificazioni, nella Legge n. 98/2013
- Legge 16 maggio 2014, n. 79 “Conversione del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36, recante disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, nonché di impiego di medicinali meno onerosi da parte del Servizio sanitario nazionale”
- Decreto del Ministero della Salute 7 settembre 2017 “Disciplina dell’uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”

Obiettivo informativo

Numero di farmaci orfani autorizzati nell’Unione Europea e disponibili in Italia negli ultimi 5 anni (dato al 31.12 di ogni anno)

	2013	2014	2015	2016	2017
Numero di farmaci orfani complessivamente disponibili in Italia (dato al 31.12)	41	52	66	71	92 ¹⁴⁷
Numero di farmaci orfani autorizzati dall’EMA inseriti nel registro comunitario	59	72	87	91	99

Obiettivo informativo

Spesa e consumo di farmaci orfani in Italia negli ultimi 5 anni e confronto con il totale dei consumi e della spesa farmaceutica¹⁴⁸

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

Fonte	Periodo di riferimento
AIFA	2013-2017

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

Commento

In ragione del complesso percorso che va dalla designazione all’autorizzazione sono ancora pochi i farmaci designati orfani che hanno raggiunto successivamente l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC): meno del 10%¹⁴⁹. Secondo le recenti elaborazioni dell’Osservatorio Farmaci Orfani

¹⁴⁷ Il dato sale a 94 se consideriamo il totale dei farmaci presenti all’interno della lista AIFA, che contiene non solo i farmaci orfani ma anche i cosiddetti “orphan-like” e quelli per il trattamento di malattie rare presenti nel registro Orphanet.

¹⁴⁸ I dati di spesa e consumo sono stati elaborati dal 2013 sulla base della nuova classificazione approvata dal Consiglio di Amministrazione dell’AIFA (Delibera n. 10 del 27 febbraio 2014) inclusi i medicinali orfani in fascia di non rimborsabilità SSN; tali risultati non sono quindi confrontabili con quelli relativi agli anni precedenti. I dati sono comprensivi della spesa e dei consumi per l’assistenza convenzionata erogata dalle farmacie territoriali (pubbliche e private) e per gli acquisti di farmaci da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

¹⁴⁹ Fonte: European Medicines Agency/Rare disease (orphan) designations

(OSSFOR), “a livello Europeo aumenta il tempo che intercorre tra la designazione di farmaco orfano e la richiesta di autorizzazione, attraverso procedura centralizzata all’EMA: da 34 mesi (valore mediano 31) per i farmaci autorizzati dall’EMA fra il 2003 ed il 2004, a 74 mesi (valore mediano 77), tra il 2015 ed il 2016. Tale aumento si associa ad una riduzione della durata del processo di autorizzazione EMA, evidenziando quindi come il primo fenomeno sia effetto di una sempre più precoce “designazione”¹⁵⁰. Dalla stessa fonte si ricava che, anche grazie alle modifiche normative intervenute negli ultimi anni per facilitare l’accessibilità del farmaco, “a livello nazionale (AIFA), si registra negli ultimi anni una tendenza alla riduzione della durata del processo: tra autorizzazione EMA e determina di prezzo e rimborso, si passa, infatti, da 29 mesi (valore mediano 26) nel triennio 2011/2013 a 13 mesi (valore mediano 12) nel triennio 2014/2016”.

In Italia nell’ultimo periodo è cresciuto il numero di farmaci orfani complessivamente disponibili: a fine 2017 erano 94 i farmaci orfani disponibili¹⁵¹ (compresi quelli in fascia Cnn e C con una percentuale sul totale dei medicinali orfani autorizzati dall’EMA in crescita rispetto agli anni precedenti). Va inoltre tenuto presente che alcuni degli altri medicinali sono comunque accessibili sul territorio, tramite ulteriori canali di erogazione (Legge 648/1996 e Art. 8 della Legge 326/2003) che l’Agenzia Italiana del Farmaco mette a disposizione dei pazienti. A questi devono poi aggiungersi altri medicinali orfani che hanno esaurito il beneficio dell’esclusiva di mercato dei 10 anni concesso dall’EMA e che sono pertanto stati rimossi dal registro comunitario.

Le nuove autorizzazioni da parte di AIFA nel corso dell’ultimo anno sono state 14, sostanzialmente in linea con il dato del triennio precedente (15 all’anno mediamente dal 2014 al 2016). L’aumento del numero di farmaci orfani è stato accompagnato da un incremento sia dei consumi di farmaci orfani, misurati in

termini di *Defined Daily Dose* (DDD¹⁵²), che passa dai 7,5 milioni del 2013 agli 12,7 milioni del 2017 (+69%), sia della spesa per i farmaci orfani che passa dai 917 milioni di € del 2013 ai 1.599 milioni di € del 2017 (+74%).

Nel quinquennio 2013-2017, l’incidenza del consumo dei farmaci orfani sul totale del consumo di farmaci è passata dallo 0,03% allo 0,05% mentre l’incidenza della spesa per i farmaci orfani sul totale della spesa è salita dal 4,7% al 7,2%, con un ulteriore crescita nel 2017 rispetto all’anno precedente.



Obiettivo informativo

Numero di farmaci complessivamente presenti nell’elenco di cui alla Legge 648/1996 per malattie rare negli ultimi 5 anni (dato al 31.12 di ogni anno) e numero di nuovi inserimenti in ciascuno degli ultimi 5 anni.

Anno	Numero di farmaci in elenco Legge 648/1996 per le malattie rare (dato al 31.12 di ogni anno)	Numero di nuovi inserimenti nell’anno
2013	21	11
2014	22	5
2015	27	5 ¹⁵³
2016	27	1
2017	28	2

¹⁵⁰ Osservatorio Farmaci Orfani, “I Rapporto Annuale OSSFOR – Impatto e Governance delle malattie rare e dei farmaci orfani”, Novembre 2017

¹⁵¹ Il dato indicato, sulla base dei criteri deliberati dal Consiglio di Amministrazione dell’AIFA, include anche 7 farmaci in fascia Cnn.

¹⁵² 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/)

¹⁵³ Nel dato è inclusa la Cladribina inserita nella lista dei farmaci 648/96 con uso consolidato per il trattamento dell’istiocitosi a cellule di Langherhans



Obiettivo informativo

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

Anno	Numero di farmaci per i quali è stato richiesto il riconoscimento dell'uso off-label per malattia rara	Stato delle richieste per tipologia di esito	
		N	
2013	4	4	Accolte
		-	In valutazione
		-	Rifiutate
2014	5	5	Accolte
		-	In valutazione
		-	Rifiutate
2015	16	5	Accolte ¹⁵⁴
		2	In valutazione
		9	Rifiutate
2016	15	1	Accolte
		4	In valutazione
		10	Rifiutate
2017	13	5	Accolte
		0	In valutazione
		8	Rifiutate

Fonte	Periodo di riferimento
AIFA	2013-2017
Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	10

Commento

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

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

L'inclusione nell'elenco viene effettuata dall'AIFA su richiesta documentata da parte di Associazioni dei ma-

lati, 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 21 del 2013 ai 28 del 2017; 1 nuovo inserimento è avvenuto nel corso del 2016 e 2 nel corso dell'ultimo anno (si tratta di Edaravone per il trattamento della sclerosi laterale amiotrofica e Eptacog alfa (NovoSeven) per la profilassi degli eventi emorragici in pazienti affetti da emofilia B congenita. Nel corso del 2017 è stata annullata la sospensione cautelativa relativa a deferoxamina e deferiprone per il trattamento, in terapia combinata associata, del sovraccarico marziale in pazienti politrasfusi con talassemia intermedia o major. Sono 2, invece, i farmaci esclusi dall'elenco della Legge n. 648/1996 nel 2017 in quanto per entrambi è stato definito il regime di rimborsabilità e prezzo: Elosulfase alfa per la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) per il trattamento della mucopolisaccaridosi di tipo IV A (MPS IV A, Sindrome di Morquio A) e Fattore VIII porcino ricombinante depleto del dominio B (Obizur) per il trattamento degli episodi di sanguinamento nei pazienti con emofilia A acquisita non responsivi alla terapia con agenti bypassanti.

Tramite la stessa legge è possibile anche prescrivere l'utilizzo off-label di farmaci. Le richieste di riconoscimento di utilizzo off-label di farmaci per malattie rare presentate negli ultimi 5 anni sono state in totale 53 con una forte crescita negli ultimi tre anni: 16 nel 2015, 15 nel 2016 e 13 nel 2017. Gli ultimi tre anni hanno visto anche il maggior numero di richieste rifiutate (8 nel 2017), mentre delle 9 presentate nel biennio precedente nessuna era stata rifiutata. In particolare, per l'anno 2017, i dinieghi si spiegano in questi termini: nell'ambito delle richieste di inserimento nella lista di cui alla Legge n. 648/1996 per Idebenone per il trattamento della Distrofia Muscolare Duchenne, Dinutuximab per il trattamento del neuroblastoma e Idebenone per il trattamento dell'atrofia ottica dominante è stato ritenuto più adeguato l'accesso al fondo AIFA 5%. Inoltre, per quanto concerne la domanda riferita all'inserimento di RHNGF-Cenegermin (Oxervate) per il trattamento della cheratite neurotrofica è stato esplorato l'even-

¹⁵⁴ Vd. nota precedente

tuale uso compassionevole. Infine, si sottolinea che i seguenti medicinali sono stati inseriti nelle specifiche liste di farmaci con uso consolidato: lanreotide acetato per il trattamento di tumori neuroendocrini in fase evolutiva in pazienti non sindromici; farmaci per il trattamento della malattia del trapianto verso l'ospite (graft-versus-host disease, GVHD); regime Bortezomib, Melphalan e Prednisone (VPM) con somministrazione monosettimanale di bortezomib nel trattamento del mieloma multiplo.

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

Con l'entrata in vigore della Legge n.79 del 2014, è previsto che, anche in presenza di alternative terapeutiche fra i medicinali autorizzati, è consentita l'erogazione attraverso il canale della Legge n. 648/1996, previa valutazione dell'AIFA, di medicinali impiegati per una indicazione terapeutica differente da quella autorizzata, secondo i parametri di economicità ed appropriatezza¹⁵⁵.

Obiettivo informativo

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

Anno	Numero di persone con malattia rara che hanno usufruito del fondo AIFA	Spesa
2013	5	183.382
2014	4	239.895
2015	7	1.094.130
2016	20	7.410.210
2017	82	14.086.684

Fonte	Periodo di riferimento
AIFA	2013-2017

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	10

Commento

Come ricordato sopra la Legge 326/2003, Art. 48 (Fondo AIFA), ha disciplinato l'istituzione di un Fondo Nazionale per l'impiego di farmaci orfani per le malattie rare e di medicinali che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie. Il fondo nel 2013 ammontava a circa 34¹⁵⁶ milioni di euro, di 35,6 milioni di euro nel 2015¹⁵⁷ per tornare sui 32 milioni di euro nel 2016 e poi crescere a 35,5 milioni di euro nel 2017: la metà di queste risorse (17.830.575) 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 delle persone con malattia rara era stato finora decisamente residuale: un numero medio annuo di pazienti inferiore alla decina nel triennio 2013-2015 e una spesa contenuta rispetto all'ammontare del fondo disponibile. L'anno 2016 ha evidenziato una decisa crescita rispetto al passato: sia in termini assoluti (20 richieste accolte nel 2016 a fronte, però, di 75 richieste (26,7%) per 72 pazienti, considerato che 3 sono rinnovi) che, soprattutto, in termini di spesa (la media di 165.000 € nel biennio 2013-2014, salita nel 2015 a 1.094.130 € tocca il picco dei 7.410.210 € nel 2016, una cui parte è legata a richieste

¹⁵⁵ Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016

¹⁵⁶ AIFA - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, "L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto Nazionale Anno 2013", Roma, luglio 2014

¹⁵⁷ Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016



approvate nel 2015 ma autorizzate nel 2016). I dati relativi al 2017 confermano e amplificano questo trend di crescita: sono 82 le persone con malattia rara che hanno usufruito del fondo AIFA – a fronte di 126 richieste (65,1%¹⁵⁸) - per un importo complessivo di spesa superiore ai 14 milioni di euro (saturando quasi l'80% della quota del Fondo AIFA disponibile per l'acquisto di farmaci orfani per malattie rare e farmaci non ancora autorizzati). Agli 82 beneficiari sono “virtualmente” da aggiungere anche altri 6 casi con parere favorevole che non hanno poi beneficiato del fondo AIFA per avvenuta pubblicazione dei rispettivi provvedimenti relativi alla rimborsabilità e prezzo dei farmaci per le indicazioni terapeutiche proposte.

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	10 ¹⁵⁹
2016	328	13
2017	213	10

Obiettivo informativo

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

Anno	Numero di pazienti inseriti nei programmi di uso compassionevole	Numero di principi attivi considerati nei programmi di uso compassionevole
2013	81	1
2014	100	1
2015	100	1
2016	234	3
2017	9	3

Fonte	Periodo di riferimento
AIFA, Rapporto OSMED 2012-2016	2012-2017
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. È proprio in questa posizione di nicchia che si inserisce il così detto “uso compassionevole dei medicinali”, intendendo con questo termine, ai sensi dell'art. 83 comma 2 del Regolamento CE n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 Marzo 2004, attualmente vigente in ambito comunitario, “*la messa a disposizione, per motivi umanitari, di un medicinale ad un gruppo di pazienti affetti da una malattia cronica o gravemente invalidante o la cui malattia è considerata potenzialmente letale, e che non possono essere curati in modo soddisfacente con un medicinale autorizzato. Il medicinale in questione deve essere oggetto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'art. 6 del Regolamento o essere sottoposto a sperimentazione*”.

