

MonitoRare

Settimo rapporto sulla condizione
delle persone con Malattia Rara in Italia

anno
2021





PREFAZIONE

Terkel Andersen - Presidente EURORDIS - Rare Diseases Europe

Health systems on the brink of collapse. Desperate people waiting in ambulances to get access to lifesaving support. People waiting in vain to get help with a close relative lying dead at home. The last year has brought images and excruciating personal experiences not seen for decades in post war Europe.

*The rare disease community has felt the impact of the pandemic as much and probably even more than most: People living with a rare disease, already cumulating vulnerabilities in society, were isolated during the Covid-19 pandemic. For many the risk of contracting the virus and developing severe disease meant extreme caution and anxiety. Parents and siblings have been terrified at the possibility of being the ones who would bring the contagion back home to a child with e.g. a severe immunodeficiency, cystic fibrosis or muscular dystrophy. 84% of those **surveyed** in a Eurordis Rare Barometer Study experienced significant disruptions to their care during the first wave of the Covid-19 crisis. Further delays in diagnosis, postponement of interventions and controls, therapies and rehabilitation put on hold.*

The pandemic has been a wakeup call: Health has come up on the EU agenda. We are nearing consensus that health and well being are fundamental values and rights for EU citizens and that our health infrastructures should not again see underfunding and negligence, that intensified EU collaboration is essential to create capacity and resilience to respond to major health threats.

There are 30 million persons living with a rare disease in Europe, 20 million in the EU alone experiencing significant unmet needs related to their health and well-being, facing great inequalities and lacking treatment options. Due to the rarity of patients, experts, data and resources, the EU added value to address these needs is exceptionally high. The European Union has fostered tremendous progress. However, today EU is lacking an updated cohesive strategy¹ to improve the lives of people living with rare diseases.

On June 1, EURORDIS-Rare Diseases Europe, alongside its 962 member organisations and its National Rare Diseases Alliances, UNIAMO included launched the campaign #30millionreasons for Europe's Action Plan on Rare Diseases.

The aim is to seek the adoption of a European action plan on rare diseases. An action plan is needed to bring together existing efforts, across different legislations and EU programmes or funds, under a coherent framework to spearhead change. Rare diseases are a very dynamic area of health innovation; an ambitious EU plan if adopted will support a fertile eco-system to ensure that Europe reinforces its status as a world leader in health innovation, precision medicine, genomic health, digital health innovation.

*An ambitious and cohesive EU strategy is needed to capitalize on the progress made in science and technology over the last decade. The **Rare 2030 Foresight Study**, initiated by the European Parliament, funded by the European Commission, engaging 250 experts has documented the vast potential for positive change. Few years from now persons with rare diseases should stand a much better chance to have early diagnosis e.g. via new born screening. The outlook for new advanced and possibly curative therapies is exciting.*

Past and ongoing EU collaborative projects have shown how much we can learn from each other and enhance mutual development and shared structures in the area of rare diseases. With increased engagement by the WHO we will go beyond as we will with a future UN resolution on rare diseases. The support of UNIAMO and the Italian government as of Italian academia, clinicians, institutions, enterprise and foundations is highly appreciated and will bring great results to report in future editions of Monitorare.

¹ Commission Communication on 'Rare Diseases: Europe's Challenges' (2008) and the Council Recommendation of 8 June 2009 on "An action in the field of rare diseases"

INTRODUZIONE

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

Settima edizione di MonitoRare: la pandemia da Sars-Covid-2 ha continuato a sconvolgere le nostre vite, stiamo faticosamente ritornando a una dimensione ordinaria, sperando che alcune delle buone prassi che sono state sviluppate in questo periodo possano rimanere patrimonio comune e che, allo stesso tempo, si riprendano visite, controlli, con uno sprint in più. L'introduzione scritta lo scorso anno è ancora, drammaticamente, attuale. Ma dobbiamo riscontrare che alcuni passi avanti sono stati fatti.

Auspavamo la creazione di "una cabina di regia nazionale": se il Testo Unico sulle Malattie Rare, approvato alla Camera, fosse celermente approvato anche al Senato questo potrebbe presto diventare realtà.

Avevamo posto l'attenzione sulla necessità di "potenziare telemedicina e teleassistenza": in Conferenza Stato-Regioni, il 17 dicembre 2020, è stato approvato il Documento e l'allegato tecnico con il quale vengono definite le indicazioni da adottare a livello nazionale per l'erogazione di alcune prestazioni da fornire in telemedicina, ossia la televisita, il teleconsulto e la telerefertazione. Queste prestazioni, quindi, sono entrate a far parte integrante del Servizio Sanitario Nazionale. Nell'Accordo Stato-Regioni e Province Autonome ci sono espressamente scritte due cose importanti: la prima è che il Documento deve essere periodicamente revisionato, la seconda è che a questo Documento ne seguiranno almeno altri quattro simili, dedicati ad ulteriori prestazioni della telemedicina (la teleriabilitazione, il telemonitoraggio, la teleassistenza e la telecertificazione).

Avevamo descritto un modello di percorso assistenziale che completasse le cure prestate in ospedale con una forte rete territoriale¹. Nella riprogrammazione del Sistema Sanitario Nazionale, finanziata anche dal Recovery Plan, sono previste oltre 9000 Case della Comunità, che raggrupperanno competenze trasversali per una miglior assistenza capillare.

La nota dolente rimane l'attenzione alla parte sociale: "Sulla razionalizzazione e potenziamento dei supporti sociali purtroppo non riscontriamo la stessa compattezza e soprattutto non vediamo molti scudi levati". Su questo aspetto, fondamentale per sostenere la vita delle famiglie nella loro quotidianità, confermiamo di non poter osservare progressi, neanche nel PNRR.

Il Rapporto, come ogni organismo "vivente", non è mai uguale a se stesso; quest'anno l'indice è stato rivisto, sia per meglio rispondere ai fabbisogni informativi rilevati, che per aggiungere ed approfondire alcune parti che giocano un ruolo fondamentale nella vita delle persone con malattia rara e che in questi mesi, fortunatamente, hanno raggiunto gli onori della cronaca, diventando temi di attualità

Una edizione rinnovata, quindi, anche con l'utilizzo ancora più accentuato delle possibilità informatiche e grafiche, già sperimentate lo scorso anno e perfezionate in questa edizione.

Dal punto di vista dei contenuti, va rilevato che la pandemia ha lasciato un suo segno, riducendo talvolta le possibilità di raccolta dati o ritardando la pubblicazione di rapporti usualmente definiti nella prima metà dell'anno. Il nostro sistema ancora patisce questo terribile anno di sospensione; ci auspichiamo che nel prossimo Rapporto queste difficoltà saranno superate.

Ringraziamo tutti coloro che si sono spesi per fornirci i dati che animano questo Rapporto e lo rendono una fonte di informazione unica nel suo genere, grazie alle rielaborazioni aggregate e alla completezza del quadro che viene delineato.

¹ "le cure, per quanto possibile, devono essere domiciliari in modo da alleggerire gli ospedali; si deve tornare ad un maggior coordinamento con la medicina territoriale, potenziandola e dando un ruolo anche alla figura degli infermieri (che si chiamino di comunità o altro)" VI Rapporto MonitoRare (2020).

Ci auspichiamo che dalla sua lettura possano essere tratti spunti che aiutino le Istituzioni e gli organi politici a prendere decisioni di supporto al sistema, coerenti con il quadro che emerge e che è “validato” dai pazienti, promotori del Rapporto MonitoRare e beneficiari finali degli sforzi di tutti.

UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare, con le Associazioni e tutta la comunità delle persone con malattia rara, quasi 2 milioni in Italia, è pronta ad affiancare, come sempre, questo percorso, pungolando dove necessario e facilitando la comunicazione a tutti i livelli.



EXECUTIVE SUMMARY

Quasi tutto l'anno 2020 e, oramai anche buona parte dell'anno 2021, sono stati caratterizzati dalla grave emergenza epidemiologica da Covid-19 che, specie nei momenti di picco nelle diverse ondate, ma non solo, ha fortemente condizionato la vita quotidiana di tutta la popolazione e l'operatività del sistema sanitario chiaramente orientato al dare risposte tempestive alla pandemia.

Anche il settore delle malattie rare ha quindi fisiologicamente risentito di alcuni rallentamenti, ma non sono mancati, anche in questo complesso periodo, alcuni passi in avanti: sul versante legislativo, infatti, è proseguita la discussione del disegno di legge sulle malattie rare dal titolo "Norme per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani e della cura delle malattie rare. C. 164 Paolo Russo, C. 1317 Bologna, C. 1666 De Filippo, C. 1907 Bellucci e C. 2272 Panizzut.". **Il testo unico sulle malattie rare è stato approvato dalla Camera dei Deputati all'unanimità il 26 maggio 2021 e ora passa all'esame del Senato della Repubblica in seconda lettura.** La norma è finalizzata alla tutela del diritto alla salute delle persone con malattie rare mediante misure dirette a garantire:

- ▶ l'uniformità della erogazione sul territorio nazionale delle prestazioni e dei medicinali, inclusi quelli orfani;
- ▶ il coordinamento, l'aggiornamento periodico dei livelli di assistenza e dell'elenco delle malattie rare;
- ▶ il coordinamento, il riordino ed il potenziamento della rete nazionale per le malattie rare istituita con il regolamento di cui al decreto del Ministro della sanità 18 maggio 2001, n. 279 comprensiva dei centri che fanno parte delle Reti di riferimento europee (ERN), per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare;
- ▶ il sostegno alla ricerca.

Inoltre nel PNRR (Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza), che sarà finalizzato nel mese di luglio, sono previsti investimenti specificatamente dedicati al finanziamento di programmi di ricerca o progetti per le malattie rare e i tumori rari, due finanziamenti da 50 milioni di euro attribuiti con bandi da assegnare entro la fine del 2023 e del 2025.

La pandemia da Covid-19 ha rappresentato anche una sorta di acceleratore di alcuni processi come evidenziato nella precedente edizione di *MonitoRare*: alcuni interventi, molto meno diffusi prima dell'emergenza epidemiologica da Covid-19, sono stati introdotti ex novo da molte Regioni/PPAA. Ci riferiamo, in particolare, alle **prestazioni di controllo e follow up in modalità di telemedicina** (televisita, teleconsulto, telesorveglianza); al riguardo si ricorda l'intervenuta approvazione dell'**Accordo n. 215 Conferenza Stato-Regioni del 17 dicembre 2020 sul documento recante "Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina"**.

La **progressiva implementazione dei sistemi regionali di screening neonatale esteso (SNE)** delle malattie metaboliche ereditarie come disciplinato dalla Legge n. 167/2016 e ss.mm.ii. e dal Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016 "Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie" è stato uno dei fronti di principale impegno delle Regioni/PPAA che ha trovato nel Centro di coordinamento sugli screening neonatali un efficace luogo e strumento di crescita del sistema che ha reso possibile il fatto che **a fine 2020 il programma SNE regionale sia in via di finalizzazione anche nell'ultima Regione che non lo aveva ancora attivato.** L'emergenza epidemiologica da Covid-19 ha chiaramente rallentato le attività di revisione del panel delle malattie oggetto di screening neonatale esteso previsto dalla Legge n. 167/2016 e sul quale era intervenuto, introducendo il termine temporale del 30 giugno 2020, il Decreto Legge Milleproroghe del 30 dicembre 2019. A tal riguardo, con il Decreto del Viceministro della Salute del 17 settembre 2020 è stato istituito presso il Ministero della Salute - Direzione Generale della Prevenzione sanitaria il Gruppo di lavoro Screening Neonatale Esteso (SNE) che prevede anche il coinvolgi-

mento di UNIAMO in rappresentanza delle persone con malattie rare. I primi esiti dell'attività del Gruppo di lavoro SNE sono attesi a breve.

Il programma nazionale di SNE rappresenta un fiore all'occhiello della rete italiana malattie rare nel panorama dell'Unione Europea. Altri punti di forza della rete nazionale malattie rare nel confronto internazionale sono rappresentati dal modello organizzativo delle reti regionali delle malattie rare, in accordo con la policy nazionale, e all'eccellenza di diversi centri di competenza confermata anche dai dati sulla partecipazione agli **European Reference Networks** e dal fatto che ben tre coordinatori di altrettante ERN sono italiani (RECONNET, BOND e METABERN); dall'accessibilità del farmaco anche attraverso i diversi percorsi definiti nel tempo; dal sistema di sorveglianza e monitoraggio implementato su base regionale/interregionale e nazionale e dall'esistenza di più help-line istituzionali di riferimento per le malattie rare.

Per gli aspetti più puntuali sono anche quest'anno numerosi gli spunti di riflessione che emergono dalla lettura del rapporto "MonitoRare" e che ben si prestano a successivi approfondimenti. In queste prime pagine ci cimentiamo con l'arduo compito di provare a fare efficacemente sintesi della fotografia di questa settima edizione del rapporto 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.

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

▸ **l'accessibilità del farmaco**

- **il numero di farmaci orfani complessivamente disponibili in Italia a fine 2020 è pari a 75** (erano 71 a fine 2019);
- **nel 2019¹ sono state erogate 9,7 milioni di dosi di farmaci orfani, vale a dire appena lo 0,04% del consumo farmaceutico totale²;**
- **la spesa per i farmaci orfani nel 2019 è stata pari a 1.547 milioni di € con un'incidenza del 6,6% sul totale della spesa farmaceutica;**
- **il numero di farmaci per le malattie rare compresi nell'elenco della Legge n. 648/1996 è cresciuto dai 27 del 2012 ai 35 del 2020** (erano appena 13 nel 2012);
- **il numero di persone con malattia rara che hanno usufruito del fondo AIFA** (di cui alla Legge 326/2003, Art. 48) **aumenta in maniera esponenziale passando dalle 20 persone del 2016 alle 1.361 del 2020** (il numero di beneficiari sale a 2.298 includendo anche i tumori rari) con un tasso di approvazione delle richieste che sale dal 26,7% del 2016 all'82,9% del 2020;

▸ **l'accesso alle informazioni**

- **16 Regioni/PPAA hanno un sistema istituzionale di informazione specificatamente dedicato alle malattie rare:** oltre 13.000 le PcMR con le quali sono entrate in contatto nel 2020 (+ 2.000 rispetto al 2019), alle quali si devono aggiungere le oltre 2.600 PcMR entrate in contatto con il Telefono Verde Malattie Rare del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (CNMR-ISS). Dal 2020 anche il Servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento sulle malattie rare di UNIAMO è entrato nell'European Network of Rare Diseases Help-lines di cui fanno parte a livello europeo 25 servizi di help-line, andandosi ad aggiungere al Telefono Verde Malattie Rare del CNMR-ISS, al Coordinamento delle malattie rare della

¹ I dati 2020 non sono ancora disponibili.

² In ragione della modifica introdotta dalla Legge di Bilancio 2019 (Legge 31 dicembre 2018, n. 145) – che riduce la lista AIFA dei farmaci orfani ai soli prodotti autorizzati dall'EMA, di classe A e H che non abbiano ancora esaurito il beneficio dell'esclusività di mercato - i dati relativi ai consumi e alla spesa per i farmaci orfani non sono confrontabili con quelli degli anni precedenti.

Regione Veneto e alle altre due help line entrate nel network nel 2018 ovvero il Centro di Ascolto Malattie Rare della Regione Toscana e il Forum Associazioni Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta;

- Ad inizio 2020 è stato lanciato il nuovo **portale inter-istituzionale - www.malattierare.gov.it** - frutto di un grande lavoro di collaborazione tra Ministero della Salute e Istituto Superiore di sanità e realizzato col sostegno economico del Ministero dell'Economia e delle Finanze e il supporto tecnico dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato che nella recente emergenza da Covid-19 è già risultato essere uno dei siti più utilizzati per la ricerca delle informazioni dalle persone con malattia rara;

▶ la formazione

- a fronte della diminuzione complessiva del numero di percorsi formativi dedicati alle malattie rare - il numero di corsi ECM dedicati alle malattie rare si riduce dai 63 del 2019 ai 45 del 2020³ (attestandosi comunque ad un livello superiore ai 42 del 2016) - si registra positivamente un **significativo aumento di eventi formativi ECM realizzati in modalità a distanza (in totale 30 rispetto ai 6 del 2019)** che ha parzialmente compensato l'impossibilità di realizzare attività formative in presenza a causa della pandemia da Covid-19;

▶ screening neonatale e laboratori clinici

- a fine 2020 il **programma screening neonatale esteso è in via di finalizzazione anche nell'ultima Regione che non lo aveva ancora attivato**. Si registra anche una crescente omogeneizzazione del numero di patologie inserite nei pannelli di screening a livello regionale;
- il DPCM 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza" all'art. 38 garantisce a tutti i neonati le prestazioni necessarie alla diagnosi precoce della sordità congenita e della cataratta congenita. **A fine 2020 lo screening audiologico neonatale è attivo in tutto il territorio nazionale con la sola eccezione di una Regione** dove risulta in via di attuazione (la percentuale di copertura dei punti nascita passa dal 29,9% del 2003 al 95,3% del 2017). Analogamente **lo screening oftalmologico neonatale è attivo in tutto il Paese con la sola eccezione di una Regione dove non è ancora attivo e di altre due Regioni dove è in via di attuazione** (la percentuale di copertura dei punti nascita era pari al 74,3% nel 2017);
- **costante crescita nell'ultimo quinquennio del numero di malattie rare testate nei laboratori clinici italiani** considerati nel database di Orphanet che, a fronte della sostanziale stabilità del numero di laboratori, **umentano di quasi 1.000 unità**: da 1.497 nel 2016 a 2.593 nel 2020;

▶ la qualità e la copertura dei sistemi di sorveglianza

- **aumenta la copertura dei registri regionali delle malattie rare (RRMR): la prevalenza stimata sulla popolazione** delle persone inserite nei RRMR al 31.12.2020 sale a **0,67% (0,80% nei minori di 18 anni)** dallo 0,30% di MonitoRare 2015;
- **i dati contenuti nei RRMR sono relativi a tutte le malattie rare di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017**: sulla base delle oltre 377.000 PcMR registrate nei RRMR a fine 2020 (+ 32.000 unità rispetto all'anno precedente) il gruppo più presente è quello delle **malattie del sistema nervoso centrale e periferico (16,2%), a seguire il gruppo delle malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche (14,3%), quindi le malattie del sangue e degli organi ematopoietici (13%)**; tutti gli altri gruppi di patologie fanno registrare un peso percentuale sul totale minore del 10%.
- **molto significative le differenze per età: nei bambini/ragazzi oltre il 38% delle malattie rare sono ascrivibili al gruppo delle "Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi gene-**

³ Ricerca per parole chiave "malattia/e rara/e" su Banca Dati Corsi ECM dell'Agenas.

tiche", il cui peso percentuale si riduce a meno del 9% **negli adulti** per i quali la classe modale risulta, invece, essere il gruppo delle **"Malattie del sistema nervoso centrale e periferico" (18%)**;

- **1 persona con malattia rara su 5 di quelle inserite nei RRMR ha meno di 18 anni;**
- sulla base dei dati **attualmente** inseriti nei RRMR il **numero di persone con malattia rara esenti** nel nostro Paese dovrebbe arrivare a superare le **600.000** unità con una prevalenza stimata dell'1,03% sulla popolazione;
- secondo gli studi più recenti⁴, la prevalenza delle malattie rare sarebbe compresa tra il 3,5% e il 5,9% della popolazione a livello mondiale: **il numero complessivo di persone con malattia rara in Italia sarebbe di conseguenza compreso fra i 2,1 e i 3,5 milioni di persone, un dato di gran lunga superiore a quello delle sole PcMR esenti.**

▸ la ricerca

- **sostanzialmente stabile il peso degli studi clinici autorizzati sulle malattie rare sul totale delle sperimentazioni cliniche: dal 24,8% del 2016 al 28,5% del 2020** (passando per il picco del 32,1% del 2019). In lieve calo il numero degli studi clinici autorizzati (195 nel 2020 a fronte dei 216 del 2019);
- **meno della metà delle sperimentazioni cliniche relative alle malattie rare (43,6%) nel 2020 sono relative a studi di Fase I o II** (58,3% nel 2019), un segnale di potenziale criticità;
- **diminuisce leggermente il peso dei principi attivi di natura biologica/bio-tecnologica che rappresentano il 28,7% del totale delle sperimentazioni cliniche sulle malattie rare nel 2020** (rispetto al 31,5% del 2019), mentre i principi attivi di natura chimica aumentano leggermente al 63,6% (rispetto al 59,2% del 2019);
- **prosegue il trend di riduzione della presenza dei gruppi di ricerca italiani nei progetti relativi alle malattie rare inseriti nella piattaforma Orphanet: 12,8% nel 2020** (a fronte del 20,6% del 2016);
- **419 i progetti di ricerca corrente sulle malattie rare condotti dagli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) nel 2020 (11,5% del totale, in crescita rispetto all'anno precedente) per un valore di quasi 14 milioni di euro** (10,5% del totale, in diminuzione rispetto all'anno precedente ma in linea con i dati 2017-2018);
- **11 milioni di euro (19,4% del totale) le risorse della ricerca sanitaria finalizzata** investite dagli IRCCS su progetti per le malattie rare (in netto aumento rispetto all'anno precedente);
- **aumentano il numero di centri partecipanti, il numero di persone coinvolte e il numero di diagnosi perfezionate dai vari programmi implementati per le malattie senza diagnosi;**

▸ la qualità dei centri di competenza

- sono **218 i centri di riferimento per le malattie rare** identificati da Regioni/PPAA (3,7 per 1 milione di abitanti);
- **l'Italia è al primo posto per numero di health care providers (HCPs) membri delle ERNs: 188 sui 889 totali⁵ (21,1%) 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;**
- **per quanto attiene all'assistenza sanitaria transfrontaliera, l'Italia si caratterizza per un livello**

⁴Stéphanie Nguengang Wakap, Deborah M. Lambert, Annie Oly, Charlotte Rodwell, Charlotte Gueydan, Valérie Lanneau, Daniel Murphy, Yann Le Cam, Ana Rath "Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database", *European Journal of Human Genetics*, 16 September 2019.

⁵ Il numero complessivo degli HCPs cala per effetto della Brexit.

decisamente più elevato di mobilità attiva (pazienti in entrata, circa 7.470 all'anno nel periodo 2015-2019) **rispetto alla mobilità passiva** (pazienti in uscita, circa 180 all'anno nel periodo considerato);

- nel corso del 2020 sono stati approvati **47 Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali (PDTA)** da parte di Regioni/PA portando il numero complessivo a oltre **260 PDTA** definiti a fine 2020;

► **L'attiva partecipazione delle persone con malattie rare e dei loro rappresentanti associativi**

- sale a **650** il numero di **associazioni italiane di persone con malattia rara** (1,1 ogni 100.000 abitanti);
- **17 le Regioni/PPAA** che prevedono la **presenza dei rappresentanti delle associazioni delle persone con malattia rara negli organismi di partecipazione a livello regionale sulle malattie rare;**
- **3 rappresentanti delle persone con malattia rara sono componenti del "Centro di coordinamento sugli screening neonatali"** previsto dall'art. 3 della Legge n. 167 del 19 agosto 2016 "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie";
- **un rappresentante delle persone con malattia rara è componente del centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali** previsto dalla Legge 11 gennaio 2018, n. 3 "Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute";
- nel 2020 **un rappresentante delle persone con malattia rara è stato individuato fra i componenti del Gruppo di Lavoro SNE.**

Da registrare positivamente anche il fatto che, a fine 2020, sono **15 le Regioni/PPAA che hanno inserito il tema delle malattie rare nell'ambito degli strumenti generali di programmazione sanitaria** (vigenti o in via di approvazione nel 2020) o che hanno definito un Piano Regionale Malattie Rare.