In Italia il D.M. 8/5/2003 “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica” rappresenta lo strumento normativo che stabilisce le procedure e le modalità di accesso a terapie farmacologiche sperimentali per il trattamento di patologie gravi, di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche. L'accesso al medicinale sperimentale prevede un'autorizzazione all'uso da parte del Comitato Etico nel cui ambito di competenza tale richiesta ha avuto origine, stante la preventiva dichiarata disponibilità dell'Azienda farmaceutica produttrice alla fornitura gratuita del medicinale. L'applicazione del decreto ha lo scopo di assicurare la possibilità di ac-

¹⁵⁸ Rispetto alle 38 richieste non accolte: 26 hanno ottenuto parere sfavorevole da AIFA, 10 sono rimaste in approfondimento e per 2 è stato concesso l'uso compassionevole.

¹⁵⁹ Uno di questi principi attivi ha quattro indicazioni terapeutiche diverse.

cesso a terapie farmacologiche innovative e ancora sperimentali, ai farmaci orfani per le malattie rare, in linea con gli scopi terapeutici e non sperimentali propri del D.M. 8/5/2003, per il trattamento di pazienti gravi, in pericolo di vita, oppure affetti da malattie rare laddove a giudizio del medico non esistano ulteriori valide opportunità terapeutiche.

Nel quadriennio 2014 - 2017 si assiste, infatti, ad una crescita del numero di pazienti inseriti e dei principi attivi considerati nei programmi di trattamento con farmaci orfani ai sensi del D.M. 8 maggio 2003, anche se va evidenziato come l'ultima annualità segnali una

flessione (213 pazienti inseriti e 10 principi attivi considerati nel 2017) di cui sarà interessante valutare l'evoluzione negli anni a venire.

Decisa inversione di tendenza, invece, nel corso dell'ultimo anno, per quanto riguarda i pazienti inseriti in programmi di cd. "uso compassionevole" con farmaci destinati alle malattie rare pur non avendo ricevuto la qualifica di farmaco orfano: mentre rimane stabile il numero di principi attivi interessati da questo utilizzo (n=3), si riduce a 9 il numero di pazienti interessati. Il ruolo dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare¹⁶⁰ è andato gradualmente affermandosi nel

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 2013	Quantità prodotte 2014	Quantità prodotte 2015	Quantità prodotte 2016	Quantità prodotte 2017
Ketoconazolo 200 mg / capsule	Sindrome di Cushing	Si	2008	55.400	40.000	sospeso 07/2015	/	/
Mexiletina cloridrato 200 mg / capsule	Malattie neuromuscolari per trattamento delle miotonie distrofiche e non distrofiche da alterazioni del canale del cloro o del sodio - Aritmie	Si	2010	478.000	700.000	949.400	934.950	1.000.000
Colestiramina 3 g buste	Sindrome di Crigler Najjar	Si	2010	3.600	10.000	3.100	3.021	5.000
D-Penicillamina 150 mg / capsule	Terapia Morbo di Wilson	No	2011	1.100.000	800.000	1.037.750	1.309.100	1.250.000
Niaprazina bustina polvere per soluzione orale 15 mg/5ml	P. Neurologiche Infantili - Disturbi del sonno	No	2014	-	5.100	1.720	5.031	6.700
Tiopronina 250 mg / compresse	Cistinuria	No	2014	-	165.000	484.000	691.500	700.000
Mexiletina 50 mg capsule	Miotonie - Aritmie	N.A.	5/2014	-	220.000	-	-	166.250
Tremaril	Distonie Focali	Si	2015	-	-	35.144	-	/
Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento					
Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare	2008-2017	Output	10					

¹⁶⁰ www.farmaceuticomilitare.it



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. Dal mese di gennaio 2017 è iniziata la distribuzione della cannabis terapeutica sulla base di un accordo tra il Ministero della Difesa e il Ministero della Salute del 18 settembre 2014.

Approfondimento



Lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze (SCFM), unità produttiva dell’Agenzia Industrie Difesa, vigilata dal Ministero della Difesa, garantisce, su richiesta dell’ISS e dell’AIFA, la produzione dei farmaci per la cura di patologie rare o poco frequenti, non prodotti della grossa industria farmaceutica per ragioni di non remunerabilità (es. Mixelitina - Colestiramina), e dei galenici la cui preparazione da parte delle singole farmacie ospedaliere o delle strutture ospedaliere o delle strutture di livello regionale è difficile o impossibile sia per la variabilità e la discontinuità delle risorse umane e tecnologiche disponibili, sia per la difficoltà a reperire in quantitativi modesti, il principio attivo sul mercato internazionale. L’intervento dello Stabilimento ha risolto anche situazioni di emergenza causate dalla improvvisa indisponibilità sul mercato di farmaci essenziali.”

(Punto 2.5.2 Piano Nazionale Malattie Rare)

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

Farmaci innovativi approvati nel corso degli ultimi tre anni¹⁶¹ che hanno un’indicazione terapeutica per le malattie rare.

FARMACO	Principio attivo	Classe	Data efficacia	Per malattie rare?
KALYDECO	IVACAFTOR	A	05/05/2015	Farmaco orfano
STRIMVELIS	Frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34+ contenente cellule CD34+ trasdotte con un vettore retrovirale contenente la sequenza di cDNA da cellule ematopoietiche staminali/progenitrici umane (CD34+) che codifica per l’adenosina deaminasi (ADA) umana.	H	16/08/2016	Farmaco orfano
IMBRUVICA	IBRUTINIB	H	05/01/2016	Farmaco orfano
EPCLUSA	Sofosbuvir/velpatasvir	A	27/04/2017	NO
SPINRAZA	Nusinersen	H	28/09/2017	Farmaco orfano
ZEPATIER	Elbasvir/grazoprevir	A	04/02/2017	NO
MAVIRET	Glecaprevir/pibrentasvir	A	28/09/2017	NO

¹⁶¹ Informazioni aggiornate al 21/12/2017

3.5 Servizi socio-sanitari, sociali e del lavoro

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

Il 19 maggio 2017 a Parigi sono stati presentati i risultati della prima indagine a livello europeo sull'impatto sociale delle malattie rare che ha rivelato come le malattie rare abbiano un grave impatto sulla vita quotidiana per oltre l'80% delle persone con malattia rara e le loro famiglie. Oltre 3.000 persone con malattia rara in tutta Europa hanno risposto all'indagine "Gestire la cura e la quotidianità: l'impegno della Comunità delle malattie rare per un giusto equilibrio", condotto tramite Rare Barometer Voices (<https://www.eurordis.org/voices>) nell'ambito del progetto INNOVCare (vd. box di approfondimento), finanziato dall'UE, incentrato sulla promozione dell'assistenza centrata sulla persona con malattia rara. I risultati dell'indagine mostrano che il carico di tempo assorbito dalla gestione quotidiana dell'assistenza e dal coordinamento dell'assistenza alla persona con malattia rara sia notevole. Il 42% dei rispondenti spende

più di 2 ore al giorno per la cura della malattia. Il 62% dei caregiver ha dichiarato di spendere più di 2 ore al giorno per attività correlate alla malattia mentre quasi un terzo spende più di 6 ore al giorno per la cura di un paziente (in confronto i dati OCSE mostrano che il 50% dei caregiver - per i pazienti con qualsiasi tipo di malattia o condizioni di dipendenza - fornisce meno di 1,4 ore di assistenza al giorno). Almeno il 64% dei caregiver sono donne. Il 38% degli intervistati dichiara di essere stato assente dal lavoro a causa di problemi di salute per oltre 30 giorni negli ultimi 12 mesi. Il 41% dei pazienti e caregiver hanno dichiarato di aver avuto bisogno di congedi speciali al lavoro, ma di non essere riusciti ad ottenerli.

Questi risultati confermano le difficoltà esistenti sul versante dell'assistenza sociale e socio-sanitaria, soprattutto a livello territoriale, che erano già state evidenziate negli anni precedenti sia a livello nazionale attraverso l'analisi realizzata da UNIAMO F.I.M.R. onlus nell'ambito del progetto "Diaspro Rosso" (2011/2012)¹⁶² cui è seguita, a livello regionale, l'iniziativa promossa nel 2012/2013 dalla Regione Lombardia "Malattie rare: rilevazione dei bisogni assistenziali e definizione di misure a sostegno", realizzata da Éupolis Lombardia- Istituto superiore per la ricerca, la statistica e la formazione con la collaborazione di Sinodè. L'indagine, oltre a confermare che la presenza di una malattia rara è da considerarsi come un potenziale fattore di rischio di esclusione sociale del nucleo familiare, ha ribadito come uno degli aspetti più problematici sia relativo proprio all'assistenza territoriale per la persona con malattia rara¹⁶³. Il lavoro successivamente promosso da UNIAMO F.I.M.R. Onlus attraverso il progetto "Carosello" (giugno 2014/maggio 2015) ha evidenziato come non ci siano, generalmente, specifici servizi socio-sanitari e sociali dedicati alle persone con malattia rara. In ragione dei bisogni assistenziali che esprimono, le persone con malattia rara vengono, infatti, indirizzate al più generale sistema dei servizi per le persone con disabilità, in maniera analoga a quanto avviene nella generalità dei Paesi Europei. Sul grado di fruizione di queste opportunità da parte delle persone con malattia rara non

¹⁶² UNIAMO F.I.M.R. onlus, "MonitoRare. Primo rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia", 2015

¹⁶³ 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



ci sono però assolutamente dati disponibili dai flussi informativi esistenti e questo limita la possibilità di fare considerazioni più approfondite.

Anche per tutti i motivi sopra ricordati il tema dell'integrazione delle malattie rare nelle politiche e nei servizi sociali e socio-sanitari è stato uno dei 3 focus espressamente individuati da UNIAMO F.I.M.R. Onlus come oggetto di approfondimento dei lavori della III Conferenza Europlan tenutasi a Roma l'8 e 9 febbraio 2018 nell'ambito della RD-ACTION, di cui si è detto in precedenza.

I traguardi raggiunti dal punto di vista normativo, come ad esempio, l'approvazione del Decreto Legislativo n. 151 del 14 settembre 2015 che ha di fatto riformato la Legge n. 68/1999 attraverso l'aggiornamento di norme ormai datate e l'adeguamento dei servizi di mediazione e di supporto all'inclusione lavorativa, non sempre sono stati tempestivamente seguiti dall'approvazione di tutti i relativi provvedimenti attuativi.

Analogamente, ha proceduto a rilento anche il percorso di attuazione della Legge 22 giugno 2016 n. 112 "Disposizioni in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare", la legge sul cd. "Dopo di noi" (anche se la dizione più

corretta, probabilmente, mettendo la persona con disabilità al centro sarebbe "il nostro domani"). Attraverso questo provvedimento, per la prima volta si è creato un fondo integrativo per garantire che le persone con disabilità grave non abbiano quale unica alternativa l'ospedalizzazione o l'istituzionalizzazione al venir meno del supporto genitoriale, ma possano continuare a risiedere, se lo vogliono, nella propria abitazione, anche attraverso un progetto di *co-housing*, o comunque attraverso soluzioni alloggiative condivise mirate e personalizzate. La legge, inoltre, non parla solo del "dopo", ma anche del "durante", prevedendo percorsi di accompagnamento all'uscita dal nucleo familiare di origine, con programmi di sviluppo delle autonomie così come per la eventuale de-istituzionalizzazione. Il principale decreto attuativo è stato firmato il 23 novembre 2016, entro i sei mesi previsti dalla legge per il completamento del suo iter ma è stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale solo il 23 febbraio 2017, tre mesi dopo. Con il decreto si è affermata una visione innovativa delle politiche per le persone con disabilità, in cui al centro degli interventi vi siano i reali bisogni che la persona esprime, rendendola partecipe di una progettazione personalizzata e integrata,

a seguito di una adeguata valutazione multidimensionale. Il progetto è calibrato sugli specifici sostegni di cui la persona necessita, secondo una logica di “budget di progetto” sulla base delle risorse disponibili, e tiene conto di principi fondamentali, quali il rispetto della libertà di scelta e della possibilità di autodeterminarsi della persona con disabilità. A due anni esatti dall’approvazione della legge i passi in avanti ci sono stati anche se ancora non chiaramente visibili, specie in alcuni territori dove gli indirizzi regionali di attuazione della Legge sono stati definitivamente approvati, dopo la preventiva validazione ministeriale, solo nella seconda metà del 2017 (vd. box di approfondimento). L’effettiva implementazione delle misure di cura e protezione previste dal Fondo per l’assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare istituito con una dotazione di 90 milioni di euro per l’anno 2016 e 38,3 milioni di euro per l’anno 2017 non sono ad oggi ancora effettivamente tangibili in tutti i territori. Per meglio conoscere la portata innovativa delle previsioni contenute nella Legge n. 112/2016 e, soprattutto, nel decreto attuativo che cambiano completamente rispetto al passato l’approccio sui percorsi di autonomia delle persone con disabilità, UNIAMO F.I.M.R. onlus ha promosso il progetto “SOCIAL RARE” (luglio 2017-luglio 2018) un percorso di informazione e formazione sulla nuova normativa, replicato in più sedi su tutto il territorio nazionale (vd. box di approfondimento). L’iniziativa, che si è avvalsa dell’importante collaborazione di ANFFAS, è stata anche l’occasione per approfondire tutte gli sgravi e le agevolazioni fiscali previste dall’articolo 6 della Legge n. 112/2016 per contribuire alla piena realizzazione di un “progetto di vita” adeguato a soddisfare le necessità e bisogni della persona con disabilità grave. In particolare, per confrontarsi sugli strumenti del trust, dei vincoli di destinazione e dei fondi speciali composti di beni sottoposti a vincolo di destinazione in favore della persona con disabilità, ci si è avvalsi anche della prezioso supporto del Consiglio Nazionale del Notariato che, in collaborazione con diverse associazioni dei consumatori, ha anche nel frattempo realizzato una guida informativa sul tema¹⁶⁴.