L'altra faccia della medaglia è rappresentata dalle criticità, alcune delle quali accennate anche sopra, che persistono, come **le disomogeneità territoriali nell'accesso ai servizi sanitari, socio-sanitari e sociali** di cui sono esemplificazione:

- le diseguità nella distribuzione geografica degli ospedali italiani che partecipano alle ERNs: 8 Regioni/PPAA non hanno alcun centro partecipante alle ERN e 2/3 degli ospedali che partecipano ad almeno una ERN si trova nelle regioni settentrionali;
- l'ancora incompleta attivazione dello screening neonatale esteso di cui alla Legge n. 167/2016 a cui si aggiunge, a livello nazionale, il mancato aggiornamento del pannello delle patologie da includere;
- la mancata definizione dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali delle persone con malattia rara in alcuni territori e la diversità dei modelli adottati per la definizione;
- da segnalare anche la criticità rappresentata dall'ancora parziale copertura di alcuni dei Registri Regionali delle Malattie Rare dell'intera popolazione delle persone con malattia rara.

Infine, ad oltre due anni di distanza dalla costituzione del **gruppo di lavoro per l'elaborazione del secondo Piano Nazionale delle Malattie Rare** - nel quale è stata prevista anche la rappresentanza della comunità delle persone con malattia rara riconoscendo ad UNIAMO questo fondamentale ruolo di advocacy - non si riscontrano ancora evidenze tangibili degli esiti di questo percorso, anche se il gruppo sta lavorando. A tutt'oggi **manca una valutazione del PNMR 2013-2016, prescindendo da quanto UNIAMO ha fatto in questi anni attraverso il rapporto Monitorare e non vi è ancora traccia della nuova programmazione nazionale di settore.** L'opportunità rappresentata dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza fungerà da monito per una tempestiva elaborazione della nuova programmazione di settore.

LA METODOLOGIA DI LAVORO DEL SETTIMO RAPPORTO

Fin dalla prima edizione, l'intento di "MonitoRare" – il rapporto sulla condizione della persona con malattia rara in Italia - è quello di offrire a tutti i portatori di interesse del settore delle malattie rare un appuntamento annuale nel quale operare una fotografia della rete nazionale e regionale di assistenza alle persone con malattia rara contestualizzata nel più generale quadro internazionale, con il valore aggiunto derivante dall'essere promosso e realizzato dalla Federazione maggiormente rappresentativa a livello nazionale delle associazioni del settore delle malattie rare.

Per raggiungere questo importante obiettivo è essenziale, da un lato, poter disporre per i vari temi affrontati, di elementi oggettivi sui quali fondare le proprie considerazioni, dall'altro lato di avere dei termini di confronto (temporali, territoriali o di letteratura) che 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 saranno brevemente richiamati nel capitolo 2 di questa sezione della Sezione A.

La Sezione B, alla quale è dedicata la parte più ampia di questo rapporto, offre una focalizzazione più specifica sul contesto nazionale e regionale che è stato disaggregato in tre macro-aree di intervento che ripercorrono il percorso della persona con malattia rara, dalla diagnosi al trattamento:

- ◆ *Prevenzione e diagnosi (Screening e laboratori di genetica)*
- ◆ *Presa in carico (Rete per le malattie rare e centri di competenza, PDTA, servizi socio-sanitari, sociali, scolastici e del lavoro)*
- ◆ *Trattamenti (Farmaci, Terapie avanzate e innovative)*

Completano il quadro della Sezione B), quattro ulteriori approfondimenti dedicati ad azioni trasversali al settore delle malattie rare come la ricerca (ricerca e sperimentazioni cliniche, bio-banche di ricerca, registri di ricerca, registri di pazienti), la formazione, l'informazione e l'empowerment delle associazioni delle persone con malattia rara.

In linea con le precedenti edizioni del rapporto, per ciascuna delle 7 aree di intervento considerate sono stati individuati degli indicatori di riferimento, alcuni dei quali sono stati direttamente desunti dagli indicatori previsti per il monitoraggio del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016; mentre altri sono stati ricavati dall'esperienza maturata da UNIAMO F.I.M.R. onlus in questi anni, in particolare, nell'organizzazione e gestione della Conferenza Nazionale EUROPLAN inizialmente promossa dall'omonimo progetto EUROPLAN nel 2010 e poi riproposta nel 2013/2014¹ e nel 2018² nonché, dalle competenze sviluppate attraverso la 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 mediante le relazioni intessute nei numerosi progetti e iniziative sviluppate con i diversi portatori di interesse del settore delle malattie rare. Ciascun paragrafo della Sezione B 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.

¹ La seconda Conferenza Nazionale EUROPLAN è stata realizzata nell'ambito del work-package n. 4, coordinato per la parte di competenza dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità e da EURORDIS, dell'EUCERD Joint Action (2012-2015).

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

Seguono, se presenti, i principali provvedimenti approvati sull'oggetto nel corso dell'ultimo quinquennio³ sia a livello europeo (da parte di Commissione, Consiglio, EUCERD prima e CEGRD poi,...) sia a livello nazionale (da parte di Ministero, Conferenza Unificata, Conferenza Stato-Regioni, ...). A questa prima parte descrittiva del contesto e del tema, segue la presentazione, in forma grafica o tabellare, di alcune evidenze (dati, indicatori) secondo uno schema comune nel quale sono esplicitati:

1. l'obiettivo informativo
2. la fonte di riferimento
3. il periodo di riferimento
4. la tipologia dell'informazione: input, processo, output, outcome

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

Infine, nel box "Approfondimenti" sono riportati, laddove pertinenti, ulteriori elementi inerenti il tema oggetto di discussione: sia in termini di buone pratiche e/o esperienze significative che si ritiene opportuno portare all'attenzione del lettore che di approfondimenti in termini di analisi specifiche nonché di specifiche iniziative promosse da UNIAMO F.I.M.R. onlus.

In linea con le precedenti edizioni, il rapporto dedica anche un paragrafo alla presentazione del quadro relativo agli aspetti socio-sanitari, sociali e del lavoro (Sezione B par. 2.3) in quanto, pur non essendo considerati nel Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, rappresentano degli aspetti fondamentali per garantire la qualità della vita delle persone con malattia rara. Dalla quinta edizione del rapporto il paragrafo in questione è stato arricchito anche con i dati relativi a due importanti servizi scolastici – scuola in ospedale e istruzione domiciliare – che interessano anche bambini e ragazzi con malattie rare nonché con un approfondimento sulle malattie rare in sede di riconoscimento dell'invalidità civile. Dall'edizione dello scorso anno il paragrafo in questione è stato ulteriormente implementato con dati relativi all'inclusione scolastica e lavorativa.

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

- A. il quinquennio 2016-2020;
- B. la data del 31-12-2020, laddove non erano disponibili dati in serie storica.

È in questa maniera disponibile una sorta di "fotografia" che confronta la situazione del sistema italiano delle malattie rare al termine del periodo di riferimento del PNMR 2013-2016 con la situazione attuale che ci auguriamo possa offrire un utile contributo al processo di elaborazione del nuovo PNMR.

Il lavoro svolto, grazie alla fondamentale collaborazione di numerose persone in rappresentanza di diversi enti/organizzazioni che qui ringraziamo⁴, pur nell'apprezzabilità del tentativo di sintesi e di organicità reso possibile dalla ricchezza di informazioni comunque disponibili nel nostro Paese relativamente alle persone con malattie rare, non è tuttavia esente da alcuni limiti, specie in alcune sub-aree territoriali, che riteniamo corretto esplicitare in una logica di miglioramento continuo del proprio operare, anche al fine di migliorare le future edizioni del rapporto:

³ Laddove rilevante sono stati inseriti anche provvedimenti degli anni precedenti, soprattutto nei casi in cui i relativi aspetti attuativi siano stati disciplinati nel quadriennio 2012-2015.

⁴ Gli enti/organizzazioni che hanno collaborato alla stesura del rapporto fornendo dati, indicazioni e suggerimenti sono più diffusamente ricordati nella sezione dei "Ringraziamenti" alla fine del documento.

- ▶ *la ridotta disponibilità di informazioni sulle malattie rare nei flussi informativi correnti;*
- ▶ *l'impossibilità di recuperare alcune informazioni con il dettaglio di effettivo interesse per problemi di classificazione dei sistemi informativi o di raccolta delle informazioni in essere;*
- ▶ *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.





INDICE

Prefazione - Terkel Andersen	I
Introduzione	II
Executive summary	IV
La metodologia di lavoro del settimo rapporto	IX
INDICE	1
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	3
2. Il quadro normativo italiano nel contesto europeo	6
2.1 Il quadro europeo	6
2.2 La rete nazionale italiana per le malattie rare	20
2.2.1 L'attività di UNIAMO nel 2020	29
3. Le persone con malattia rara in Italia	38
3.1 Il Registro Nazionale e i Registri Regionali delle Malattie Rare	38
3.2 Le persone con malattia rara in Italia: un tentativo di stima	39
3.2.1 La composizione per età	47
3.2.2 L'incidenza: una prima approssimazione	51
3.2.3 La composizione per gruppi di patologie	55
B. IL PANORAMA ITALIANO	
1. Prevenzione e diagnosi	58
1.1 Prevenzione primaria delle anomalie congenite	61
1.2 Screening neonatale	63
1.3 Screening uditivo e visivo per la sordità congenita e la cataratta congenita	71
2. Presa in carico	77
2.1 Rete per le malattie rare e centri di competenza	79
2.2 Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	90
2.3 Servizi socio-sanitari, sociali, scolastici e del lavoro	97
3. Trattamenti	117
3.1 Farmaci	117
3.2 Terapie avanzate e innovative	133
4. Ricerca	136
4.1 Ricerca e sperimentazioni cliniche	136
4.2 Bio-banche di ricerca	155
4.3 Registri di ricerca, registri di pazienti	159
5. Formazione	162
6. Informazione	167
7. Empowerment delle associazioni	179
Conclusioni	187
Bibliografia	188
Elenco degli acronimi e delle sigle utilizzati	193
Ringraziamenti	196
Associazioni affiliate ad UNIAMO	197

LE MALATTIE RARE: UNA SFIDA DI SISTEMA **A**



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



La legge statale determina annualmente il fabbisogno sanitario, ossia il livello complessivo delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Al finanziamento concorre lo Stato attraverso il riparto del **Fondo Sanitario Nazionale** (FSN) proposto dal Ministero della Salute sul quale si raggiunge un'intesa in sede di Conferenza Stato-Regioni, che viene poi recepita con propria delibera dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE¹).

Da segnalare positivamente come solo pochi giorni prima del riparto delle risorse del FSN 2019 sia intervenuta la firma del nuovo Patto per la Salute 2019-2021 che ha sancito un notevole incremento delle risorse destinate alla sanità: 114,4 miliardi di euro per l'anno 2019 (poi ridotti a 113,8 miliardi di cui 111,1 destinati al finanziamento indistinto dei LEA), 116,4 per l'anno 2020 e 117,9 per l'anno 2021. Tale previsione è stata ulteriormente rivista al rialzo per l'anno 2020 (anche se principalmente – 1,4 miliardi - per effetto delle misure di contrasto alla situazione di emergenza sanitaria da Covid-19 di cui agli articoli 1, commi 1 e 3, 2 -bis, commi 1, lettera a), e 5, 2 -ter, 2 -sexies, 3, commi 1, 2 e 3, e 4 -bis del Decreto legge n. 18 del 2020) con l'accordo raggiunto in sede di Conferenza Stato-Regioni sul finanziamento del SSN per l'anno 2020 per una cifra di complessivi 117,4 miliardi di euro (*Intesa, ai sensi dell'art. 115, comma 1, lettera a) del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112, sulla proposta del Ministro della salute di deliberazione del CIPE concernente il riparto tra le Regioni delle disponibilità finanziarie per il Servizio Sanitario Nazionale per l'anno 2020 - Rep. Atti n. 55/CSR del 31/03/2020*). La successiva Delibera del CIPE del 14 maggio 2020 n. 20 di riparto delle disponibilità finanziarie per il Servizio sanitario nazionale è stata pubblicata in GU solo in data 16 settembre 2020.



Negli anni Duemila – in particolare nella prima metà della decade 2000-2010 - si è assistito ad una vera e propria esplosione della spesa sanitaria di parte corrente, cresciuta ben oltre la dinamica riscontrata tra i consumi pubblici. Di contro, i finanziamenti dedicati hanno subito varie oscillazioni (fra i 111 miliardi e i 115 circa).

Non si può quindi non evidenziare come in questo frequente sfiorare al ribasso le cifre, uno dei pochi segnali in senso opposto **sia venuto proprio dal mondo delle malattie rare** con l'introduzione negli anni più recenti dello screening neonatale per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie (Legge n. 167/2016 e dal Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016 “*Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie*”) per la cui terapia, farmacologica o dietetica, 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 il provvedimento di revisione dei LEA e il conseguente allargamento dell'elenco delle malattie rare di cui all'art. 52 e all'Allegato 7 del DPCM “*Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502*”. Per l'attuazione dei nuovi LEA sono stati destinati, già dal 2016, 800 milioni in più di Fondo Sanitario Nazionale. A questi vanno ad aggiungersi le risorse previste per l'avvio dello screening neonatale esteso (SNE) di cui all'art. 1 co. 229 della legge di stabilità per il 2014 (legge 147/2013, 5 milioni dal 2014) e dall'art. 1, co. 167, della legge di stabilità per il 2015 (Legge 190/2014, ulteriori 5 milioni dal 2015): le risorse complessivamente allocate a tale scopo per il triennio – pari a complessivi 25 milioni di euro – sono state oggetto di una specifica intesa in sede di Conferenza Stato-Regioni che è divenuta pienamente esecutiva a fine giugno 2017 con la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale (GU) della delibera del CIPE del 3 marzo 2017 che ripartisce tra le Regioni le risorse in questione per l'attuazione dello screening neonatale metabolico allargato (anni 2014-2016). In tema di screening neonatale va positivamente rilevato anche il successivo

¹Dal 1° gennaio 2021 il Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE) ha cambiato nome in Comitato interministeriale per la programmazione economica e lo sviluppo sostenibile (CIPESS).

l'allargamento alle malattie neuromuscolari di origine genetica, alle immunodeficienze congenite severe e a malattie da accumulo lisosomiale avvenuto con la Legge di Bilancio 2019 con una dotazione di ulteriori 4 milioni di euro e grazie al cosiddetto emendamento Noja al Decreto Legge Milleproroghe (art. 25 del Decreto legge 30 dicembre 2019, n. 162, convertito, con modificazioni, dalla legge 28 febbraio 2020, n. 8) che, modificando la Legge n. 167/2016, ha stabilito un termine preciso (fine giugno 2020, successivamente esteso con la Legge del 26 febbraio 2021 n. 21 a fine maggio 2021²) entro il quale il Ministero della Salute, con il supporto del Gruppo di lavoro SNE (istituito con Decreto del Ministero della Salute del 17 settembre 2020), le cui attività sono iniziate il 30 novembre 2020, avrebbe dovuto completare il processo di revisione e ampliamento del panel di malattie diagnosticabili tramite screening e ha previsto un aumento di fondi pari a 2 milioni di euro in più per l'anno 2020 e ulteriori 2 milioni per il 2021 per la diagnosi precoce tramite screening. Per una trattazione più ampia di questo punto si rimanda alla consultazione della Sezione B) (Paragrafo B1. Prevenzione e Diagnosi).

Figura 1. Il finanziamento del Servizio Sanitario Nazionale, Anni 2014-2020 (dati in miliardi di euro)

Provvedimento	Anno	Dotazione
Delibera Comitato interministeriale per la programmazione economica del 29 aprile 2015 n. 52	2014	109,9
Delibera Comitato interministeriale per la programmazione economica del 3 marzo 2017 n. 27	2015	109,7
Delibera Comitato interministeriale per la programmazione economica del 3 marzo 2017 n. 34	2016	111,0
Delibera Comitato interministeriale per la programmazione economica del 22 dicembre 2017 n. 117	2017	111,7
Delibera Comitato interministeriale per la programmazione economica el 28 novembre 2018 n. 72	2018	112,7
Delibera Comitato interministeriale per la programmazione economica del 20 dicembre 2019 n. 82	2019	113,8
Delibera Comitato interministeriale per la programmazione economica del 14 maggio 2020 n. 20	2020	117,4 ³

4



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**, da un lato, e il **Fondo Nazionale per le Non Autosufficienze**, dall'altro.



Da ultimo, finalmente, nel 2020 ha mosso i primi passi operativi anche il **Fondo per il sostegno del ruolo di cura e di assistenza del caregiver familiare** introdotto, per la prima volta, dalla legge di bilancio 2018 (Legge 205/2017) che all'art. 1, comma 255, fornisce la definizione di caregiver familiare come *“la persona che assiste e si prende cura del coniuge, dell'altra parte dell'unione civile tra persone dello stesso sesso o del convivente di fatto ai sensi della Legge 76/2016, di un familiare o di un affine entro il secondo grado, ovvero”,* in presenza di un handicap grave, *“di un familiare entro il terzo grado che, a causa di malattia, infermità o disabilità, anche croniche o degenerative, non sia autosufficiente e in grado di prendersi cura di sè, sia riconosciuto invalido in quanto bisognoso di assistenza globale e continua di lunga*

²Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 31 dicembre 2020, n. 183.

³Lo stanziamento è stato elevato a 119,8 miliardi dall'Accordo Conferenza Stato Regione n. 227/CSR del 17/12/2020

durata o sia titolare di indennità di accompagnamento". La legge di bilancio 2018 ha istituito il Fondo per il sostegno dei caregiver familiari con una dotazione iniziale prevista di 20 milioni di euro per ciascuno degli anni 2018, 2019 e 2020. La successiva legge di bilancio 2019 ha confermato questa previsione incrementandola di 5 milioni di euro per ciascuno degli anni 2019, 2020, 2021. Pertanto, la rimodulazione complessiva della dotazione del Fondo prevedeva 25 milioni nel 2019 e 2020 (23,8 milioni secondo la successiva legge di bilancio 2020) e 5 milioni per il 2021. Le somme residue e non impiegate del Fondo, al termine di ciascun esercizio finanziario, sono state versate all'entrata del bilancio dello Stato per essere riassegnate al medesimo Fondo. Con il Decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri - Dipartimento per le Politiche della Famiglia del 22 ottobre 2020 è stato effettuato il riparto alle Regioni delle risorse del Fondo relative agli anni 2018-2019 e 2020 per complessivi 68,3 milioni di euro per interventi di sollievo e sostegno destinati al caregiver familiare. In ultimo, la legge di bilancio 2021 (Legge n. 178 del 2020), ha dotato il fondo, per il 2021, di risorse pari a circa 23,7 milioni di euro. Con la legge di approvazione del bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2021 e del bilancio pluriennale per il triennio 2021-2023 (Legge 30 dicembre 2020, n.178 recante "*Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2021 e bilancio pluriennale per il triennio 2021-2023*") è stato istituito nello stato di previsione del Ministero del lavoro e delle politiche sociali un secondo "Fondo per il sostegno del ruolo di cura e di assistenza del caregiver familiare" con una dotazione complessiva di 90 milioni di euro dal 2021 al 2023 (30 milioni di euro all'anno). Da ricordare, infine, il Decreto legge del 19 marzo 2021 n. 41 "Misure urgenti in materia di sostegno alle imprese e agli operatori economici, di lavoro, salute e servizi territoriali, connesse all'emergenza da Covid-19" (cd. "decreto Sostegni") convertito con modificazioni dalla L. 21 maggio 2021, n. 69 con il quale è stato istituito un **Fondo per l'inclusione delle persone con disabilità** con una dotazione di 100 milioni di euro per l'anno 2021.





Fondo Sanitario Nazionale

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

- ▶ **entrate proprie delle aziende** del Servizio Sanitario Nazionale (ticket e ricavi derivanti dall'attività intramoenia dei propri dipendenti);
- ▶ **fiscalità generale delle Regioni**: imposta regionale sulle attività produttive (IRAP) nella componente di gettito destinata al finanziamento della sanità, e addizionale regionale all'imposta sul reddito delle persone fisiche (IRPEF);
- ▶ **compartecipazione delle Regioni a statuto speciale e delle Province autonome di Trento e di Bolzano**: tali enti compartecipano al finanziamento sanitario fino a concorrenza del fabbisogno non soddisfatto dalle fonti descritte nei punti precedenti, tranne la Regione siciliana, per la quale l'aliquota di compartecipazione è fissata dal 2009 nella misura del 49,11% del suo fabbisogno sanitario (Legge n. 296/2006 art. 1, comma 830);
- ▶ **bilancio dello Stato**: esso finanzia il fabbisogno sanitario non coperto dalle altre fonti di finanziamento essenzialmente attraverso la compartecipazione all'imposta sul valore aggiunto (IVA) destinata alle Regioni a statuto ordinario, le accise sui carburanti e attraverso il Fondo Sanitario Nazionale (una quota del quale 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 di parte corrente, 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%) – ma con dinamiche di spesa molto diversificate a livello regionale dove si sono registrati aumenti superiori al 50% in tutte le regioni del meridione, con la sola esclusione di Basilicata e Sardegna. Negli anni successivi il trend di crescita è continuato, ma con incrementi marginali via via più contenuti: si è saliti, infatti, a 104,2 miliardi nel 2009, a 105,6 nel 2010, a 106,9 nel 2011, a 108,0 nel 2012, fino ad arrivare ai 111 del 2016. Il trend crescente, con la sola eccezione dell'anno 2013 (107 miliardi), maschera solo parzialmente le difficoltà di copertura del crescente fabbisogno e l'acceso confronto che ha caratterizzato in questi ultimi anni il rapporto fra il livello centrale e le regioni, fortemente condizionati, il primo da esigenze di finanza pubblica e vincoli europei e le seconde dalla necessità di assicurare le prestazioni ai cittadini senza introdurre ulteriori oneri a loro carico. Gli importi finali del finanziamento annuale del FSN precedentemente indicati, soprattutto per il periodo più recente – 2010-2016 - sono il risultato dello stanziamento iniziale al netto di tutte le manovre intervenute successivamente, generalmente in termini di riduzione, come riportato più diffusamente nella seconda edizione di MonitoRare. Questa dialettica fra livello centrale e locale ha comportato notevoli ritardi, specie per il triennio 2014-2016 (con particolare riferimento al finanziamento del Patto per la salute 2014-2016¹), nella deliberazione dei provvedimenti definitivi del CIPE, inerenti alla ripartizione tra le Regioni e le Province autonome della quota indistinta del FSN.