È importante, inoltre, sottolineare come la Legge n. 112/2016 preveda espressamente che le attività di programmazione degli interventi previsti dalla norma contemplino il coinvolgimento delle organizzazioni di rappresentanza delle persone con disabilità. Richiamando quanto già riportato nel par. 1.1 della Sezione C), a tal riguardo è doveroso ricordare anche in questo punto il complesso processo di riforma del Terzo Settore, di cui l’associazionismo rappresenta una componente fondamentale, che è stato avviato con l’approvazione, della Legge 6 giugno 2016 n. 106 “*Delega al Governo per la riforma del Terzo Settore, dell’impresa sociale e per la disciplina del servizio civile universale*”. A fine 2017 risultavano approvati, fra gli altri, i decreti attuativi della riforma relativi a Fondazione Italia Sociale, Codice del Terzo Settore, Impresa Sociale e Cinque per mille. Ancora in fieri, però, come riportato nel par. 1.1 della Sezione C) gran parte dei provvedimenti attuativi di questi decreti: circa l’80% deve essere ancora approvato. Questo aspetto rappresenta al momento un forte limite alla portata innovativa della riforma avviata nel 2016.

In fatto di tempi lunghi di attuazione va ricordato come anche il “Secondo programma di azione biennale per la promozione dei diritti e l’integrazione delle persone con disabilità” sia stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale solo a fine 2017 (n. 289 del 12 dicembre 2017), praticamente un anno e mezzo dopo l’elaborazione della prima bozza da parte dell’Osservatorio Nazionale sulla condizione delle persone con disabilità che lo approvò poi in data definitiva il 18 ottobre 2016, dopo lo svolgimento della V Conferenza nazionale sulle politiche per la disabilità, svoltasi a Firenze il 16 e 17 settembre 2016. La novità più rilevante contenuta nel programma è la revisione strutturale dell’attuale sistema di certificazione della condizione di *disabilità*, descritto come “*obsoleto, complesso, generatore di possibili diseguaglianze, in ogni caso lontano dallo spirito e dalla lettera della Convenzione ONU*”¹⁶⁵.

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 ac-

¹⁶⁴ Consiglio Nazionale del Notariato, Le guide per il cittadino, XIV “*Dopo di noi, amministratore di sostegno, gli strumenti per sostenere le fragilità sociali*”. La guida può essere scaricata gratuitamente dal sito del notariato (www.notariato.it)

¹⁶⁵ Il riferimento è ovviamente alla Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità (2006)



cedere 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 progettati di inserimento lavorativo. Come descritto nel par. 1.2 della Sezione C), anche il "Servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento sulle malattie rare" promosso da UNIAMO F.I.M.R. Onlus ha visto il tema dei cd. "diritti esigibili" come una delle principali richieste informative (in un caso su due).

Il lavoro realizzato nell'ambito del progetto "Carosello" ha altresì ribadito la necessità di lavorare per affrontare il problema dell'adeguata valutazione della complessità delle malattie rare in sede di commissione di invalidità. Il numero e l'eterogeneità delle patologie rare richiedono chiaramente di approcciare il problema in maniera sistemica, non solo prevedendo una Comunicazione Tecnico Scientifica sulle malattie rare, sull'esempio di quanto avvenuto 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. Importanti, al riguardo, sono le "Linee guida sulla previsione di rivedibilità in caso di malattie rare" elaborate a cura della Commissione Medica Superiore dell'INPS ad inizio 2018, facendo seguito alla precedente comunicazione del 23/2/2017. Preso atto dell'eterogeneità della gravità clinica delle malattie rare con conseguente variabilità del relativo giudizio medico legale che non consente di generalizzare linee guida valutative, l'INPS ha ritenuto necessario ribadire alcune indicazioni operative in tema di rivedibilità, sottolineando in particolare di evitare di prevedere revisioni nel caso di malattie rare, certifi-



cate dal SSN/SSR, con quadro clinico stabilizzato. Un altro segnale importante, che si aggiunge alla Legge n. 114/2014 art. 25, comma 6 bis, grazie alla quale, a differenza di quanto accadeva in precedenza prima, infatti, non sono più revocati, alla scadenza del certificato, i benefici, le prestazioni e le agevolazioni di qualsiasi natura a vantaggio dell'invalido. Con la nuova disposizione la persona con invalidità mantiene tutte le agevolazioni fino a quando non si conclude la visita di revisione. La stessa Legge n. 114/2014 ha introdotto un'altra importante novità a favore della persona con invalidità, stabilendo che il minorente titolare dell'indennità di accompagnamento non è più tenuto a presentare la domanda all'INPS al compimento della maggiore età. Grazie a questa riforma sono attribuite al compimento della maggiore età le prestazioni economiche erogabili agli invalidi maggiorenni, senza ulteriori accertamenti sanitari e senza bisogno di presentare una nuova domanda. Da ricordare, infine, che la legge di bilancio 2018 (Legge 27 dicembre 2017, n. 205), ha istituito il nuovo Fondo per il sostegno dei *caregiver* familiari con una dotazione iniziale prevista di 20 milioni di euro per ciascuno degli anni 2018, 2019 e 2020. Il sostegno è teoricamente destinato alla persona che assiste e si prende cura del coniuge, di una delle parti dell'unione civile tra persone dello stesso sesso o del convivente

di fatto, di un familiare o di un affine entro il secondo grado, o di familiare fino al terzo grado che non sia autosufficiente, sia ritenuto invalido o sia titolare di indennità di accompagnamento. L'INPS, con la circolare n. 33 del 23 febbraio 2018 ha individuato al punto 3, le modalità per accedere al c.d. Fondo *Caregiver* stabilendo punti, modalità, requisiti e documentazioni da produrre. Purtroppo i fondi previsti per il 2018, allo stato, non vi sono: ad oggi, la creazione vera e propria del "Fondo per il sostegno del ruolo di cura e di assistenza del *caregiver* familiare" non risulta quindi ancora avvenuta, poiché non è stato adottato il Decreto del MEF mediante il quale apportare le occorrenti variazioni di bilancio atte a reperire le risorse per finanziare il c.d. Fondo *Caregiver*. Un altro aspetto critico (senza aggiungere valutazioni sull'inadeguatezza della dotazione finanziaria prevista e sull'assenza di una cornice normativa di riferimento che la legge di bilancio 2018 ha cercato in qualche modo di tamponare).

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"

ficazione delle procedure e degli adempimenti a carico di cittadini e imprese e altre disposizioni in materia di rapporto di lavoro e pari opportunità, in attuazione della legge 10 dicembre 2014, n. 183"

- Legge 6 giugno 2016, n. 106 "Delega al Governo per la riforma del Terzo Settore, dell'impresa sociale e per la disciplina del servizio civile universale"
- Legge n.112 del 22 giugno 2016 "Disposizioni in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare"
- Decreto del Ministero del Lavoro del 23 novembre 2016 "Requisiti per l'accesso alle misure di assistenza, cura e protezione a carico del Fondo per l'assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare, nonché ripartizione alle Regioni delle risorse per l'anno 2016"
- Decreto Legislativo 3 luglio 2017, n. 117/2017 "Codice del Terzo settore, a norma dell'articolo 1, comma 2, lettera b), della legge 6 giugno 2016, n. 106".
- Legge 27 dicembre 2017, n. 205 (Legge di Bilancio 2018)
- INPS Commissione Medica Superiore "Linee guida sulla previsione di rivedibilità in caso di malattie rare" (2018)



Approfondimento



Indirizzi di programmazione regionale per l'utilizzo delle risorse del Fondo per l'assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare di cui alla Legge n. 112/2016, per data di valutazione del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali e atto di adozione della Giunta regionale

Regioni	Indirizzi di programmazione regionale		
	Annualità 2016		Annualità 2017
	Data valutazione MLPS	Atto di adozione regionale	Data valutazione MLPS
Abruzzo	20.6.2017	DGR n. 375 del 7.7.2017	5.9.2017
Basilicata	22.5.2017	DGR n. 658 del 30.6.2017	28.7.2017
Calabria	16.5.2017	DGR n. 296 del 30.6.2017	5.9.2017
Campania	16.5.2017	DGR n. 345 del 14.6.2017	28.9.2017
Emilia Romagna	23.3.2017	DGR n. 733 del 31.5.2017	28.7.2017
Friuli Venezia Giulia	22.6.2017	DGR n. 1331 del 17.7.2017	5.9.2017
Lazio	24.3.2017	DGR n. 454 del 25.7.2017	5.9.2017
Liguria	16.3.2017	DGR n. 58 del 20.6.2017	28.7.2017
Lombardia	24.3.2017	DGR n. X/6674 del 7.6.2017	28.7.2017
Marche	16.3.2017	DGR n. 833 del 17.7.2017	5.9.2017
Molise	19.4.2017	DGR n. 215 del 16.6.2017	28.7.2017
Piemonte	16.3.2017	DGR n. 4949 del 2.5.2017	28.7.2017
Puglia	22.5.2017	DGR n. 1584 del 3.10.2017	6.9.2017
Sardegna	1.6.2017	Non disponibile	8.9.2017
Sicilia	24.3.2017	DGR n. 243 del 23.6.2017	28.7.2017
Toscana	16.5.2017	DGR n. 753 del 10.7.2017	28.7.2017
Umbria	16.5.2017	DGR n. 891 del 28.7.2017	5.9.2017
Valle d'Aosta	18.9.2017	Non disponibile	18.9.2017
Veneto	16.5.2017	Decreto del direttore della Dir. servizi sociali n. 66 del 15.6.2017	18.9.2017

(fonte: Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, Prima relazione sullo stato di attuazione della Legge 22 giugno 2016, n. 112 "Disposizioni in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare", anno 2016-2017)



Attraverso l’iniziativa “SOCIAL RARE”, co-finanziata dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, Legge 383/2000, UNIAMO F.I.M.R. Onlus ha promosso un percorso di formazione, con tappe a Bologna, Bari, Roma, Palermo e Torino, rivolto ai referenti associativi delle persone con malattia rara e aperto a tutte le persone con malattia rara e loro familiari associati, che, muovendo da una migliorata conoscenza del sistema di tutele assistenziali oggi esistenti per

le persone con malattia rara in ambito sociale, ha aiutato ad esplorare i contenuti delle nuove prospettive offerte dall’approvazione avvenuta in data 22 giugno 2016 della Legge n. 112 “Disposizioni in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare” con particolare riferimento alle nuove forme dell’abitare sociale e al tema dei trust, dei vincoli di destinazione e dei fondi speciali. Anche grazie a questa iniziativa UNIAMO FIMR Onlus ha proseguito nella sua opera di empowerment dei referenti del mondo associativo delle persone con malattia rara con l’obiettivo di garantirne una piena partecipazione ai processi di programmazione (sociale, socio-sanitaria e sanitaria) con la finalità ultima di consentire una presa in carico a 360° della persona con malattia rara e garantirne l’effettiva inclusione sociale. L’iniziativa è, infatti, in piena linea anche con le previsioni del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 che in merito alla Associazioni al par. 3.5 parla esplicitamente di “incentivare la costruzione di un rapporto collaborativo finalizzato ad una partecipazione dei pazienti ai processi decisionali, incoraggiando la loro informazione e formazione” e potrà sicuramente aiutare a portare anche la dimensione sociale all’interno del nuovo Piano Nazionale Malattie Rare. L’azione proposta è stata anche attuativa del “Programma di azione biennale per la promozione dei diritti e l’integrazione delle persone con disabilità” con riferimento alle linee di intervento 1 “Revisione del sistema di accesso, riconoscimento/certificazione della condizione di disabilità e modello di intervento del sistema socio-sanitario” e, soprattutto, per la parte relativa all’abitare sociale, 3 “Politiche, servizi e modelli organizzativi per la vita indipendente e l’inclusione nella società” che auspica il generale processo di deistituzionalizzazione da un lato e lo sviluppo di progetti di “abitare in autonomia” che coinvolgono piccoli gruppi di persone dall’altro, indicazione peraltro ripresa anche nel “Secondo Programma di azione biennale”. L’iniziativa, avviata a luglio 2017 e il cui seminario finale si è tenuto a Roma il 4 luglio u.s., ha coinvolto attivamente oltre 200 persone e si completerà con l’elaborazione di un vademecum che conterrà non solo un aggiornamento sullo stato di attuazione della norma ma anche riflessioni, punti di attenzione e prospettive di sviluppo su possibili correttivi e integrazioni.

Il progetto INNOVCare

INNOVCARE (Innovative Patient-Centred Approach for Social Care Provision to Complex Conditions) è un progetto europeo di 3 anni - ottobre 2015 - ottobre 2018 rivolto alle sfide sociali affrontate dalle persone che vivono con condizioni complesse rare (<https://innovcare.eu/>). INNOVCare mira a colmare il divario nel coordinamento tra servizi medici, sociali e di supporto negli Stati membri dell’Unione Europea ed è il primo progetto nel settore delle malattie rare co-finanziato dal programma EaSI (Occupazione e innovazione sociale) della Commissione europea. Il pro-

getto riunisce autorità competenti, organizzazioni di pazienti, servizi sociali e accademici tra cui il Ministero spagnolo della sanità e dei servizi sociali, EURORDIS, il Resource Centre NoRo per le malattie rare e la contea di Salaj (Romania, sito pilota di sperimentazione del modello assistenziale predisposto), nonché esperti in innovazione sociale e economia sanitaria, il Centro per l’innovazione sociale-ZSI (Austria) e il Karolinska Institute (Svezia). All’Advisory Board partecipa la dott.ssa Manea del Coordinamento Malattie Rare della Regione Veneto.

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

Romano Astolfo e Paola Bragagnolo

I. Il livello nazionale

Il Piano Nazionale Malattie Rare 2013 – 2016, dopo un lungo periodo di gestazione avviato con la distribuzione di una prima bozza nel dicembre 2012, è stato adottato con l'approvazione in sede di Conferenza Stato – Regioni del 16 ottobre 2014 e rappresenta a tutt'oggi il quadro unitario di riferimento per la programmazione nel settore delle malattie rare. Sono 16 le Regioni/Province Autonome che hanno successivamente provveduto a recepirlo formalmente attraverso una deliberazione della Giunta Regionale o con Decreto del Presidente della Regione in qualità di commissario ad acta per l'attuazione del piano di rientro dei disavanzi del settore sanitario (es. Calabria e Molise). Non sono intervenute variazioni rispetto all'anno precedente.

Come noto, l'obiettivo principale del PNMR "è lo sviluppo di una strategia integrata, globale e di medio periodo per l'Italia sulle MR, centrata sui bisogni assistenziali della persona e della sua famiglia e definita con il coinvolgimento di tutti i portatori di interesse, tenuto conto delle esperienze già maturate e nel quadro delle indicazioni europee". Prima di passare a considerare puntualmente lo stato di implementazione delle singole azioni previste dal Piano Nazionale 2013-2016, può essere utile provare a verificare lo stato di avanzamento complessivo del PNMR a livello nazionale, tramite i criteri di monitoraggio che sono stati previsti dal piano stesso per le diverse aree di intervento (vd. Figura 2).

Regione	Recepimento	Data recepimento
Abruzzo	SI	03-05-2017
Basilicata	SI	30-11-2016
Calabria	SI	13-07-2016
Campania	SI	18-05-2016
Emilia-Romagna	SI	23-05-2016
Friuli Venezia Giulia	NO	
Lazio	SI	06-08-2015
Liguria	SI	08-05-2015
Lombardia	SI	23-12-2014
Marche	SI	01-08-2016
Molise	SI	30-12-2015
P.A. Trento	NO	
P.A. Bolzano	SI	06-10-2015 ¹⁶⁶
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

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

¹⁶⁶ Successivamente integrata con la D.G.P. n. 1059 del 03-10-2017



Figura 2. Gli indicatori di monitoraggio previsti dal PNMR 2013-2016: confronto 2015-2017

Area di intervento del PNMR	Criterio/Indicatore di monitoraggio	Valore dell'indicatore al 31.12.2015	Valore dell'indicatore al 31.12.2016	Valore dell'indicatore al 31.12.2017
3.1 Rete	Il funzionamento della rete in relazione a copertura e capacità di attrazione dei Presidi per la diagnosi di malattie o gruppi di malattie	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni ¹⁶⁷	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni
3.1 Rete	La disponibilità di collegamenti funzionali delle strutture/presidi tra loro e con le altre strutture e servizi coinvolti nella la presa in carico dei pazienti	Informazione non disponibile a livello nazionale	Informazione non disponibile a livello nazionale	Informazione non disponibile a livello nazionale
3.2 Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio: Registro Nazionale Malattie Rare, Registri regionali, interregionali e flusso informativo	Copertura delle rilevazioni regionali e interregionali e della completezza e qualità dei dati inviati al RNMR	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni
3.3 Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio: Registro Nazionale Malattie Rare, Registri regionali, interregionali e flusso informativo	Completezza, qualità e affidabilità dell'elaborazione dei dati del RNMR in relazione al panel di indicatori concordato con le Regioni e le P.P.A.A e il Ministero della Salute	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni
3.3 Nomenclatura e codifica	Sperimentazione dell'utilizzo dell'Orpha code in alcuni flussi informativi sanitari correnti e in alcune aeree regionali o di Provincia autonoma	Orpha code utilizzato in 6 Regioni/Province Autonome	Orpha code utilizzato in 7 Regioni/Province Autonome	Orpha code utilizzato in 8 Regioni/Province Autonome
3.4 Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale	Aggiornamento dell'elenco MR allegato al. dm n. 279/2001	Schema di DPCM approvato dalla Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome (7 luglio 2016). In attesa approvazione MEF	DPCM approvato in data 12 gennaio 2017	DPCM approvato in data 12 gennaio 2017 + adeguamento Reti Regionali MR e Registri Regionali MR
3.4 Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale	Aggiornamento dei LEA con particolare riguardo ai bisogni assistenziali dei malati rari	Schema di DPCM approvato dalla Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome (7 luglio 2016). In attesa approvazione MEF	DPCM approvato in data 12 gennaio 2017	DPCM approvato in data 12 gennaio 2017
3.5 Associazioni/ Empowerment	Partecipazione formale dei rappresentanti delle associazioni dei malati in attività di programmazione nazionale e regionale in materia di MR	Non prevista a livello nazionale. Rappresentanti associativi delle persone con malattia rara presenti in 14 organismi di partecipazione a livello regionale	Non prevista a livello nazionale. Rappresentanti associativi delle persone con malattia rara presenti in 15 organismi di partecipazione a livello regionale	Non prevista a livello nazionale. Rappresentanti associativi delle persone con malattia rara presenti in 17 organismi di partecipazione a livello regionale

¹⁶⁷ Alcune regioni da anni procedono ad una valutazione periodica dei presidi della rete regionale delle malattie rare utilizzando dati oggettivi di attività come quelli forniti dal RRMR e anche da altri flussi informativi sanitari. Il processo di individuazione dei centri da candidare per le ERNs ha stimolato ad un processo simile anche in altre regioni

Area di intervento del PNMR	Criterio/Indicatore di monitoraggio	Valore dell'indicatore al 31.12.2015	Valore dell'indicatore al 31.12.2016	Valore dell'indicatore al 31.12.2017
3.6. Ricerca	Numero di nuovi progetti di ricerca sulle malattie rare finanziati da Ministero e Regioni, AIFA, ISS, Agenas	167 sperimentazioni cliniche sulle malattie rare (24,8% del totale) (dato AIFA)	164 sperimentazioni cliniche sulle malattie rare (24,8% del totale) (dato AIFA)	144 sperimentazioni cliniche sulle malattie rare (25,5% del totale) (dato AIFA)
3.6. Ricerca	Adozione di modalità di collaborazione con ANVUR per le informazioni relative allo specifico ambito delle MR	Informazione non disponibile	Informazione non disponibile	Informazione non disponibile
3.7. Formazione	Numero dei corsi ECM, inclusi i corsi accreditati a livello europeo, dedicati alle malattie rare (da attività ECM)	40 (parole chiave: malattia/e rara/e)	42 (parole chiave: malattia/e rara/e)	37 (parole chiave: malattia/e rara/e)
3.8. Informazione	Numero di help line istituzionali esistenti in ambito nazionale	1 nazionale (TVMR) 15 dei Centri di Coordinamento regionali MR	1 nazionale (TVMR) 15 dei Centri di Coordinamento regionali MR	1 nazionale (TVMR) 15 dei Centri di Coordinamento regionali MR
3.9. Prevenzione	Aumento delle diagnosi alla nascita di malattie per le quali sia disponibile il trattamento, da selezionare in base al codice ICD9-CM univoco e rilevabile dai flussi SDO	Informazione non disponibile	Informazione non disponibile	Informazione non disponibile
3.10. Farmaci	Numero dei farmaci orfani autorizzati in ambito europeo disponibili nel territorio nazionale	66 (su 87)	71 (su 91)	92 (su 99)
3.10. Farmaci	Numero dei farmaci introdotti nell'elenco allegato alla Legge n. 648/1996	27	27	28
3.11. Sostenibilità economica	Non previsto	-	-	-

Fermo restando il problema, già evidenziato nelle precedenti edizioni di *MonitoRare*, della mancata sistematica definizione dei risultati attesi dal PNMR, da un lato, e della mancata traduzione operativa di alcuni dei criteri di monitoraggio previsti in indicatori, si osserva una sostanziale stabilità rispetto all'analoga fotografia realizzata nel 2017, anno che è stato caratterizzato da alcuni significativi passi in avanti legati principalmente ai contenuti del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 18 marzo 2017, che, fra le altre cose, ha innovato i nomenclatori dell'assistenza protesica (art. 17), disposto l'inserimento nei LEA dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie (art. 38 comma 2) e previsto l'aggiornamento dell'elenco delle malattie rare (art. 52 e allegato 7). In particolare, il

comma 4) dell'art. 64 del DPCM 12 gennaio 2017 dispone che le Regioni entro 180 giorni dall'entrata in vigore del decreto provvedano a ridefinire le reti regionali per le malattie rare con l'individuazione dei relativi presidi e i registri regionali delle malattie rare adeguandoli al nuovo elenco delle malattie rare di cui all'Allegato 7 del DPCM. Questo è stato uno dei fronti di principale attività di Regioni/PPAA nel corso dell'ultimo anno: la Figura 3 riporta, per ciascuna, la data di adeguamento alle previsioni dell'art. 64 del DPCM sui nuovi LEA. La necessità di adeguamento è stata colta da qualche territorio, che non lo aveva già effettuato in precedenza, anche opportunità di ripensamento e momento di ri-organizzazione della rete regionale malattie rare come avvenuto ad esempio nel caso della Regione Puglia che, con la D.G.R. 253 del 28/02/2017 ha riorganizzato la rete dei Centri di competenza riprendendo la visione europea del Presidio di Rete Nazionale (PRN). Il Presidio di Rete Nazionale è



l'ospedale che ha ricevuto dal Ministero della Salute l'endorsement all'ingresso nelle reti ERN ed è composto da Unità Operative collegate funzionalmente al fine di assicurare una presa in carico interdisciplinare. Gli ospedali minori, con competenza per le malattie rare, sono diventati nodi della rete regionale pugliese (ReRP), collegati funzionalmente alla rete dei Presidi di Rete Nazionale.

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

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

Un altro fronte di attività dell'ultimo anno è stato rappresentato dal processo di attuazione dei provvedimenti - Legge n. 167 del 19 agosto 2016 "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie" e Decreto del Ministero della Salute

del 13 ottobre 2016 "Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie" - relativi allo screening neo-natale esteso delle malattie metaboliche ereditarie.

Come detto, rispetto alle altre aree di intervento il quadro rimane sostanzialmente stabile rispetto all'anno scorso: indicazioni positive si possono trarre sia rispetto al tema dell'accessibilità al farmaco e per l'area dell'informazione relativamente all'esistenza di help-line istituzionali di riferimento per le malattie rare in ambito nazionale, dove è presente il CNMR -ISS con il Telefono Verde Malattie Rare a cui si affiancano le numerose help-line promosse attraverso i Centri di Coordinamento Regionale delle Malattie Rare in ottemperanza a quanto previsto dell'Accordo Conferenza Stato Regioni del 10 maggio 2007.

Non mancano ovviamente anche alcuni aspetti negativi, in particolare, la mancata istituzione del Comitato Nazionale con il coinvolgimento di tutti gli stakeholder di settore. Anche l'area di intervento relativa al "Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio" e quella collegata relativa alla "Nomenclatura e codifica" delle malattie rare nei flussi e sistemi informativi presentano luci ed ombre: se da un lato, infatti, l'Orpha code è implementato e ormai correntemente utilizzato da diversi Registri Regionali delle Malattie Rare (n=8), dall'altro lato in alcuni territori non sono ancora note le informazioni sulla copertura delle rilevazioni regionali né sulla completezza, qualità e affidabilità dell'elaborazione dei dati del RNMR in relazione al panel di indicatori concordato con le Regioni e le P.P.A.A e il Ministero della Salute.

Si tratta di un quadro chiaramente parziale, non solo per i limiti sopra esplicitati (mancata sistematica traduzione degli obiettivi del PNMR in risultati attesi, da un lato, e mancata operazionalizzazione di alcuni dei criteri di monitoraggio previsti in indicatori), ma anche perché i criteri di monitoraggio non coprono l'intero insieme degli interventi di interesse per le persone con malattia rara: basti qui citare il tema dell'accessibilità dei farmaci (solo parzialmente toccato dal PNMR che fra gli obiettivi si pone "la riduzione dei tempi d'attesa per la disponibilità e l'effettivo utilizzo dei farmaci destinati alla cura delle patologie rare" ma senza definire indicatori che ne misurino il grado di raggiungimento) e gli aspetti sociali e socio-assistenziali (che non sono

stati contemplati nel PNMR 2013-2016). Si tratta solo di alcuni semplici esempi sui possibili margini di miglioramento dell'impianto di monitoraggio e valutazione del PNMR al quale ci auguriamo che anche i contenuti di MonitoRare possano dare un ulteriore utile contributo per una più completa, chiara ed univoca definizione dei criteri utilizzati per il monitoraggio e la valutazione del Piano e una puntuale definizione degli indicatori (che tenga in considerazione anche alcuni degli indicatori chiave di EUCERD) rispetto ai quali è, inoltre, fondamentale garantire l'accessibilità delle informazioni necessarie al loro calcolo.

2. Il livello regionale

Rispetto alle singole azioni previste per ciascuna delle aree di intervento del PNMR 2013-2016, grazie alla preziosa, puntuale e tempestiva collaborazione dei Centri di coordinamento regionale per le malattie rare¹⁶⁸, si è operato un approfondimento per verificarne lo stato di implementazione. Prima di addentrarci nella lettura dei risultati è doveroso ricordare che il PNMR 2013-2016 è uno strumento di programmazione "senza portafoglio"¹⁶⁹: il compito che attendeva le istituzioni coinvolte nell'attuazione del PNMR era quindi improbo in partenza. Difficile ipotizzare, infatti, di riuscire ad attivare processi di trasformazione della portata di quelli contenuti nel PNMR in una logica iso-risorse. Tale obiettivo è chiaramente ancora più arduo per le Regioni in Piano di rientro, in quanto i risparmi eventualmente conseguiti sul fronte della spesa sanitaria non possono essere allocati a sostegno degli interventi extra LEA.