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

¹ Basti qui ricordare come lo stanziamento iniziale per l'anno 2015 previsto dal Patto per la salute 2014-2016 in 115 miliardi di euro sia dapprima stato portato a 113 miliardi e quindi a 109 miliardi per esigenze di finanza pubblica per, infine, attestarsi con l'intesa del 23 dicembre 2015 in Conferenza Stato-Regioni a 109,7 miliardi. Per maggiori dettagli si rimanda alla consultazione della precedente edizione di MonitoRare.





rideterminare il livello del finanziamento del SSN ad un valore di poco superiore ai 113 miliardi di euro per l'anno 2017 e quasi pari a 115 per l'anno 2018. Successivamente, la legge di bilancio 2017 (Legge n. 232/2016) ha ancora rideterminato, in diminuzione, il livello del finanziamento del fabbisogno sanitario nazionale standard cui concorre lo Stato, portandolo a 113 miliardi di euro per il 2017, a 114 miliardi di euro per il 2018 e 115 miliardi di euro per il 2019. Per quanto riguarda il 2017, la Conferenza delle Regioni del 23 febbraio, ha approvato all'unanimità il riparto del Fondo Sanitario Nazionale 2017, la cui dotazione finale è passata dai 109,2 miliardi di euro inizialmente previsti ai 111,7 miliardi di euro finali di cui alla Delibera 22 dicembre 2017 n. 117 del CIPE "*Fondo sanitario nazionale 2017 - Riparto delle disponibilità finanziarie per il Servizio sanitario nazionale*". Corre l'obbligo di evidenziare come si tratti di una cifra inferiore alla previsione della Legge di Bilancio per il 2017 (113 miliardi – Legge n. 232/2016) e anche a quella prevista dalla Legge di Stabilità del 2016 (112,5 miliardi che a sua volta aveva già ridotto di circa 4 miliardi gli stanziamenti previsti).

Analogamente le previsioni di 114 miliardi di euro per il 2018 sono successivamente scese dapprima a 113,4 miliardi per poi calare ulteriormente fino ai 112,7 miliardi finali di cui alla Delibera 28 novembre 2018 n. 72 del CIPE "*Fondo sanitario nazionale 2018 - Riparto delle disponibilità finanziarie per il Servizio sanitario nazionale*" (che includono anche i 30 milioni di euro, che la legge di bilancio 2018 ha destinato ai fondi contrattuali per il trattamento economico accessorio della dirigenza medica, sanitaria e veterinaria). La maggior parte di queste risorse, ovvero 109,9 miliardi di euro, sono destinate al finanziamento indistinto dei LEA inclusa la quota destinata alla cura e alla prevenzione della fibrosi cistica. Il 2019 è stato un anno più positivo in quanto la Delibera 20 dicembre 2019 n. 82 del CIPE "*Fondo sanitario nazionale 2019 - Riparto delle disponibilità finanziarie per il Servizio sanitario nazionale*" ha determinato in complessivi 113,8 miliardi di euro le risorse assegnate al SSN, pur anche se in questo caso il valore finale è inferiore ai 115 miliardi dapprima previsti dalla Legge di Bilancio 2017 (Legge n. 232/2016) e ai 114,4 successivamente previsti dalla Legge di Bilancio 2019 (Legge n. 145/2018)²; sale a oltre 111 miliardi di euro la quota parte di risorse destinate al finanziamento indistinto dei LEA (che include anche le risorse per lo SNE).

² In ragione delle riduzioni operate a) per euro 164 milioni, per il finanziamento del Fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali innovativi ai sensi dell'art. 1, comma 400 della legge 11 dicembre 2016, n. 232; b) per euro 500 milioni per il finanziamento di un Fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali oncologici innovativi ai sensi del comma 401 del citato art. 1 della legge n. 232 del 2016.





Il provvedimento dell'anno 2020 destina al finanziamento indistinto dei LEA una quota pari a complessivi 113,2 miliardi di euro con un incremento di oltre 2 miliardi di euro rispetto all'anno precedente. A fine 2020, considerate le ulteriori modifiche introdotte per l'anno 2020 dalla normativa a seguito del perdurare della situazione di emergenza epidemiologica (in particolare il decreto legge 19 maggio 2020, n. 34, convertito con modificazioni, con legge 17 luglio 2020, n. 77 e il decreto legge 14 agosto 2020, n. 104, convertito con modificazioni, con legge 13 ottobre 2020, n. 126) si è resa necessaria una rideterminazione dello stanziamento iniziale sul quale è stato raggiunto l'accordo in sede di Conferenza Stato-Regioni in data 17 dicembre 2020 elevando lo stanziamento complessivo a 119,8 miliardi di euro (*Intesa sull'integrazione e modifica dell'Intesa Atto rep. N. 55/CSR del 31 marzo 2020 resa ai sensi dell'art.115, comma 1, lettera a) del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112, sulla proposta del Ministro della salute di deliberazione del CIPE concernente il riparto tra le Regioni delle disponibilità finanziarie per il Servizio Sanitario Nazionale per l'anno 2020 - Rep. Atti n. 227/CSR del 17/12/2020*). Da tenere presente che anche nel 2020 è stata operata la riduzione di 164 milioni di euro destinati al finanziamento del Fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali innovativi ai sensi del comma 400, dell'art. 1 della legge 11 dicembre 2016, n. 232 e di 500 milioni destinati al finanziamento di un Fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali oncologici innovativi ai sensi del comma 401 del citato art. 1 della legge n. 232 del 2016.



Il **Fondo Nazionale per le Politiche Sociali** (FNPS), istituito dall'articolo 59, comma 44 della Legge 27 dicembre 1997 n. 449, è un fondo destinato alle Regioni per lo sviluppo della rete integrata di interventi e servizi sociali, come previsto dalla Legge n. 328/2000¹. Una quota del Fondo è inoltre attribuita al Ministero del lavoro e delle politiche sociali (MLPS) per gli interventi a carattere nazionale. Si tratta di un Fondo in cui lo Stato interviene, nel quadro delle proprie competenze costituzionali, distribuendo le quote alle Regioni titolari degli interventi, dopo averne definito il riparto con la Conferenza Unificata. Si tratta pertanto di fondi che non finanziano specifiche progettualità - se non marginalmente e solo laddove previsto nell'intesa con le Regioni e le autonomie locali - ma la rete ordinaria di interventi e servizi sociali. Dal 2008 al 2010 i trasferimenti dal livello centrale a quello locale sono stati drasticamente ridotti per sostanzialmente quasi azzerarsi nel 2012 (42,7 milioni di euro di cui solo 10,6 distribuiti destinati al livello locale); negli anni successivi si è assistito ad una ripresa del livello di finanziamento del fondo: 339 milioni di euro nel 2013 e 293 nel 2014. Con la legge di stabilità del 2015 (Legge 23 dicembre 2014 n. 190) si è provveduto a stabilire una dotazione finanziaria annua, strutturale, di 300 milioni a decorrere dal 2015. La dotazione del fondo del 2015 è quindi salita a 313 milioni di euro per calare leggermente (311,6 milioni di euro rispetto ai 313 previsti) nel 2016, anno in cui, peraltro, il riparto è avvenuto solo nell'autunno inoltrato: il Decreto del MLPS porta, infatti, la data del 10 ottobre 2016. Questo termine temporale è stato addirittura superato nelle due annualità successive nelle quali il Decreto di riparto è intervenuto solo a fine novembre contribuendo a determinare un quadro di incertezza nelle scelte relative alla programmazione dei servizi. Per l'annualità 2017, l'entità delle risorse effettivamente ripartite è pari a 77,8 milioni di euro, anziché 313 milioni, per effetto di due disposizioni. L'Intesa del 23 febbraio 2017 tra Governo, Regioni e Province Autonome, che riduce a 99,8 milioni di euro le risorse del FNPS da ripartire e l'entrata in vigore del Codice del Terzo settore (Decreto Legislativo 3 luglio 2017 n. 117), che, a decorrere dall'anno 2017, trasferisce le risorse finanziarie del FNPS destinate alla copertura degli oneri relativi agli interventi in materia di Terzo settore di competenza del Ministero del lavoro e delle politiche sociali su un apposito capitolo di spesa iscritto nello stato di previsione del Ministero del lavoro e delle politiche sociali. Con il medesimo Decreto 2017 sono state ripartite alle Regioni anche le risorse afferenti al «Fondo per la lotta alla povertà e all'esclusione sociale», pari a 212 milioni di euro portando il totale 2018 ad una cifra di poco inferiore ai 290 milioni di euro. In maniera analoga, l'effettivo riparto delle risorse del FNPS 2018, pari a circa 276 milioni di euro² di cui 9,2 trattenuti a livello centrale) è avvenuto solo con il Decreto Ministeriale - Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali 26 novembre 2018 *“Riparto del fondo nazionale politiche sociali e quota del fondo per la lotta alla povertà e all'esclusione sociale annualità 2018”* (pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 10 gennaio 2019). La riduzione dell'ammontare del FNPS 2018 era stata anticipata dal Decreto 28 dicembre 2017 (*“Ripartizione in capitoli delle Unità di voto parlamentare relative al bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2018 e per il triennio 2018-2020”* – Tabella 4) con il quale il FNPS veniva ridotto a 276 milioni di euro per il 2018 e a 281 milioni di euro rispettivamente per il successivo biennio.

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

- ▶ il comma 6, lettera a), che prevede che la rete elabori un Piano sociale nazionale, quale strumento programmatico per l'utilizzo delle risorse del Fondo nazionale per le politiche sociali;
- ▶ il comma 7, che prevede che il piano abbia natura triennale con eventuali aggiornamenti annuali e che il piano medesimo sia adottato nelle medesime modalità con le quali i fondi cui si riferisce sono ripartiti alle regioni.

¹Per una trattazione più estesa del Fondo Nazionale Politiche Sociali si rimanda alla consultazione del sito www.condicio.it che presenta un'interessante e approfondita disamina dell'oggetto.

²A valere sulla quota del Fondo nazionale per le politiche sociali destinata alle regioni sono finanziate, per non meno di 4 milioni di euro, azioni volte all'implementazione delle Linee di indirizzo sull'intervento con bambini e famiglie in situazione di vulnerabilità (P.I.P.P.I.) di cui all'accordo in Conferenza unificata ai sensi del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281 in data 21 dicembre 2017 tra il Governo, le regioni e Province autonome di Trento e Bolzano e le autonomie locali. Tale “finalizzazione” è stata mantenuta anche nel decreto di riparto del FNPS del 2019.





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

Con la *"Seconda nota di variazioni al bilancio di previsione dello stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021"*, la dotazione annuale del FNPS è stata elevata a 401 milioni di euro a decorrere dall'anno 2019 poi ridotti a 394 milioni di euro³ (di cui 2,2 trattenuti a livello centrale per gli interventi a carico del Ministero e la copertura degli oneri di funzionamento finalizzati al raggiungimento degli obiettivi istituzionali) con il Decreto 30 dicembre 2019 *"Ripartizione in capitoli delle Unità di voto parlamentare relative al bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2020 e per il triennio 2020-2022"*. Per l'anno 2020 la dotazione annuale del FNPS ha registrato un calo di 10,7 milioni di euro⁴ assestandosi su di un valore di poco inferiore ai 383,3 milioni di euro (di cui 1,4 trattenuti a livello centrale per gli interventi a carico del Ministero e la copertura degli oneri di funzionamento finalizzati al raggiungimento degli obiettivi istituzionali) come disposto dal Decreto interministeriale del 19 novembre 2020. La legge di bilancio 2021 (Legge 30 dicembre 2020, n.178 recante *"Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2021 e bilancio pluriennale per il triennio 2021-2023"*) ha previsto, per ciascun anno del triennio 2021-2023, un finanziamento del FNPS di circa 392 milioni di euro.

Figura 2. La dotazione del FNPS, Anni 2014-2020 (dati in milioni di euro)

Provvedimento	Anno	Dotazione ⁵
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 21 febbraio 2014	2014	293
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 4 maggio 2015	2015	313
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 10 ottobre 2016	2016	311,6
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 23 novembre 2017	2017	289,8 (77,8+212)
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 26 novembre 2018	2018	275,9
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 4 settembre 2019	2019	393,9
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 19 novembre 2020	2020	383,3

³La riduzione è legata alla Legge 17 dicembre 2018 n. 136, di conversione con modificazioni del decreto-legge 23 ottobre 2018 n. 119, che all'art. 25-quater, comma 6, stabilisce che a decorrere dall'anno 2019 gli oneri relativi agli interventi in materia di politiche migratorie di competenza del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, per l'ammontare di 7 milioni di euro, sono trasferiti, per le medesime finalità, dal Fondo nazionale per le politiche sociali ad appositi capitoli di spese obbligatorie.