Le pagine che seguono, illustrano le azioni realizzate nelle diverse Regioni dalla data di adozione del PNMR 2013-2016 in sede di Conferenza Stato - Regioni (16.10.2014) al 31.12.2017¹⁷⁰. Le azioni sono presen-

tate distintamente secondo le aree di obiettivo del PNMR¹⁷¹. Lo stato di attuazione delle azioni è stato distinto secondo i seguenti quattro progressivi livelli:

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

Per facilitare il confronto con la situazione "fotografata" nella precedente edizione di MonitoRare (aggiornata al 31.12.2016), le modifiche eventualmente intervenute a livello regionale sono evidenziate con un asterisco nel caso vi sia stato un avanzamento di livello¹⁷². Una prima, semplice, ispezione grafica delle tabelle ritorna un quadro di sostanziale stabilità delle situazioni regionali dentro al quale si innestano diversi avanzamenti nello stato di attuazione delle singole azioni previste dal PNMR, ancorchè vada altresì evidenziato che la data considerata – 31.12.2016 – avrebbe dovuto rappresentare anche il termine temporale di riferimento per la chiusura del PNMR, entro il quale avrebbero, quindi, dovuto concretizzarsi tutte le previsioni del Piano.

Per quanto attiene l'area di intervento relativa alla "Rete" (3.1)¹⁷³, si possono notare dei progressivi avanzamenti nello stato di attuazione delle singole

¹⁶⁸ 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 alla quale hanno risposto tutte le Regioni ad eccezione di Calabria, e Marche (per queste regioni vengono presentati i dati inseriti nella precedente edizione di MonitoRare).

¹⁶⁹ Come recita, infatti, il par. 3.11 "Sostenibilità economica" del PNMR 2013-2016: "il presente Piano non è supportato dallo stanziamento di specifiche risorse, sia in considerazione delle modalità ordinarie del finanziamento del SSN, sia a causa della difficile e ancora attuale contingenza economica".

¹⁷⁰ Si ricorda che molti/e degli obiettivi/delle azioni del PNMR sono in parte già stati/e puntualmente descritti/e nei paragrafi precedenti del Rapporto ai quali si rimanda per una trattazione più esaustiva.

¹⁷¹ L'area di intervento relativa alla ricerca (Par. 3.6 del PNMR 2013-2016) non è stata oggetto di analisi.

¹⁷² Non è possibile operare tale confronto per la Regione Liguria e per la Provincia Autonoma di Bolzano in quanto, in ragione dei tempi molto stretti, non hanno potuto collaborare alla precedente rilevazione

¹⁷³ La numerazione fa riferimento al relativo paragrafo degli obiettivi del PNMR 2013-2016.



azioni previste dal PNMR: in particolare si rileva una maggiore attenzione allo sviluppo di programmi assistenziali in grado di garantire la transizione dall'età pediatrica all'età adulta (ancorchè si tratti a volte di prassi non ancora formalizzate come esplicitato dalla Liguria). Tale transizione può essere chiaramente facilitata dalla condivisione del sistema informativo basato su una posizione unica del paziente. Il versante più critico nell'implementazione delle azioni previste per quest'area di intervento si conferma essere quello relativo all'adozione di nuovi strumenti amministrativi per riconoscere e garantire l'adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza da parte dei presidi/centri di riferimento, peraltro già oggetto dell'Accordo n. 4 Conferenza Stato Regioni del 22 gennaio 2015. La Regione Veneto ha individuato, tramite la D.G.R. 1694/2018, l'adozione di nuovi strumenti am-

ministrativi come azione prioritaria per lo sviluppo della rete delle malattie rare.

Rispetto all'area di intervento "**Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio: Registro Nazionale Malattie Rare, Registri regionali, interregionali e flusso informativo**" (3.2), non vi sono particolari cambiamenti rispetto al quadro del 2016 nelle situazioni delle singole regioni. Come già argomentato sopra, non vi sono ancora informazioni ufficiali disponibili in maniera sistematica, ma, dai dati desumibili dai rapporti pubblicati dal CNMR dell'ISS e dai dati forniti dai Centri di coordinamento regionale si può osservare come i registri regionali o interregionali delle MR ed il RNMR conseguentemente stiano migliorando la copertura della raccolta dei dati epidemiologici¹⁷⁴. Per quanto riguarda l'area di intervento relativa alla

¹⁷⁴ I dati del RNMR del CNMR-ISS, ad esempio, indicano un aumento dei casi censiti dai 112.749 al 30.06.2012 ai 190.622 al 31.12.2014



“**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 diffuso, 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). Si ricorda che la Regione del Veneto, attraverso il Coordinamento malattie rare, partecipa all’azione europea sulle malattie rare (RD-ACTION), in particolare nel work-package 5, finalizzato a promuovere e testare le modalità possibili di utilizzo dei codici ORPHA nei sistemi informativi sanitari.

Per quanto riguarda l’area di intervento relativa al “**Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale**” (3.4), si registra un progressivo avanzamento delle azioni previste a livello territoriale, anche se, il numero complessivo di PDTA approvati dalle Regioni/PPAA è sostanzialmente stabile (vd. Sezione C) par. 3.4), e con le evidenti diversità dei modelli di riferimento (in termini di contenuti e di logica per singola patologia vs. gruppi di patologie). Da segnalare, fra le altre cose, la realizzazione del nuovo hospice pediatrico con sede all’interno dell’Istituto G. Gaslini di Genova, un tassello fondamentale per l’erogazione di adeguate cure palliative pediatriche. Da segnalare positivamente

anche la maggiore attenzione verso gli interventi di sostegno alla famiglia e/o al caregiver che si prendono cura di persone con malattia rara ad elevata intensità assistenziale (come nel caso del supporto al Dynamo Camp da parte della Regione Toscana), ancorchè generalmente in programmi di intervento rivolti più genericamente alle persone con disabilità e/o non auto-sufficienti (da ultimo i provvedimenti attuativi della L. n. 112/2016 che si auspica possano anche aiutare a colmare l’assenza di programmi di sollievo presso strutture di degenza competenti non ospedaliere per le persone con malattia rara). Fra gli aspetti che permangono ancora più critici, con peraltro un accentuato gradiente nord-sud, si segnalano la mancata regolamentazione della somministrazione di terapie farmacologiche e non in ambito scolastico. Al riguardo si segnala che il 31 luglio 2017 è stato stipulato un protocollo di intesa fra Regione Lombardia e l’Ufficio Scolastico Regionale per la somministrazione di farmaci nelle scuole di tutti gli ordini e gradi.

Per quanto attiene all’area di intervento “**Associazioni/Empowerment**” (3.5), come già visto nella Sezione C) par. 1.1 sono ormai 17 le Regioni 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 determine 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 18 Regioni (3 in più rispetto all’anno 2016) nei contenuti della formazione ECM regionale, spesso attraverso l’organizzazione di corsi da parte direttamente del Centro di Coordinamento Regionale, mentre in



altre tre (Liguria, Sicilia e Veneto) ne è stata formalizzata l'approvazione. La distribuzione è sostanzialmente analoga per quanto riguarda l'inserimento del tema delle malattie rare nei piani formativi delle Aziende sanitarie di ciascuna regione: 14 Regioni vi hanno già provveduto¹⁷⁵. L'aspetto più critico su questo fronte rimane l'ancora scarsa diffusione di sistemi di valutazione dell'efficacia della formazione continua nel modificare le prassi assistenziali dei professionisti. Per quanto riguarda, invece, la formazione rivolta a pazienti, familiari e *caregiver*, rimane confermato l'impegno di oltre la metà delle reti di assistenza regionali o interregionali nella programmazione di azioni tendenti a fornire ai singoli pazienti e loro familiari conoscenze e competenze nella gestione della loro condizione e la formazione delle persone impegnate nell'assistenza al paziente con malattia rara.

Nell'area di intervento relativa alla **"Informazione"** (3.8), di cui si è già parlato nella Sezione C) par. 1.2, sono 17 le Regioni che dichiarano l'esistenza di una help line istituzionale propriamente detta a livello regionale sulle malattie rare o comunque di un numero telefonico di riferimento a livello regionale.

Rispetto all'area di intervento relativa alla **"Prevenzione"** (3.9), molte cose sono già state dette sopra nella Sezione C) par. 3.2. Ci limitiamo in questa sede ad evidenziare come, fatta eccezione per alcune situazioni puntuali, la stragrande maggioranza delle Regioni avesse già messo in pratica nel 2016 le azioni previste dal PNMR sia per la prevenzione primaria, che per la prevenzione secondaria che per la diagnosi pre-natale (nel 2017 miglioramento per Abruzzo e Veneto). Si segnala la D.G.R. 04/12/2017 n°X/7466 *"Requisiti minimi autorizzativi delle attività di laboratorio di genetica medica"* della Regione Lombardia con il quale vengono approvati i requisiti minimi autorizzativi per le attività di Genetica Molecolare e di Citogenetica.

Per l'area di intervento relativa ai **"Farmaci"** (3.10) gli obiettivi del PNMR sono *"la riduzione dei tempi d'attesa per la disponibilità e l'effettivo utilizzo dei farmaci destinati alla cura delle patologie rare"*. A livello nazionale valgono le considerazioni svolte nella Sezione c)

par. 3.4, mentre a livello territoriale già per il 2016 buona parte delle Regioni aveva dichiarato di aver già proceduto ad approvare o di avere in corso di approvazione misure atte a semplificare e omogenizzare le modalità prescrittive, di approvvigionamento, erogazione e somministrazione dei trattamenti, in linea con le azioni già da tempo attivate su questo fronte. Per questa area di intervento si segnala per il 2017 un miglioramento dello stato di avanzamento delle azioni in Abruzzo.

L'area di intervento relativa alla **"Sostenibilità economica"** (3.11) rappresenta un altro dei tasti dolenti per quanto riguarda l'implementazione del PNMR, chiaramente determinato dal fatto che non vi sono state risorse specificatamente destinate all'implementazione del Piano (un aspetto che rischia di essere ancora più complesso con l'intervenuta approvazione del DPCM di revisione dei LEA che va ad ampliare la gamma di prestazioni offerte anche nel settore delle malattie rare): 5 Regioni riferiscono di avere avviato sperimentazioni gestionali ed amministrative tendenti a valutare la fattibilità di modalità di remunerazione che considerino la complessità della gestione assistenziale del malato raro nel setting ospedaliero e territoriale; mentre solo il Veneto, dichiara di avere in cantiere lo svolgimento di sperimentazioni gestionali ed amministrative tendenti a valutare la fattibilità di tariffe riguardanti prestazioni specifiche di telemedicina e teleconsulto per le malattie rare (nelle AO di Padova e di Verona).

Pur nei limiti dell'impianto di analisi utilizzato e dei dati disponibili è possibile evidenziare come, accanto ad alcune situazioni di raggiunta "maturità" del sistema, il cammino da percorrere per raggiungere pienamente gli obiettivi del PNMR 2013-2016 sia per alcune reti regionali delle malattie rare ancora lunghi dal completarsi: una diseguità sulla quale non si può non richiedere un supplemento di impegno a tutte le istituzioni, ai diversi livelli di governo, e che rende quantomai inderogabile l'avvio della nuova stagione di programmazione.

¹⁷⁵ Questo aspetto dovrebbe essere oggetto di ulteriori approfondimenti per verificare, in particolare, il numero di professionisti sanitari che sono stati coinvolti.

3.1 Rete

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Accordi interregionali per realizzare "alleanze/coalizioni" per le malattie più rare e complesse dal punto di vista diagnostico e terapeutico	(6) Abruzzo, Emilia Romagna, Lombardia, Puglia, Sardegna, Sicilia	(2) Campania, Liguria	(1) Basilicata	(13) Friuli V.G., Lazio, Liguria*, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
b) Accordi di cooperazione tra le Regioni per realizzare aree interregionali di intervento assistenziale progressivamente omogenee e integrate	(5) Abruzzo, Lazio, Lombardia, Molise, Sicilia	(4) Campania, Liguria, Marche, Toscana		(12) Basilicata*, Emilia Romagna, Friuli V.G., P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
c) Valutazione periodica dei presidi/strutture sulla base di indicatori di attività e di risultato	(1) Molise	(3) Liguria, Sardegna, Umbria*	(2) Campania, Lazio	(15) Abruzzo, Basilicata, Emilia Romagna, Friuli V.G.*, Lombardia, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sicilia, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
d) Utilizzo di soluzioni tecnologiche per supportare la condivisione dell'informazione clinica (es. telemedicina, teleconsulto) e per ridurre la mobilità dei pazienti	(3) Abruzzo, Molise, Umbria	(6) Basilicata, Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Toscana	(2) Friuli V.G., Campania*	(10) Emilia Romagna, P.A. Bolzano*, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Valle d'Aosta, Veneto
e) Adozione di nuovi strumenti amministrativi per riconoscere e garantire l'adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza dei centri di riferimento	(7) Abruzzo, Campania, Lazio, Molise, P.A. Trento, Sicilia, Umbria	(11) Emilia Romagna*, Basilicata, Liguria, Friuli V.G., Lombardia, P.A. Bolzano, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Valle d'Aosta	(1) Veneto	(1) Marche
f) Sviluppo di programmi assistenziali in grado di garantire la transizione dall'età pediatrica all'età adulta	(2) Abruzzo, Molise	(4) Lombardia, Sardegna, Toscana, Umbria*	(4) Friuli V.G., Piemonte, Puglia, Sicilia	(11) Basilicata*, Campania, Emilia Romagna, Liguria, Lazio, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Valle d'Aosta*, Veneto



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

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Raccolta nel RRMR anche di dati ulteriori rispetto al dataset minimo di riferimento concordato con RNMR	(1) Abruzzo	(6) Basilicata, Campania, Friuli V.G., Liguria, Marche, Molise*		(13) Emilia Romagna, Lazio, Lombardia, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
b) 1) Estensione della raccolta dei dati contenuti nel RRMR anche ad altre malattie non comprese nell'Allegato A del DM 279/2001 ¹⁷⁶	(5) Abruzzo, Emilia Romagna, Lombardia, Molise, Sicilia	(4) Basilicata, Campania, Friuli V.G., Liguria		(12) Lazio, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
2) Estensione della raccolta dei dati contenuti nel RRMR alle nuove patologie comprese nell'Allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017	(3) Campania, Emilia Romagna, Sicilia	(3) Basilicata, Liguria, Marche		(13) Abruzzo, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
c) Recepimento nel RRMR delle indicazioni del documento "Core Recommendations on rare disease patient registration and data collection" elaborato e adottato da EUCERD	(5) Puglia, Sardegna, Umbria, Valle d'Aosta, Sicilia	(4) Campania*, Liguria, Molise, Toscana	(1) Friuli V.G.	(7) Abruzzo, Basilicata, Lombardia, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte*, 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	(4) Abruzzo, Marche, Molise, Sicilia	(7) Campania, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Piemonte, Toscana, Valle d'Aosta	(1) Sardegna	(8) Basilicata, Emilia Romagna, Lombardia, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Puglia*, Umbria, Veneto
b) Utilizzo dell'Orpha code in flussi informativi sanitari correnti	(13) Abruzzo, Emilia Romagna, Lazio, Lombardia, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Umbria, Valle d'Aosta	(6) Campania, Friuli V.G., Liguria, Molise, P.A. Bolzano, Toscana		(2) Basilicata*, Veneto

¹⁷⁶ Fino alla data di approvazione del provvedimento di adeguamento ai nuovi LEA di cui al DPCM del 12 gennaio 2017

3.4 Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Definizione di interventi e strumenti capaci di guidare ed orientare i medici verso il sospetto di MR per ridurre il ritardo diagnostico		(2) Molise, Sardegna	(3) Abruzzo *, Campania, Sicilia	(15) Basilicata*, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio*, Liguria, Lombardia, Marche, P.A. Bolzano*, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
b) Definizione dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) per le malattie rare		(2) Molise, Sardegna	(3) Abruzzo*, Campania, Liguria	(15) Basilicata, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia*, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
c) Accesso degli specialisti e professionisti delle ASL di residenza ai Presidi della rete, anche di altre Regioni, per aggiornare le competenze necessarie a seguire adeguatamente i propri pazienti	(2) Lombardia, Umbria	(4) Campania, Molise, Puglia*, Sardegna	(3) Basilicata, Friuli V.G.*, Lazio	(11) Abruzzo*, Emilia Romagna, Liguria*, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Sicilia, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
d) Regolamentazione della somministrazione di terapie farmacologiche e non in ambito scolastico	(7) Abruzzo, Friuli V.G., Lazio, Marche, P.A. Bolzano, Sardegna, Sicilia	(5) Campania, Marche, Molise, PA Trento	(1) Puglia*	(11) Basilicata*, Emilia Romagna, Liguria, Lombardia, Piemonte, Puglia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
e) Possibilità di brevi ricoveri di sollievo presso strutture di degenza competenti non ospedaliere per le persone con MR	(4) Abruzzo, P.A. Bolzano, Sardegna, Sicilia	(7) Basilicata, Campania, Friuli V.G., Marche, Molise, Puglia, Toscana	(3) Emilia Romagna, Lazio, Veneto	(6) Liguria*, Lombardia, Piemonte, P.A. Trento, Umbria*, Valle d'Aosta
f) Azioni di sostegno alla famiglia e/o al caregiver che si prendono cura di persone con MR ad elevata intensità assistenziale	(3) Abruzzo, Lazio, P.A. Bolzano	(4) Basilicata, Campania, Marche, Molise	(1) Sicilia	(13) Emilia Romagna, Friuli V.G., Liguria*, Lombardia, P.A. Trento*, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto

3.5 Associazioni/Empowerment

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Partecipazione formalizzata dei rappresentanti delle associazioni dei malati in attività di programmazione regionale in materia di MR	(1) Molise	(4) Basilicata, P.A. Bolzano, Umbria, Valle d'Aosta		(15) Abruzzo*, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Sicilia, Veneto*



3.6 Formazione - Professionisti

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Inserimento del tema delle MR nei contenuti della formazione ECM regionale/provinciale		(2) P.A. Bolzano, Valle d'Aosta	(1) Sicilia	(18) Abruzzo*, Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria*, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Veneto*
b) Inserimento del tema delle MR nei Piani Formativi delle Aziende sanitarie della regione/PA	(1) Abruzzo	(4) Emilia Romagna, P.A. Bolzano, Sicilia, Valle d'Aosta		(16) Basilicata*, Campania, Friuli V.G., Lazio, Liguria*, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Veneto*
c) Creazione di sistemi di valutazione dell'efficacia della formazione continua nel modificare le prassi assistenziali dei professionisti	(11) Abruzzo, Emilia Romagna, Lombardia, P.A. Trento, Puglia, Sardegna, Sicilia, Umbria, Toscana, Valle d'Aosta	(4) Campania, Molise, P.A. Bolzano, Piemonte*		(6) Basilicata*, Friuli V.G., Lazio, Liguria*, Marche, Veneto*

3.7. Formazione - Pazienti, caregiver, familiari, volontari

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Programmazione da parte delle reti di assistenza regionali o interregionali di azioni tendenti a fornire ai singoli pazienti e loro familiari conoscenze e competenze nella gestione della loro condizione	(2) Lombardia, Umbria	(3) Campania*, Marche, Molise,	(3) Sicilia, Toscana, Valle d'Aosta	(12) Abruzzo, Basilicata*, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, P.A. Bolzano*, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Veneto
b) Formazione delle persone impegnate nell'assistenza al paziente con MR attraverso specifici piani formativi elaborati e condotti sia dai centri di expertise, sia dai servizi territoriali	(4) Abruzzo, Lombardia, Umbria, Valle d'Aosta	(4) Basilicata, Campania*, Molise, P.A. Bolzano		(12) Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Veneto

3.8. Informazione

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Potenziamento e sostegno alla massima diffusione delle fonti informative istituzionali attualmente disponibili		(5) Campania, Marche, Molise, Umbria, Valle d'Aosta		(15) Abruzzo, Basilicata, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte*, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Veneto
b) Esistenza di una help line istituzionali a livello regionale sulle malattie rare		(2) Marche, Valle d'Aosta		(18) Abruzzo, Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Veneto

3.9 Prevenzione

3.9.1 Prevenzione primaria

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Erogazione del counselling preconcezionale alle coppie in età fertile che stanno pianificando una gravidanza ed il monitoraggio in gravidanza	(1) Abruzzo	(1) Marche	(1) Basilicata	(18) Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Umbria, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
b) Realizzazione di programmi per incentivare l'adozione di corretti stili di vita (inclusa la corretta alimentazione e l'assunzione appropriata di acido folico)	(2) Abruzzo, P.A. Bolzano	(1) Basilicata	(2) Sicilia, Umbria	(15) Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
c) Erogazione della consulenza genetica, quando indicato				(20) Abruzzo, Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto



3.9.2 Prevenzione secondaria

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Realizzazione di modelli operativi per i programmi di screening delle MR, inclusi gli screening di popolazione in epoca neonatale, basati su evidenze scientifiche, criteri di equità di accesso, aspetti etici, disponibilità di terapia di provata efficacia			(1) Basilicata	(19) Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
b) Promozione del consenso informato all'esecuzione dei test di screening				(20) Abruzzo, Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
c) Promozione della comunicazione dell'esito, anche negativo, dei test di screening	(2) Molise, Toscana	(4) Campania*, Liguria, P.A. Bolzano, Emilia Romagna*		(14) Abruzzo, Basilicata, Friuli V.G., Lazio, Lombardia, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
d) Erogazione della consulenza genetica ai familiari delle persone affette per le MR genetiche (cluster a rischio)	(1) Molise			(19) Abruzzo, Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia*, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
e) Attivazione delle procedure per la diagnosi nel nato morto quando necessario per la definizione del rischio di ricorrenza	(3) Abruzzo, Molise, Puglia	(1) P.A. Bolzano	(1) Emilia Romagna	(14) Basilicata*, Campania, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
f) Attuazione dell'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano in materia di linee guida per le attività di genetica medica (Rep. Atti n. 241/CSR del 26-11-2009)	(1) Molise	(2) P.A. Bolzano, Sardegna	(1) Basilicata	(15) Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sicilia, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
g) Formazione dei MMG e PLS sulle aggregazioni di segni e sintomi clinici in grado di determinare il sospetto di MR	(1) Abruzzo	(2) Basilicata, Valle d'Aosta	(1) Sicilia	(16) Campania, Emilia Romagna*, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Umbria, Veneto

3.9.3 Diagnosi prenatale

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Accesso alla diagnosi prenatale alle coppie appropriatamente individuate in base al rischio aumentato rispetto alla popolazione generale	(1) Abruzzo			(19) Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto
b) Effettuazione dell'esame morfologico prenatale in strutture specificamente accreditate e da professionisti in possesso di particolare qualificazione				(20) Abruzzo*, Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto*
c) Accreditamento e certificazione delle strutture e dei laboratori di genetica che si occupano di diagnosi prenatale	(1) Molise		(1) Abruzzo*	(18) Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto*

3.10 Farmaci

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Semplificazione e omogeneizzazione delle modalità prescrittive dei trattamenti farmacologici per le persone con MR	(1) Abruzzo		(1) Basilicata	(18) Abruzzo*, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
b) Semplificazione e omogeneizzazione delle modalità di approvvigionamento dei trattamenti farmacologici per le persone con MR	(1) Abruzzo	(1) Sicilia	(1) Basilicata	(18) Abruzzo*, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia*, Sardegna, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
c) Semplificazione e omogeneizzazione delle modalità di erogazione dei trattamenti farmacologici per le persone con MR	(1) Abruzzo	(1) Sicilia	(1) Basilicata	(18) Abruzzo*, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio*, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto
d) Semplificazione e omogeneizzazione delle modalità di somministrazione dei trattamenti farmacologici per le persone con MR	(1) Abruzzo	(2) Sicilia, Toscana	(1) Basilicata	(17) Abruzzo*, Campania, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio*, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Puglia, Piemonte, Sardegna, Valle d'Aosta, Veneto



3.1 | Sostenibilità economica

Azione	Non ancora affrontata	In fase di discussione	Approvata / in fase di avvio	Realizzata / in corso
a) Sperimentazioni gestionali ed amministrative tendenti a valutare la fattibilità di modalità di remunerazione che considerino la complessità della gestione assistenziale del malato raro nel setting ospedaliero e territoriale	(8) Abruzzo, Emilia Romagna, Molise, P.A. Bolzano, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria	(7) Basilicata, Campania*, Lombardia, Liguria, Piemonte, Marche, Valle d'Aosta		(5) Friuli V.G., Lazio, P.A. Trento, Puglia*, Veneto
b) Sperimentazioni gestionali ed amministrative tendenti a valutare la fattibilità di tariffe riguardanti prestazioni specifiche di telemedicina e teleconsulto	(8) Abruzzo, Molise, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana	(11) Basilicata, Campania*, Emilia Romagna, Friuli V.G., Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Piemonte, Umbria, Valle d'Aosta		(1) Veneto





Conclusioni

e. Conclusioni

Tommasina Iorno

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

Anche questa quarta edizione del rapporto Monitor-Rare è molto densa di spunti e considerazioni che meriterebbero sicuramente maggior spazio di queste righe per essere adeguatamente approfonditi. Il quadro disegnato da questo rapporto presenta il consolidamento di alcuni “punti di forza” ma anche il persistere di alcuni “elementi di criticità”. Se da un lato vanno positivamente registrati alcuni risultati raggiunti, per i quali UNIAMO F.I.M.R. Onlus e le associazioni affiliate si sono da sempre spese, dall’altro lato sono altrettanto evidenti i passi che sono ancora da compiere, a cominciare dalla costituzione del Comitato Nazionale previsto dal PNMR e da un serio processo di valutazione del PNMR 2013-2016 che sia la base della nuova stagione di programmazione. Una nuova stagione di programmazione che non può continuare ad escludere dai tavoli decisionali le persone con malattia rara e/o i loro rappresentanti associativi, come ad esempio nel caso dell’Organismo di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo delle ERNs (DM 27/07/2015 di cui all’Art. 13 c. 2 del DLgs 38 del 4/3/2014).

In questo contesto possiamo quindi limitarci ad indicare alcune riflessioni generali per il futuro che ci aiutano ad individuare alcune misure prioritarie da perseguire, che, per comodità di esposizione, sono presentate articolate nelle tre dimensioni nelle quali è strutturato il rapporto.

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 della PcMR, in termini di inclusione nei gruppi *governance*, monitoraggio e valutazione;
- sul versante associativo, favorire un consolidamento del sistema associativo sostenendo i processi di aggregazione e federazione delle associazioni per garantire: rappresentatività, permanenza nel tempo, indipendenza, consapevolezza ed esperienza nelle azioni e nella collaborazione “istituzionale”
- incentivare e innovare la formazione degli operatori sanitari sulle malattie rare e sulla complessità dell’assistenza;
- promuovere l’aggiornamento del personale sanitario e sociale rispetto alle tutele sociali per le PcMR, prevedendo specifici percorsi formativi. Analoga formazione dovrebbe essere rivolta anche alle PcMR e ai loro familiari al fine di rendere sempre più diffuse le conoscenze sui diritti esigibili.