⁴La riduzione è legata a quanto disposto dall'art. 3, comma 1, lettera b) del Decreto legge 3 settembre 2019 n. 101 convertito nella Legge 2 novembre 2019 n. 128 recante "Disposizioni urgenti per la tutela del lavoro e per la risoluzione delle crisi aziendali".

⁵A 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).



Il **Fondo Nazionale per le Non Autosufficienze** (FNNA) è stato istituito nel 2006 con Legge n. 296 del 27 dicembre 2006 (art. 1, co. 1264), con l'intento di fornire sostegno a persone con gravissima disabilità e ad anziani non autosufficienti al fine di favorirne una dignitosa permanenza presso il proprio domicilio evitando il rischio di istituzionalizzazione, nonché per garantire, su tutto il territorio nazionale, l'attuazione dei livelli essenziali delle prestazioni assistenziali. Tali risorse sono aggiuntive rispetto alle risorse già destinate alle prestazioni e ai servizi a favore delle persone non autosufficienti da parte delle Regioni nonché da parte delle autonomie locali e sono finalizzate alla copertura dei costi di rilevanza sociale dell'assistenza sociosanitaria. La dotazione del FNNA è salita dagli iniziali 100 milioni di euro dell'anno 2007, ai 300 milioni del 2008 fino ai 400 milioni del 2009 e del 2010. Successivamente si è osservata una forte contrazione nel 2011 - 100 milioni centrati sugli interventi a favore della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) - e, una nuova ripresa nell'anno 2013 (275 milioni). Nella Legge di stabilità per il 2014 le risorse assegnate al FNNA ammontavano ad euro 350 milioni, ripartite alle Regioni con Decreto interministeriale e dopo un'intesa raggiunta fra Ministeri e Regioni, assieme alle associazioni delle persone con disabilità: il 40% delle risorse per il 2014 sono state destinate ad interventi a favore delle gravissime disabilità, inclusa la SLA. Dal 2014 è stata individuata una quota pari a 10 milioni di euro, attribuita al Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali ai fini della promozione di interventi innovativi in materia di vita indipendente nell'ambito del Programma di azione biennale per la promozione dei diritti e l'integrazione delle persone con disabilità (tale quota, come vedremo più avanti, è stata elevata a 15 milioni di euro negli anni 2017 e 2018). Con la Legge n. 208 del 28 dicembre 2015 (Legge di Stabilità 2016) il FNNA è stato elevato strutturalmente a 400 milioni di euro annui¹ (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 SLA. Come per il FNPS, anche per FNNA a partire dal 2016 si è registrata una progressiva dilazione nel tempo del termine di approvazione del Decreto di riparto fra le Regioni delle somme assegnate. La Legge di Bilancio 2017 (Legge 11 dicembre 2016, n. 232) ha incrementato il FNNA di ulteriori 50 milioni di euro annui per un totale di 450 milioni di euro annui a decorrere dall'anno 2017. Per l'annualità 2017, l'entità delle risorse effettivamente ripartite è stata pari a 513,6 milioni di euro, per effetto di due disposizioni. In particolare, la nota del 20 marzo 2017 del Presidente della Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, che ha espresso la volontà di integrare, con risorse proprie e per un importo complessivo pari a 50 milioni di euro, le risorse nazionali afferenti al FNNA, a seguito del ridimensionamento che si era precedentemente concordato con l'Intesa del 23 febbraio 2017 e il comma 109, dell'art. 1, della Legge 24 dicembre 2012, n. 228, che dispone l'incremento del FNNA, sino alla concorrenza di 40 milioni di euro annui, con le eventuali risorse derivanti dalle attività di accertamento della permanenza dei requisiti sanitari nei confronti dei titolari di invalidità civile, cecità civile, sordità civile, handicap e disabilità svolte dall'INPS e dall'esito delle verifiche straordinarie. Con la *"Seconda nota di variazioni al bilancio di previsione dello stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021"*, la dotazione annuale del FNNA è stata elevata a circa 570 milioni di euro (per la precisione, a 573 milioni di euro per il 2019, 571 per il 2020 e 569 per il 2021).

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

¹ Questa è stata la dotazione del fondo per l'anno 2015.





trattenuti a livello centrale a beneficio del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, per sperimentazioni relative all'implementazione del Secondo Programma di azione biennale per la promozione dei diritti e l'integrazione delle persone con disabilità. Nel 2019 il provvedimento di riparto del FNNA ha adottato il Piano nazionale per la non autosufficienza, relativo al triennio 2019-2021, e confermato le previsioni economiche in quanto la dotazione complessiva del fondo ha raggiunto i 573,2 milioni di euro (di cui 23,2 milioni stimati dalle attività di accertamento della permanenza dei requisiti sanitari nei confronti dei titolari di invalidità civile, cecità civile, sordità civile, handicap e disabilità svolte dall'INPS e dall'esito delle verifiche straordinarie), integralmente ripartiti fra le Regioni. Ulteriormente ribadito l'investimento prioritario a favore delle persone in condizione di disabilità gravissima a cui è vincolato in maniera esclusiva una quota non inferiore al 50% delle risorse complessivamente assegnate a ciascuna Regione e il vincolo sull'utilizzo di 15 milioni di euro per sostenere progetti di vita indipendente in attuazione del Secondo Programma di azione biennale per la promozione dei diritti e l'integrazione delle persone con disabilità.

Con l'approvazione del bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2020 e del bilancio pluriennale per il triennio 2020-2022 (Legge 17 dicembre 2019 n. 160 recante "*Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2020 e bilancio pluriennale per il triennio 2020-2022*"), il FNNA è stato elevato a 621 milioni di euro per il 2020, che scendono a 568,9 milioni per il 2021 e a 567 milioni per il 2022. Successivamente con la Legge 30 dicembre 2020, n.178 recante "*Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2021 e bilancio pluriennale per il triennio 2021-2023*" per ciascuno degli anni 2021, 2022 e 2023 il Fondo viene aumentato di 100 milioni (per un totale di 668 milioni per il 2021, 667 milioni per il 2022 e 665 milioni per il 2023).

Figura 3. La dotazione del FNNA, Anni 2014 – 2020 (dati in milioni di euro)

Provvedimento	Anno	Dotazione ²
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro della Salute e il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 7 maggio 2014	2014	350
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro della Salute e il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 14 maggio 2015	2015	400
Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro della Salute e il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 26 settembre 2016	2016	400
Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 27 novembre 2017 (pubblicato in Gazzetta Ufficiale solamente in data 9 febbraio 2018)	2017	463,6
Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 dicembre 2018 (pubblicato in Gazzetta Ufficiale solamente in data 11 febbraio 2019)	2018	475,7
Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 21 novembre 2019	2019	573,2
Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 21 novembre 2019 + Legge 17 dicembre 2019 n. 160	2020	621

² 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).



Il quadriennio 2017-2020 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"³. Sulla base delle previsioni normative e dei Decreti di riparto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, infatti, le Regioni hanno proceduto a definire gli indirizzi di programmazione regionale per l'utilizzo delle risorse del **Fondo per l'assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare**, che sono stati successivamente oggetto di valutazione da parte del Ministero del lavoro e delle politiche sociali e quindi adottati dalle Giunte regionali. In questa maniera si è avviato prima l'utilizzo dei 90 milioni per l'anno 2016 e poi dei 38,3 milioni di euro per l'anno 2017 previsti dalla Legge di Stabilità 2016 (Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del 23 novembre 2016) per il fondo dedicato al cd. "dopo di noi" istituito dalla Legge n. 112/2016 e, da ultimo, dei 51,1 milioni di euro per l'anno 2018 (Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del 15 novembre 2018) e dei 56 milioni di euro per l'anno 2019 (Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del 21 novembre 2019). Il decreto del Ministro dell'economia e delle finanze del 30 dicembre 2019 concernente la ripartizione in capitoli delle unità di voto parlamentare relative al bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2020 e per il triennio 2020-2022 ha incrementato a 58,1 milioni di euro la disponibilità per l'anno 2020 del «Fondo per l'assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare». Successivamente, il Decreto legge 19 maggio 2020, n. 34, all'art. 104, comma 2, al fine di potenziare i percorsi di accompagnamento per l'uscita dal nucleo familiare di origine ovvero per la deistituzionalizzazione, gli interventi di supporto alla domiciliarità e i programmi di accrescimento della consapevolezza, di abilitazione e di sviluppo delle competenze per la gestione della vita quotidiana e per il raggiungimento del maggior livello di autonomia possibile, per le persone con disabilità grave prive del sostegno familiare, in conseguenza della emergenza epidemiologica da Covid-19, ha disposto un incremento di 20 milioni di euro per l'anno 2020 del Fondo per l'assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare di cui all'art. 3, comma 1, della legge n. 112 del 2016. Infine con la Legge 30 dicembre 2020, n.178 recante "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2021 e bilancio pluriennale per il triennio 2021-2023" per ciascuno degli anni 2021, 2022 e 2023 il Fondo è stato incrementato di 20 milioni (per un totale di 76 milioni per ciascuno degli anni 2021, 2022 e 2023).

Figura 4. La dotazione del Fondo per l'assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare (Legge n. 112/2016), Anni 2016-2020 (dati in milioni di euro)

Provvedimento	Anno	Dotazione ⁴
Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del 23 novembre 2016	2016	90
Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del 21 giugno 2017	2017	38,3
Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del 15 novembre 2018	2018	51,1
Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del 21 novembre 2019	2019	56,1
Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 21 dicembre 2020	2020	78,1

³ Per una trattazione più diffusa di questo punto si rimanda alla Sezione B) par. B2.3 "Servizi socio-sanitari, sociali, scolastici e del lavoro".

⁴ A partire dall'anno 2010 le somme riferite alle Province Autonome di Trento e Bolzano sono rese indisponibili, pur essendo calcolate ai fini dei decreti di riparto (Riferimenti normativi: comma 109 dell'art. 2 della Legge n. 191 del 23 dicembre 2009 e in applicazione della Circolare n. 0128699 del 5 febbraio 2010 del Ministero dell'economia e delle finanze).

2 Il quadro normativo italiano nel contesto europeo

2.1 IL QUADRO EUROPEO

L'Unione Europea ha avviato fin dal 1999 una serie di misure per affrontare le malattie rare, tracciando una sorta di "via europea" in materia. Non è irrilevante osservare come in Europa si cominci a parlare di malattie rare in contemporanea alla nascita di EURORDIS - European Organisation for Rare Diseases - l'organizzazione europea delle persone con malattia rara (www.eurordis.org), 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 alle persone con malattia rara e ai loro familiari e caregiver.

Nel corso degli anni, varie sono state le azioni, le Raccomandazioni e le Leggi che hanno implementato la tutela delle persone con malattia rara in Italia.

L'istituzione delle Reti europee di riferimento (European Reference Network - ERN) ha sicuramente caratterizzato gli ultimi 5 anni a livello europeo grazie al suo processo di definizione, implementazione e avvio. Le ERNs sono reti europee di Health Care Provider (HCP) - centri di expertise, prestatori di assistenza sanitaria e laboratori - che forniscono un quadro di riferimento per i percorsi sanitari delle persone con malattia rara integrando un elevato livello di competenze in grado di rafforzare la collaborazione e agevolare la condivisione di conoscenze attraverso l'Unione Europea anche nei Paesi dove l'expertise non è presente.