Ricerca

- promuovere una intesa condivisa e strategica comune nazionale sulla ricerca, che sviluppi un sistema di azioni e iniziative di ricerca coordinate centralmente e in rete con gli altri sistemi di ricerca europei e internazionali, in linea con la riforma europea sui *trial*;
- prevedere una pianificazione di ricerca condivisa che persegua delle priorità di ricerca identificate con la partecipazione delle PcMR;
- stabilizzare e regolare la partecipazione e il ruolo della PcMR nei vari snodi del sistema di ricerca: di-



segno dello studio, sponsorizzazione, valutazione ex ante e approvazione etica, esecuzione, valutazione ex post dei risultati e delle prospettive;

- promuovere nuove misure e modalità di finanziamento per la ricerca, anche in ambito sociale;

Assistenza

- garantire su tutto il territorio una equa e uniforme capacità di diagnosi (anche attraverso la piena attuazione dei provvedimenti approvati sullo SNE), terapia e assistenza della persona con Malattia rara, 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);
- armonizzare e valorizzare il ruolo dei Centri di riferimento/presidi italiani facenti parte delle ERNs con il lavoro realizzato a livello delle reti di assistenza nazionale e regionali, sia dedicate alle malattie rare che ai problemi socio-assistenziali di interesse generale. È necessario creare un sistema di *governance* regionale/nazionale delle filiere dei Centri di riferimento/presidi facenti parte delle ERNs per favorire le azioni e gli strumenti di interazione e integrazione, garantendo la piena operatività dell'Organismo di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo delle ERNs;
- definire sistemi di finanziamento a funzione e/o a prestazioni particolari (es. consulenza a distanza), specifiche per i Centri di riferimento/presidi istituzionalmente definiti come parte della Rete delle MR, anche attraverso l'implementazione dell'Accordo Stato-Regioni del gennaio 2015 sulla consulenza e presa in carico a distanza;
- ridurre il numero delle persone con malattia rara affette da patologie potenzialmente diagnosticabili e non ancora diagnosticati ed il tempo di attesa per la diagnosi attraverso un adeguato e appropriato accesso alle infrastrutture diagnostiche, incluso, ad esempio, l'inserimento nei LEA delle tecniche di sequenziamento di nuova generazione.
- riordinare ed aggiornare le norme e i regolamenti

per l'accesso ai farmaci per i pazienti con malattia rara, ottemperando a quanto scritto nell'accordo della Conferenza Stato – Regioni n. 103 del 10 maggio 2007 (attivazione di un Tavolo, cui partecipano il Ministero della salute, l'AIFA e le Regioni, volto a definire le problematiche connesse all'erogazione dei farmaci orfani ai pazienti in trattamento e segnalati al registro nazionale, ecc.)

- favorire l'integrazione delle malattie rare nelle Politiche e nei Servizi sociali attraverso una maggiore collaborazione tra servizi sanitari, socio-sanitari e sociali che devono trovare nell'Unità Valutativa Multi-Dimensionale il luogo deputato a realizzare l'integrazione socio-sanitaria e la presa in carico integrata della PcMR, valorizzando l'apporto del Centro di riferimento per le malattie rare nella valutazione funzionale della persona;
- prevedere nuove misure di supporto anche economico per i familiari o i caregiver responsabili dell'assistenza alla PcMR, anche nella nuova cornice della Legge n. 112/2016;

Da ultimo, ma non per questo meno importante, non possiamo esimerci in questa sede dal rimarcare l'urgenza di predisporre il nuovo **Piano Nazionale Malattie Rare 2018-2020** al cui interno collocare le linee di azione sopra esplicitate con l'obiettivo di favorire una diagnosi tempestiva e una migliore qualità di vita delle PcMR e dei loro familiari. Il nuovo PNMR dovrebbe quindi rafforzare la componente sanitaria attraverso un processo di «messa in rete» delle risorse che può essere sinteticamente declinato rispetto al:

- ▶ *rapporto fra le UUOO dentro ai Centri di riferimento*, attraverso la previsione di soluzioni organizzative innovative come la «piastra funzionale MR¹⁷⁷» per una presa in carico interdisciplinare e multi-professionale della PcMR e l'introduzione di un finanziamento a funzione per le MR;
- ▶ *rapporto fra i Centri e fra i Centri e i servizi territoriali (sanitari, socio-sanitari e sociali)*, attraverso l'armonizzazione e valorizzazione del ruolo dei Centri facenti parte delle ERNs nella specificità dell'assetto

¹⁷⁷ Luogo fisico unico di accesso e assistenza, dove i vari professionisti delle diverse Unità Operative (UUOO), parte dello stesso Centro, anche attivate in Presidi ospedalieri differenti (es. dedicati al bambino e all'adulto), possano valutare la persona in base ai suoi bisogni e definire un unico piano di presa in carico integrato facilitando la presa in carico interdisciplinare e multi-professionale della PcMR.

istituzionale e organizzativo nazionale e regionale delle reti di assistenza per le PcMR, da attuarsi anche attraverso l'implementazione della consulenza a distanza;

- ▶ *rapporto fra gli operatori dei diversi servizi a vario titoli coinvolti nell'assistenza alla PcMR, attraverso lo sviluppo dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali.*

Per raggiungere tali obiettivi è necessario che il nuovo PNMR sia adeguatamente dotato di **finanziamenti dedicati**, con particolare attenzione allo **sviluppo delle figure professionali** e delle **competenze sulle nuove tecnologie e sulle infrastrutture** necessarie a realizzare una sanità pubblica al passo con i tempi.

Allo stesso tempo è inderogabile portare l'azione di governo a coordinare e integrare le diverse funzioni amministrative che sono chiamate a rispondere ai bisogni complessivi della PcMR superando l'attuale separazione tra azioni sanitarie, sociali, lavorative, previdenziali, eccetera. Di qui l'assoluta necessità di **includere nella nuova programmazione anche gli aspetti di natura sociale e socio-sanitaria per favorire una presa in carico a 360° della PcMR e garantirne l'effettiva inclusione sociale.**

Un'ultima riflessione è legata alla necessità di **potenziare** nel nuovo PNMR la **componente valutativa**, attraverso la definizione di opportuni indicatori atti a monitorare e valutare il grado di raggiungimento dei risultati attesi.

UNIAMO F.I.M.R. Onlus intende chiaramente continuare a fare la propria parte su questi temi, grazie anche alle numerose progettualità in corso di realizzazione che sono state citate anche in queste pagine: l'augurio è che anche questa quarta edizione del rapporto MonitoRare possa aiutare a proseguire una riflessione collettiva e un dibattito sempre più ampio, divenendo un punto di riferimento non solo per le associazioni, ma anche per tutti gli altri soggetti che a vario titolo si impegnano per la persona con malattia rara.



bibliografia

AIFA - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, "L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2016" Roma, 2017

AIFA - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, "L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2015" Roma, 2016

AIFA - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, "L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2014" Roma, 2015

AIFA - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, "L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2013" Roma, 2014

AIFA - 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 – 15 °Rapporto Nazionale - 2017"

AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 14 °Rapporto Nazionale - 2016"

AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 14 °Rapporto Nazionale - 2015"

AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 13 °Rapporto Nazionale - 2014"

AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 12 °Rapporto Nazionale - 2013"

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, Documento conclusivo dell'indagine conoscitiva sulle malattie rare, 2015

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

Centro di Coordinamento Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, Registro Lombardo Malattie Rare (ReLMaR), Rapporto al 30 giugno 2015

Commissione Europea, Relazione della Commissione al Parlamento europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni, "Relazione sull'esecuzione della comunicazione della Commissione "Le malattie rare: una sfida per l'Europa" e della raccomandazione del Consiglio dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare", 5 settembre 2014

Commissione Europea, "Reti di riferimento europee. Lavorare con i pazienti affetti da malattie rare, a bassa prevalenza e complesse. Share. Care. Cure", 2017

Commissione Salute, Tavolo Tecnico Malattie Rare, Coordinamento delle Regioni, "Stato dell'Assistenza alle persone con malattia rara in Italia: il contributo delle Regioni", CLEUP, 2015

Commission Staff Working Document Inventory of Union and Member State incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products - state of play 2015

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

Houyez F, Sanchez de Vega R., Brignol T.N., Mazzucato M., Polizzi A., "A European network of email and telephone help lines providing information and support on rare diseases: results from a 1-month activity survey", Interact J Med Res. 2014;3(2)

Mazzucato M., Houyez F, Facchin P., "The importance of helplines in National Plans", Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9(Suppl 1):O12

- Mazzucato M., Visonà Dalla Pozza L., Manea S., Minichiello C. e Facchin P.**, "A population-based registry as a source of health indicators for rare diseases: the ten-year experience of the Veneto Region's rare diseases registry", *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 19 marzo 2014
- Ministero della Salute** - Direzione Generale Ricerca Sanitarie e Innovazione in Sanità, "Ricerca Corrente 2014 - I dati", Roma 19 novembre 2014
- Ministero della Salute** - Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, "Piano Nazionale della Cronicità", 15 settembre 2016
- Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali**, Prima relazione sullo stato di attuazione della legge 22 giugno 2016, n. 112 "Disposizioni in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare." Anno 2016- 2017
- Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali** – Osservatorio nazionale sulla condizione delle persone con disabilità, "Proposta di ii programma di azione biennale per la promozione dei diritti e l'integrazione delle persone con disabilità in attuazione della legislazione nazionale e internazionale ai sensi dell'art. 3, co. 5, della legge 3 marzo 2009, n. 18." Roma 18 ottobre 2016
- Orphanet**, "Orphanet - 2012 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, February 2013
- Orphanet**, "Orphanet - 2013 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, February 2014
- Orphanet**, "Orphanet - 2014 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, May 2015
- Orphanet**, "Orphanet - 2015 Activity Report", Orphanet Report Series, Reports collection, July 2016
- Osservatorio Farmaci Orfani**, "I Rapporto Annuale OS-SFOR – Impatto e Governance delle malattie rare e dei farmaci orfani", Novembre 2017
- Osservatorio Malattie Rare**, *Malattie rare. Guida alle nuove esenzioni. L'aggiornamento dei LEA e l'entrata in vigore del DPCM 12 gennaio 2017*, 2017
- Programmazione triennale degli IRCCS 2014-2016** – Linee di ricerca
- Relazione al Parlamento Europeo sull'esecuzione della comunicazione della Commissione "Le malattie rare: una sfida per l'Europa"** e della raccomandazione del Consiglio dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02), Bruxelles, 2014
- Rodwell C., Aymé S., eds.**, "2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2014;
- SIMMESN**, *Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia*, 2017
- SIMMESN**, *Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia*, 2016
- SIMMESN**, *Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia*, 2015
- SIMMESN**, *Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia*, 2014
- SIMMESN**, *Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia*, 2013
- Taruscio D., Rocchetti A., Torreri P., Ferrari G., Kodra Y., Salerno P., Vittozzi L.**, "Il Registro Nazionale Malattie Rare nel contesto nazionale e internazionale. 3° Rapporto (dati al 31 dicembre 2014)" 2017, (Rapporti ISTISAN 17/8)
- Taruscio D (Ed.)**, "Il Registro Nazionale e i Registri Regionali/interregionali delle malattie rare. Rapporto 2001-2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011 (Rapporti ISTISAN 15/16).
- Taruscio D (Ed.)**, "Il Registro Nazionale e i Registri Regionali/interregionali delle malattie rare. Rapporto anno 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011 (Rapporti ISTISAN 11/20).
- UNIAMO F.I.M.R. onlus**, "Guida al supporto psicologico e informativo per l'orientamento nella rete delle malattie rare", 2017
- UNIAMO F.I.M.R. onlus**, "Ma quanto mi costi? - Verso il Piano Nazionale per le Malattie Rare: proposte e indirizzi su come ridurre le disuguaglianze nei confronti dei malati rari e delle loro famiglie in tempi di crisi", Rapporto di ricerca finale del progetto "Diaspro Rosso", 2013
- UNIAMO F.I.M.R. onlus**, "Oltre un uso off-label dei farmaci" Prospettive di lavoro a partire da un'esperienza di indagine con le associazioni", Rapporto di ricerca "Determinazione Rara", 2014
- UNIAMO F.I.M.R. onlus**, "Rapporto conclusivo della Conferenza Nazionale Europlan 2012-2015", 2014
- UNIAMO F.I.M.R. onlus**, "Rapporto conclusivo della Conferenza Nazionale Europlan 2010-2012", 2011
- UNIAMO F.I.M.R. onlus**, "MonitoRare. Primo rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia", 2015
- UNIAMO F.I.M.R. onlus**, "MonitoRare. Secondo rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia", 2016
- UNIAMO F.I.M.R. onlus**, "MonitoRare. Terzo rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia", 2017



elenco degli acronimi e delle sigle utilizzati

Agenas	Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali	IC	Ipotiroidismo congenito
AIC	Autorizzazione all'immissione in commercio	JA	Joint Action
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco	IMI	Innovative Medicines Initiative
AO	Azienda Ospedaliera	INPS	Istituto Nazionale Previdenza Sociale
ASL	Azienda Sanitaria Locale	ISS	Istituto Superiore di Sanità
BBMRI	Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure	IRCCS	Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
CARD	Confederazione Associazioni Regionali di Distretto	LEA	Livelli Essenziali di Assistenza
CCM	Centro nazionale per il Controllo delle Malattie	MEF	Ministero dell'Economia e delle Finanze
CdC	Centro di competenza	MMG	Medico di Medicina Generale
CEQ	Controllo Esterno di Qualità	MOCA	Mechanism of Coordinated Access to Orphan Drugs
CEGRD	Commission Expert Group on Rare Diseases	MR	Malattie Rare/Malati Rari
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use	MRND	Malattie rare non diagnosticate
CIPE	Comitato interministeriale per la programmazione economica	NGS	Next Generation Sequencing
CoE	Center of expertise	NIH	National Institutes of Health
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products	NORD	National Organization for Rare Disorders
CRISP	Centro di Ricerca Interuniversitario per i Servizi di Pubblica Utilità	OMAR	Osservatorio Malattie Rare
CSR	Conferenza Stato –Regioni e Province Autonome	OMP	Orphan Medicinal Product
CSS	Consiglio Superiore di Sanità	OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
CU	Conferenza Unificata Stato–Regioni e Province Autonome, Enti Locali	OSSFOR	Osservatorio Farmaci Orfani
DDD	Defined Daily Dose	PBL	Problem Based Learning
DM	Decreto Ministeriale	PcD	Persone con Disabilità
DPCM	Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri	PcMR	Persona con Malattia Rara
EBB	EuroBioBank Network	PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
ECM	Educazione Continua in Medicina	PIN	Personal Identification Number
EJP	European Joint Programme	PLS	Pediatra di Libera Scelta
ELSI	Ethical Legal Societal Issues	PNMR	Piano Nazionale Malattie Rare
EMA	European Medicines Agency	PSN	Piano Sanitario Nazionale
ERN	European Reference Network	ReLMaR	Registro Lombardo Malattie Rare
ePAG	European Patient Advocacy Group	RGS	Ragioneria Generale dello Stato
EUCERD	European Union Committee of Experts on Rare Diseases	RNMR	Registro Nazionale Malattie Rare
EUROPLAN	European Project for Rare Disease Plans Development	RRMR	Registro Regionale Malattie Rare
EURORDIS	European Rare Diseases Organisation	RNTR	Rete Nazionale Tumori Rari
EXP	Screening esteso alle malattie metaboliche ereditarie	SDO	Schede di Dimissione Ospedaliera
FAD	Formazione a distanza	SIGU	Società Italiana di Genetica Umana
FAVO	Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia	SIMG	Società Italiana di Medicina Generale
FC	Fibrosi Cistica	SIMGePeD	Società Italiana Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità
FIMMG	Federazione Italiana Medici di Medicina Generale	SIMMESN	Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale
FIMP	Federazione Italiana Medici di Medicina Pediatrica	SIP	Società Italiana di Pediatria
FIMR	Federazione Italiana Malattie Rare	SIRP	Società Italiana di Ricerca Pediatrica
HCP	Health Care Provider	SNE	Screening Neonatale Esteso
HPA	Iperfenilalaninemia	SSN	Servizio Sanitario Nazionale
		SSR	Servizio Sanitario Regionale
		SSRD	Season School Rare Disease
		TNGB	Telethon Network of Genetic Biobanks
		TVMR	Telefono Verde Malattie Rare
		UDNI	Undiagnosed Diseases Network International
		UE	Unione Europea
		UO	Unità operativa
		WES	Whole Exome Sequencing
		WMA	World Medical Association
		VHP	Voluntary Harmonization Procedure

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
- BBMRI - Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure
- Centro Nazionale Malattie Rare – Istituto Superiore di Sanità
- Centri di Coordinamento Regionale/Interregionali Malattie Rare
- EURORDIS
- Fondazione Telethon
- 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
- Telethon Network of Genetic Biobanks



associazioni affiliate ad Uniamo

■ A.B.C. - Associazione Bambini Cri Du Chat ■ A.C.A.R. - Associazione conto alla rovescia ■ A.D.A.S. - Associazione per la difesa dell'ambiente e della salute ■ A.E.L. - Associazione Emofilici del Lazio ■ A.F.A.D.O.C. - Associazione Famiglie di Soggetti con Deficit dell'Ormone della Crescita e altre Patologie ■ A.I.C.I. - Associazione Italiana Cistite Interstiziale ■ A.I.F. - Associazione Italiana Favismo ■ A.I.F.P. - Associazione Italiana Febbri Periodiche ■ A.I.L.E. - Associazione Italiana Linfocitocitosi Emofagocitica Mario Ricciardi's Brothers Progetto HLH – Onlus ■ A.I.L.U. - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite e Malattie Rare ■ A.I.M.A.R. - Associazione Italiana per le Malformazioni Anorettali ■ A.I.N.P. - Associazione Italiana Niemann Pick ■ A.I.P. - Associazione Immunodeficienze Primitive Onlus ■ A.I.P.I. - Associazione Ipertensione Polmonare Italiana Onlus ■ A.I.P.I.T. - Associazione Italiana Porpora Immune Trombocitopenica Onlus ■ A.I.S.A.C. - Associazione per l'informazione e lo studio dell'Acondroplasia ■ A.I.S.M.A.C. - Associazione Ita. Siringomielia e Arnold Chiari Onlus ■ A.I.S.M.E. - Associazione Italiana Studio Malformazioni ed Epilessia Onlus ■ A.I.S.M.M.E. - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie ■ A.I.S.N.A.F. - Associazione Italiana Sindromi Neurodegenerative da Accumulo di Ferro ■ A.I.S.P. - Associazione Italiana Sindrome di Poland ■ A.I.S.S. - Associazione Italiana Sindrome di Shwachman ■ A.M.E.I. - Associazione per le Malattie Epatiche Infantili ■ A.M.R.I. - Associazione per le Malattie Reumatiche Infantili ■ A.Ma.HHD - Associazione malati di Hailey Hailey Disease Onlus ■ A.P.M.M.C. - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite ■ A.R.I.S. - Associazione Retinopatici ed Ipovedenti Siciliani ■ A.S.A.A. - Associazione Sostegno Alopecia Areata Onlus ■ A.S.M. 17 - Associazione Smith Magenis Italia Onlus ■ A.S.R.O.O. - Associazione Scientifica Retinoblastoma ed Oncologia Oculare ■ A.S.T. - Associazione Sclerosi Tuberosa ■ A.T.D.L. - Associazione Talassemici Lombardi ■ ACMRC - Associazione Cardiomiopatie e Malattie Rare Connesse ■ ACMT – Rete ■ AFSW - Associazione Famiglie Sindrome di Williams Onlus ■ Aldel 22 - Associazione Italiana Delezione del Cromosoma 22 ■ AIMEN 1 e 2 - Associazione Neoplasie Endocrine Multiple di tipo 1 e 2 ■ AS.MA.RA. - Associazione Malattia Rara Sclerodermia e altre malattie rare "Elisabetta GIUFFRÈ" Onlus ■ Associazione "Francesco Pio" per l'aiuto ai soggetti con sindrome di Prader Willi ed alle loro famiglie - Sezione Puglia ■ Associazione Acondroplasia Insieme per Crescere Onlus ■ Associazione Amici della Porfiria "San Pio da Pietralcina" Onlus ■ Associazione ARCOIRIS Onlus - Diamo Colore alla Speranza ■ Associazione Clinici Ehlers - Danlos Italia ■ Associazione Collagene 6 Italia Onlus ■ Associazione Fiori di Vernal Onlus ■ Associazione Gocce di Vita per la Talassemia Onlus ■ Associazione I Colori del Vento Onlus ■ Associazione Il Viaggio di Carmine ■ Associazione Italiana Acidemia Metilmalonica con Omocistinuria ■ Associazione Italiana dei Pazienti di Polineuropatia Cronica Infiammatoria Demielinizzante ■ Associazione Italiana Malati di Alcaptonuria ■ Associazione Italiana Malattie Neurologiche Rare-Puglia ■ Associazione Italiana Mowat Wilson ■ Associazione Italiana Neuropatia del Pudendo ■ Associazione Italiana Sindrome di Alexander Più Unici che Rari Onlus ■ Associazione Italiana Sindrome di Noonan Onlus ■ Associazione Italiana Sindrome di Phelan - McDermid ■ Associazione Italiana Sindrome di Pitt-Hopkins - Insieme di più ■ Associazione Italiana Sindrome EEC ■ Associazione Italiana Sindrome X Fragile Onlus ■ Associazione Italiana Sindromi Costello e Cardiofaciocutanea Onlus ■ Associazione Italiana Vivere la Paraparesi Spastica Onlus ■ Associazione Kool Kids Kansl 1 Italia Onlus ■ Associazione Lyme Italia e Coinfezioni ■ Associazione Malati Orfani Uniti nel Rispetto Onlus ■ Associazione Malattie Metaboliche Congenite Onlus ■ Associazione Nazionale Alfa I -At Onlus ■ Associazione Nazionale Atassia Telangiectasia "Davide De Marini" Onlus ■ Associazione Neuro Fibromatosi Onlus ■ Associazione nonsolo15 Onlus ■ Associazione Pandas Italia Onlus ■ Associazione per il Sostegno e l'integrazione degli Emofilici in Età Evolutiva ed Adulta ■ Associazione per il sostegno sulla ricerca delle malattie autoimmuni-orfane-rare e per la tutela dei diritti dei malati ■ Associazione per l'aiuto a persone con Sindrome di Prader Willi e Famiglie Emilia Romagna Onlus ■ Associazione Persone William Italia Onlus ■ Associazione Pro Immuno Deficienze Primitive Italiane ■ Associazione Respirando ■ Associazione Rete Malattie Rare Onlus ■ Associazione Sindrome di Marinesco-Sjogren: gli Amici di Matteo ■ Associazione The Cosmic Tree ■ Associazione un Filo per la Vita - Nutrizione Artificiale Domiciliare - Insufficienza Intestinale Cronica Benigna ■ C.D.L.S. - Associazione Nazionale di Volontariato Cornelia De Lange ■ DBA Italia - Gruppo di Sostegno DBA Italia Onlus ■ DEBRA Italia Onlus ■ F.A.T.E. - Famiglie con Atresia Esofagea ■ F.O.P. - Associazione Italia Fibrosi Ossificante progressiva ■ FedEmo - Federazione delle Associazioni Emofilici Onlus ■ Federazione fra le associazioni per l'aiuto ai soggetti con sindrome di Prader Willi ed alle loro famiglie ■ Federazione Italiana retina e Ipovisione Onlus ■ Fondazione "Alessandra Bisceglia" W ALE Onlus ■ Fondazione Italiana "Leonardo Giambone" per la Guarigione dalla Talassemia ■ H.H.T. - Fondazione Italiana HHT "Onilde Carini" ■ HHT - Associazione Italiana Teleangectasia Emorragica Ereditaria Onlus ■ I.A.G.S.A. - International Aicardi Goutières Syndrome Association Onlus ■ I.A.L.C.A. - Associazione Italiana Amaurosi Congenita Leber ■ I.PASS.I. - Associazione Italiana Incontinentia Pigmenti Onlus ■ I.R.I.S. - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche ■ ILA - Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili Onlus ■ Lega per la Neurofibromatosi 2 Onlus ■ LIRH - Lega Italiana Ricerca Huntington e malattie correlate Onlus ■ M.A.R.A. - Associazione Malattie Ambientali Reciproco Aiuto ■ MITOCON Onlus - Insieme per lo studio e la cura delle malattie mitocondriali ■ P.X.E. ITALIA – Associazione PseudoXantoma Elastico ■ p63 SINDROME E.E.C. INTERNATIONAL NETWORK WORD COMMUNICATION Onlus ■ PKS Kids Italia Associazione Italiana Sindrome di Pallister Killian Onlus ■ Progetto Grazia - Associazione Italiana Onlus per la ricerca sulla leucodistrofia di Krabbe ■ Pten Italia - Associazione Italiana per la Lotta alle PHTS ■ UN.IT.I. - Unione Italiana ITTIOSI ■ UniPhelan - L'abbraccio di UMA Onlus ■ Vite da Colorare - Associazione Jonica Malattie Rare e Neurologiche Gravi Onlus ■ Voa Voa! Onlus - Amici di Sofia



FEDERCHIMICA

ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie

Il contributo dell'industria biotech nella battaglia contro le malattie rare

A 35 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.

Al 31 maggio 2018, nell'Unione Europea, sono 134 i farmaci approvati, 126 in Italia.

Numeri incoraggianti e positivi raggiunti anche grazie al contributo dell'industria nazionale che conferma ogni giorno il suo impegno in questo settore dove ancora rimane tanto da fare se si pensa che solo il 3% delle malattie rare individuate ha attualmente una cura.

A testimonianza del contributo fattivo delle imprese bio-farmaceutiche nazionali ricordiamo, a titolo esemplificativo, che 21 farmaci orfani oggi disponibili nascono dal portafoglio di 14 biotech nazionali e origina dalla nostra ricerca anche la prima terapia genica ex vivo basata su cellule staminali destinata al trattamento dei pazienti affetti dalla rara malattia di ADA-SCID.

L'impegno dell'industria biotecnologica si focalizza principalmente in due ambiti: da una parte la continua ricerca e sviluppo di nuove soluzioni terapeutiche per le tante patologie che rimangono ancora oggi senza un trattamento specifico ed efficace; dall'altra la diffusione delle conoscenze in un ambito estremamente eterogeneo, caratterizzato da piccoli numeri, da difficoltà nella diagnosi, da complessi percorsi di trattamento.

Assobiotec, che rappresenta 22 imprese bio-farmaceutiche attive in Italia nello studio e nella commercializzazione di circa il 50% dei farmaci orfani indicati per una condizione clinica rara, con in mente il valore strategico e imprescindibile della collaborazione fra tutti gli attori che fanno parte della grande comunità dei malati rari (mondo scientifico e accademico, operatori sanitari, pazienti, care giver e industria), ha voluto confermare, per il quarto anno, il proprio supporto a UNIAMO nel progetto MonitoRare, convinta che questo strumento possa rappresentare un importante punto di riferimento per tutti gli stakeholder del settore.

Assobiotec, Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie

Assobiotec è una realtà che rappresenta circa 130 imprese e parchi tecnologici e scientifici operanti in Italia nei diversi settori di applicazione del biotech: salute, agricoltura, ambiente e processi industriali. L'Associazione riunisce realtà diverse - per dimensione e settore di attività - che trovano una forte coesione nella vocazione all'innovazione e nell'uso della tecnologia biotech: leva strategica di sviluppo in tutti i campi industriali e risposta concreta ad esigenze sempre più urgenti a livello di salute pubblica, cura dell'ambiente, agricoltura e alimentazione. Costituita nel 1986 all'interno di Federchimica, Assobiotec fa parte di Confindustria ed è socio fondatore di EuropaBio, l'Associazione Europea delle Bioindustrie e di ICBA, l'International Council of Biotechnology Association. In Italia è socio fondatore, attraverso Federchimica, di ALISEI (Cluster Nazionale delle Scienze della Vita) e di SPRING (Cluster Nazionale della Chimica verde). Partecipa costantemente e attivamente ai lavori dei cluster Blue Growth e CLAN (Cluster Agrifood Nazionale)



Via Nomentana, 133
00161 Roma
Tel. +39 06 4404773
www.uniamo.org
segreteria@uniamo.org