6 | Le persone con malattia rara sono rappresentate nel sistema di governance e di sviluppo delle ERNs attraverso gli *European Patient Advocacy Groups* (ePAGs), promossi da EURORDIS per coinvolgere le associazioni delle persone con malattia rara e garantire un processo democratico di rappresentanza nei processi decisionali riguardanti le ERNs. I rappresentanti dell'ePAG, democraticamente eletti, hanno il compito di raccogliere e trasmettere le opinioni delle persone con malattia rara e dei loro familiari con l'obiettivo di favorire la migliore gestione delle ERNs fungendo da strumento di collegamento fra le persone con malattia rara e i Board delle rispettive ERNs, al cui tavolo siede anche uno dei rappresentanti ePAG. Tutti i rappresentanti ePAG hanno un ruolo nei vari sotto comitati, anche trasversali, della rete di riferimento. I rappresentanti ePAG sono affiancati dallo staff di EURORDIS per una costante azione di formazione e di supporto (vd. par. 2.1.1).

APPROFONDIMENTO

La fotografia della realtà italiana attraverso gli indicatori EUCERD

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 del 2009. 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 disamina¹), il merito della Raccomandazione EUCERD è molto importante perché ha orientato alla raccolta di una base comune di informazioni di rilevante valore di cui non solo la Commissione Europea può disporre per verificare l’implementazione della “Raccomandazione del Consiglio Europeo dell’8 giugno 2009 su un’azione nel settore delle malattie rare”, ma che anche i singoli Stati Membri possono avere a disposizione sia per verificare dove si posizionano nel confronto con gli altri Paesi sia per elaborare degli indicatori a livello nazionale, con i necessari adattamenti del caso, per monitorare e valutare l’attuazione dei propri Piani/Strategie. La figura fornisce l’aggiornamento a fine 2020 della fotografia della realtà italiana attraverso gli indicatori EUCERD.

ID	Indicatore	ITALIA (2016)	ITALIA (2017)	ITALIA (2018)	ITALIA (2019)	ITALIA (2020)
1	Esistenza di regolamenti, leggi o equivalenti decisioni nazionali ufficiali, che supportano l’attuazione e lo sviluppo di un Piano Nazionale per le malattie rare	Si, PNMR 2013-2016	Si, PNMR 2013-2016 (scaduto)	Si, PNMR 2013-2016 (scaduto)	Nominato Gruppo di lavoro per nuovo PNMR	Nominato Gruppo di lavoro per nuovo PNMR
2	Esistenza di un Comitato di esperti sulle malattie rare	No. La sua costituzione è prevista nel PNMR 2013-2016 e prevede la rappresentanza degli stakeholder	No. La sua costituzione è prevista nel PNMR 2013-2016 e prevede la rappresentanza degli stakeholder	No. La sua costituzione è prevista nel PNMR 2013-2016 e prevede la rappresentanza degli stakeholder	Nominato Gruppo di lavoro per nuovo PNMR ²	Nominato Gruppo di lavoro per nuovo PNMR ³
3	Rappresentanza ufficiale e permanente dei pazienti nelle fasi di sviluppo, monitoraggio e valutazione del Piano	No, solo consultazione in fase di sviluppo	No, solo consultazione in fase di sviluppo	No, solo consultazione in fase di sviluppo	Rappresentante associazioni PcMR fra i componenti del Gruppo di lavoro per nuovo PNMR	Rappresentante associazioni PcMR fra i componenti del Gruppo di lavoro per nuovo PNMR

¹Basti 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.

²Il tavolo di lavoro svolge anche funzioni di Organismo di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo degli ERNs

³Si veda nota sopra

ID	Indicatore	ITALIA (2016)	ITALIA (2017)	ITALIA (2018)	ITALIA (2019)	ITALIA (2020)
4	Adozione della definizione EU di malattia rara	Sì, le misure del Piano / strategia vengono applicate utilizzando la definizione UE	Sì, le misure del Piano / strategia vengono applicate utilizzando la definizione UE	Sì, le misure del Piano / strategia vengono applicate utilizzando la definizione UE	Sì, le misure del Piano / strategia vengono applicate utilizzando la definizione UE	Sì, le misure del Piano / strategia vengono applicate utilizzando la definizione UE
5	Presenza di una politica nazionale per la creazione di Centri di competenza per le malattie rare	Sì, esistente, pienamente attuato	Sì, esistente, pienamente attuato	Sì, esistente, pienamente attuato	Sì, esistente, pienamente attuato	Sì, esistente, pienamente attuato
6	Numero di Centri di competenza nazionali e regionali rispondenti alla politica nazionale	Tutti (n=199) 3,3 centri per milione di abitanti	Tutti 4,0 centri per milione di abitanti	Tutti 3,2 centri per milione di abitanti	Tutti 3,7 centri per milione di abitanti	Tutti 3,7 centri per milione di abitanti
7	Partecipazione dei Centri di Competenza nazionali e/o regionali alle Reti Europee di riferimento (ERNs)	Sì (n=63)	Sì (n=63)	Sì (n=63)	Sì (n=63)	Sì (n=63)
8	Il Piano/Strategia supporta lo sviluppo di e la partecipazione a un sistema di informazione sulle malattie rare	Sì, nazionale, regionale e partecipazione in ORPHANET	Sì, nazionale, regionale e partecipazione in ORPHANET	Sì, nazionale, regionale e partecipazione in ORPHANET	Sì, nazionale, regionale e partecipazione in ORPHANET	Sì, nazionale, regionale e partecipazione in ORPHANET
9	Esistenza di Help-line per le malattie rare	Sì, nazionali e regionali, sostenute da finanziamenti pubblici e/o privati (per pazienti e professionisti)	Sì, nazionali e regionali, sostenute da finanziamenti pubblici e/o privati (per pazienti e professionisti)	Sì, nazionali e regionali, sostenute da finanziamenti pubblici e/o privati (per pazienti e professionisti)	Sì, nazionali e regionali, sostenute da finanziamenti pubblici e/o privati (per pazienti e professionisti)	Sì, nazionali e regionali, sostenute da finanziamenti pubblici e/o privati (per pazienti e professionisti)
10	Presenza di una politica nazionale sullo sviluppo, adattamento e attuazione di linee guida di pratica clinica	No	No	No	No	No
11	Tipo di classificazione/ codifica usato dal sistema sanitario	ICD9-CM - ICD10 + Orpha code (in alcune Regioni)	ICD9-CM - ICD10 + Orpha code (in alcune Regioni)	ICD9-CM - ICD10 + Orpha code (in alcune Regioni)	ICD9-CM - ICD10 + Orpha code (in alcune Regioni)	ICD9-CM - ICD10 + Orpha code (in alcune Regioni)

ID	Indicatore	ITALIA (2016)	ITALIA (2017)	ITALIA (2018)	ITALIA (2019)	ITALIA (2020)
12	Esistenza di una policy nazionale sui registri e la raccolta di dati sulle malattie rare	Si (RNMR e Registri regionali MR)	Si (RNMR e Registri regionali MR)	Si (RNMR e Registri regionali MR)	Si (RNMR e Registri regionali MR)	Si (RNMR e Registri regionali MR)
13	Esistenza di programmi e/o progetti di ricerca per le malattie rare	PROGETTI per le MR all'interno del programma generale di ricerca	PROGETTI per le MR all'interno del programma generale di ricerca	PROGETTI per le MR all'interno del programma generale di ricerca	PROGETTI per le MR all'interno del programma generale di ricerca	PROGETTI per le MR all'interno del programma generale di ricerca
14	Partecipazione in iniziative di ricerca europee e internazionali	Si, E-Rare, IRDiRC, RD Connect	Si, E-Rare, IRDiRC, R Connect	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	71	92	106	71	75
16	Esistenza di un sistema governativo per l'uso compassionevole dei medicinali	Si	Si	Si	Si	Si
17	Esistenza di programmi di supporto all'integrazione dei malati rari nella loro vita quotidiana	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	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	No, l'assistenza delle malattie rare è finanziata all'interno del FSN ripartito alle regioni	No, l'assistenza delle malattie rare è finanziata all'interno del FSN ripartito alle regioni
19	Ammontare dei fondi pubblici allocati al Piano/Strategia	Nessun fondo erogato in maniera dedicata e strutturata.	Nessun fondo erogato in maniera dedicata e strutturata.	Nessun fondo erogato in maniera dedicata e strutturata.	Nessun fondo erogato in maniera dedicata e strutturata.	Nessun fondo erogato in maniera dedicata e strutturata.
20	Fondi pubblici specifici allocati per la ricerca sulle malattie rare	No	No	No	No	No

ID	Indicatore	ITALIA (2016)	ITALIA (2017)	ITALIA (2018)	ITALIA (2019)	ITALIA (2020)
21	Fondi pubblici specificatamente allocati per progetti/azioni di ricerca sulle malattie rare per anno dall'inizio del piano	Informazione non disponibile ⁴	Informazione non disponibile ⁵	Informazione non disponibile ⁶	Informazione non disponibile ⁷	Informazione non disponibile ⁸

Nella precedente edizione di MonitoRare, alla quale si rimanda per una più approfondita trattazione dell'argomento (cfr. "Sezione B. La situazione italiana nel contesto europeo"), grazie ai dati resi disponibili dal progetto "Rare 2030" (vd. box di approfondimento) è stato possibile aggiornare a metà 2019 il confronto fra i diversi Paesi Europei su alcuni dei principali indicatori EUCERD. Il contesto italiano esce abbastanza positivamente dalla comparazione con il livello europeo. Ci riferiamo in particolare:

- ▶ al Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 che, per quanto ormai scaduto, rappresenta ancora un punto di riferimento per lo sviluppo di azioni a favore delle persone con malattie rare (ID 1; risultano a maggio 2019 solo 18 Stati Membri dell'UE in cui è attivo un Piano/Strategia Nazionale per le Malattie Rare);
- ▶ 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);
- ▶ all'esistenza di più help-line istituzionali di riferimento per le malattie rare (ID 8-9; ben 13 Stati Membri dichiaravano di non avere un help-line di riferimento sulle malattie rare);
- ▶ al sistema di sorveglianza e monitoraggio implementato su base regionale/interregionale e nazionale (ID 11-12; una policy a livello nazionale sui registri e la raccolta dei dati sulle malattie rare è presente in soli 6 Paesi: oltre all'Italia, Francia, Spagna, Belgio, Bulgaria e Regno Unito);
- ▶ 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);
- ▶ all'accessibilità del farmaco anche attraverso i diversi percorsi definiti nel tempo (ID 15-16).

Per contro, si riscontra la costituzione con un evidente ritardo rispetto agli altri Paesi del cd. "Comitato Nazionale"⁹ (ID 2-3) rappresentativo di tutti i diversi portatori di interesse del settore, con il compito di sovrintendere allo sviluppo, all'implementazione e alla valutazione del Piano/della Strategia Nazionale per le malattie rare¹⁰. 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 europeo¹¹, dove la sostenibilità degli interventi previsti dal

⁴ Vi sono progetti specifici per le malattie rare finanziati all'interno di programmi generali di ricerca

⁵ Si veda nota sopra.

⁶ Si veda nota 4.

⁷ Si veda nota 4.

⁸ Si veda nota 4.

⁹ 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, Genas 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".

¹⁰ In quasi tutti i Paesi che avevano attivo a maggio 2019 un Piano/una Strategia Nazionale per le Malattie Rare – 16 su 18 – è stato previsto un Comitato di esperti sulle malattie rare.

¹¹ Solo 4 dei 18 Paesi che avevano attivo a maggio 2019 dichiarano di avere allocato risorse specificatamente dedicate all'implementazione del Piano/della Strategia Nazionale per le malattie rare: si tratta di Belgio, Francia, Romania e Repubblica Slovacca, peraltro con importi molto variabili fra di loro.

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.

Tra gli aspetti positivi, ma non ricompresi negli indicatori, invece, è utile ricordare che con l'inserimento avvenuto nel 2017 nei LEA dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie, l'Italia a maggio 2019 è il primo Paese dell'UE per numero di patologie.



APPROFONDIMENTO

ERNs

ID	Acronimo ERN	Descrizione ERN	N° HCP Totale ¹²	N° paesi coperti
1	ERN BOND	Rete di riferimento europea per le malattie ossee	38	10
2	ERN EURACAN	Rete di riferimento europea per i tumori degli adulti (tumori solidi)	66	17
3	ERN ReCONNECT	Rete di riferimento europea per le malattie del tessuto connettivo e muscoloscheletriche	25	8
4	ERN CRANIO	Rete di riferimento europea per le anomalie cranio-facciali e le patologie otorinolaringoiatriche	22	11
5	Endo-ERN	Rete di riferimento europea per le malattie endocrine	63	18
6	ERN EYE	Rete di riferimento europea per le malattie oculari	28	12
7	ERNICA	Rete di riferimento europea per le anomalie ereditarie e congenite	19	9
8	ERN PaedCan	Rete di riferimento europea per i tumori pediatrici (emato-oncologia)	54	17
9	ERN Euro BloodNet	Rete di riferimento europea per le malattie ematologiche	66	15
10	ERN RARE-LIVER	Rete di riferimento europea per le malattie epatiche	24	10
11	MetabERN	Rete di riferimento europea per patologie metaboliche ereditarie	69	18
12	ERN RITA	Rete di riferimento europea per l'immunodeficienza, le malattie autoinfiammatorie e autoimmuni	24	10
13	ERN ITHACA	Rete di riferimento europea per le malformazioni congenite e le disabilità intellettive rare	39	14
14	VASCERN	Rete di riferimento europea per le malattie vascolari multisistemiche	26	10
15	ERN-RND	Rete di riferimento europea per le malattie neurologiche	32	13
16	ERN EURO-NMD	Rete di riferimento europea per le malattie neuromuscolari	46	13
17	ERKNet	Rete di riferimento europea per le malattie renali	33	11
18	ERN Skin	Rete di riferimento europea per le malattie cutanee	56	18
19	ERN eUROGEN	Rete di riferimento europea per le malattie e i disturbi urogenitali	23	10
20	ERN LUNG	Rete di riferimento europea per le malattie respiratorie	51	11
21	ERN GENTURIS	Rete di riferimento europea per le sindromi tumorali di predisposizione genetica	20	11
22	ERN EpiCARE	Rete di riferimento europea per l'epilessia	24	12
23	ERN TRAN-SPLANT-CHILD	Rete di riferimento europea per i trapianti pediatrici	18	11
24	ERN GUARD HEART	Rete di riferimento europea per le malattie cardiache	24	12
TOTALE			889	

¹² Dati desunti dal sito web ufficiale di ciascuna ERN (consultato in data 4 giugno 2021).

APPROFONDIMENTO

Sistema di monitoraggio continuo e miglioramento della qualità delle ERNs (ERN CMQS)

Set di indicatori delle ERN (18) - Versione V.7.3

A settembre 2019 è stato rilasciato il documento "Set of ERN core indicators (18) - Version V7" con il quale si è definito un sistema di monitoraggio continuo e di miglioramento della qualità delle ERN: il cd. "ERN Continuous Monitoring and Quality Improvement System" (ERN CMQS). Il sistema di monitoraggio, che consta di 18 indicatori, è stato elaborato dal gruppo di lavoro sul monitoraggio continuo delle ERN dei coordinatori delle ERN e approvato dal Board degli Stati Membri delle ERN a settembre 2018 e poi presentato a fine 2018 alla quarta Conferenza delle Reti di riferimento europee. Anche sulla base dei feedback raccolti nelle prime applicazioni del modello, il documento di settembre 2019 è stato oggetto di aggiornamento ad un anno di distanza – settembre 2020 con il rilascio del documento "Update, clarifications and examples to the set of the 18 ERN core indicators – Version V7.3" che, oltre ad apportare alcune modifiche agli indicatori considerati (riportate in corsivo nello schema che segue) ha esplicitato le relative fonti di riferimento e "ulteriori chiarificazioni ed esemplificazioni al fine di omogeneizzare le modalità di raccolta dei dati e garantire conseguentemente una migliore qualità dei risultati.

ERN set base di 18 Indicatori ¹³	
N°	Indicatore
Area di intervento 1	
Organizzazione generale e coordinamento	
Obiettivo 1	
Garantire che le ERN siano operative	
1.1	All'interno di una ERN, il numero e la percentuale di Stati membri con HCPs quali full members o partners affiliati
1.2	Numero di Health Care Providers presenti nella ERN come full members
1.3	Numero di partners affiliati presenti nella ERN
1.4	Numero di associazioni di pazienti presenti nella ERN
Area di intervento 2	
Cura del paziente	
Obiettivo 2	
Migliorare l'accesso alla consulenza clinica, alla diagnosi, al trattamento e al follow-up dei pazienti all'interno delle ERN. Copertura territoriale e delle malattie	
2.1	Numero totale di nuovi pazienti indirizzati agli HCPs che fanno parte dell'ERN con diagnosi di una malattia/condizione che rientra nell'ambito di applicazione dell'ERN
2.2	Numero di pazienti inseriti nel CPMS Clinical Management Patient System (totale complessivo)
Area di intervento 3	
Approccio multidisciplinare e condivisione della conoscenza all'interno della ERN	
Obiettivo 3	
Ottimizzare gli esiti della salute dei pazienti combinando le competenze e le risorse utilizzate dagli operatori sanitari	
3.1	Numero di panel rivisti dall'ERN per i quali è stata prodotta una relazione sugli esiti di salute entro il tempo definito ¹⁴
3.2	Tempo impiegato per fornire la consulenza clinica multidisciplinare – 3.2.a casi non urgenti giorni (mediana) – 3.2.b casi urgenti: giorni (mediana) (tra l'invio alla ERN e la consulenza clinica multidisciplinare)

¹³ Sono riportate in corsivo le modifiche riportate rispetto alla precedente versione.

¹⁴ La formulazione precedente dell'indicatore era la seguente "Numero di pazienti inseriti nel CPMS e revisionati dall'ERN (una revisione del caso da parte di un gruppo di valutazione che conduca ad una relazione sugli esiti di salute)"

ERN set base di 18 Indicatori ¹³	
N°	Indicatore
Area di intervento 4	
Educazione e formazione	
Obiettivo 4	Aumentare la capacità dei professionisti di riconoscere e gestire i casi di patologie e malattie rare e complesse nell'ambito dell'ERN
4.1	Numero di attività didattiche/formative, che non maturano crediti formativi superiori, rivolte agli operatori sanitari erogate dal team di coordinamento o da HCPs membri dell'ERN ¹⁵
4.2	Numero di attività formative formali (vale a dire quelle che maturano crediti formativi superiori) rivolte agli operatori sanitari erogate dal team di coordinamento, dagli HCP full members, dai partner affiliati o dagli ePAGs/Associazioni dei pazienti/Rappresentanti dell'ERN nel periodo di tempo specificato ¹⁶
Area di intervento 5	
Contributo alla ricerca e all'innovazione	
Obiettivo 5	Rafforzare la ricerca clinica nel campo di patologie e malattie rare e complesse raccogliendo dati e svolgendo attività di ricerca collaborativa
5.1 ¹⁷	Questo indicatore è suddiviso in due sotto indicatori: <ul style="list-style-type: none"> • 5.1.a Numero di studi clinici (con > 1 Stato membro e HCP all'interno della ERN) • 5.1.b Numero di studi prospettici osservazionali (con > 1 Stato membro e HCP all'interno della ERN)
5.2	Numero di pubblicazioni peer-reviewed accettate su riviste scientifiche riguardanti gruppi di malattie all'interno della ERN e che danno riconoscimento alla ERN
Area di intervento 6	
Linee guida cliniche	
Obiettivo 6	Garantire che tutti i pazienti indirizzati alle ERN abbiano pari accesso a servizi sanitari di alta qualità
6.1	Numero di linee guida per la pratica clinica e altri tipi di strumenti per il processo decisionale clinico adottati per le malattie che rientrano nell'ambito di applicazione dell'ERN ¹⁸
6.2.	Questo indicatore è suddiviso in due sotto indicatori: <ul style="list-style-type: none"> • 6.2.a Numero di nuove Linee guida per la pratica clinica elaborate dall'ERN nel periodo di tempo specificato¹⁹ • 6.2.b Numero di nuovi altri tipi di strumenti per il processo decisionale clinico (dichiarazioni di consenso clinico o raccomandazioni di consenso) elaborate dall'ERN nel periodo di tempo specificato²⁰
Area di intervento 7	
Comunicazione e disseminazione nell'ambito delle finalità dell'ERN	
Obiettivo 7	Garantire che le conoscenze siano diffuse all'esterno dell'ERN in modo che più persone possano beneficiare delle attività dell'ERN
7.1	Numero di congressi/conferenze/riunioni in cui sono state presentate le attività e i risultati dell'ERN
7.2	Numero di visualizzazioni del sito web dell'ERN

¹⁵ La formulazione precedente dell'indicatore era la seguente "Numero di webinar / video didattici rivolti agli operatori sanitari erogati dal coordinamento o da HCPs membri dell'ERN"

¹⁶ La formulazione precedente dell'indicatore era la seguente "Numero di attività formative formali (vale a dire quelle che maturano crediti formativi superiori) rivolte agli operatori sanitari erogate dall'ERN".

¹⁷ La formulazione precedente non considerava la distinzione nei due sotto indicatori.

¹⁸ La formulazione precedente dell'indicatore era la seguente "Numero cumulativo di linee guida per la pratica clinica e altri tipi di strumenti per il processo decisionale clinico e il numero di quelli nuovi, adottati per le malattie che rientrano nell'ambito di applicazione dell'ERN"

¹⁹ La formulazione precedente dell'indicatore era la seguente "Numero cumulativo delle Linee guida per la pratica clinica e numero delle nuove scritte dall'ERN"

²⁰ La formulazione precedente dell'indicatore era la seguente "Numero cumulativo di altri tipi di strumenti per il processo decisionale clinico (dichiarazioni di consenso clinico o raccomandazioni di consenso) e il numero di nuovi, scritti dall'ERN per le malattie che rientrano nell'ambito di applicazione dell'ERN"

ERN set base di 18 Indicatori ¹³	
N°	Indicatore
Area di intervento 8	Indicatori complessi e di lungo termine che richiedono ulteriore sviluppo
8.1	Livello di soddisfazione del paziente
8.3	Conformità degli HCP alle linee guida cliniche

APPROFONDIMENTO

European Patient Advocacy Groups

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

Il numero dei rappresentanti per ciascun ePAG è determinato in base all'ambito di applicazione del rispettivo ePAG. Secondo i dati più aggiornati il numero di rappresentanti varia da 4 (ERN PaedCan) a 32 (ERN VASCERN) e il numero medio di rappresentanti per ePAG è intorno alle 13 persone in linea con il dato del 2019, confermando il trend di crescita che li accompagna fin dalla loro introduzione (la media era infatti pari a 6 nella primavera 2017 e a 9 nel 2018). Un requisito fondamentale per diventare rappresentante delle persone con malattia rara negli ePAGs è l'affiliazione ad un'associazione di persone con malattia rara presente in Europa. I rappresentanti hanno un mandato permanente ufficiale per poter rappresentare EURORDIS e le associazioni ad essa affiliate e garantire, quindi, un'equa rappresentanza del punto di vista delle persone con malattia rara nelle rispettive ERNs. Uno dei rappresentanti ePAG siede nel *board* direzionale della propria ERN, mentre tutti hanno un ruolo nei vari sotto comitati, anche trasversali, della rete di riferimento. EURORDIS ha definito un programma di potenziamento delle capacità per i rappresentanti ePAGs concentrandosi su tre livelli: (1) rappresentanti ePAGs che esprimono il punto di vista dell'intero gruppo ePAG presso il Consiglio della rispettiva ERN, (2) rappresentanti ePAGs coinvolti nei gruppi tematici ERN e (3) tutti i rappresentanti ePAGs che sono coinvolti nelle 24 ERNs (circa 311 secondo i dati più aggiornati desunti dai siti di ciascuna ERN).

Le associazioni delle persone con malattia rara (membri di EURORDIS e non con sede in tutta l'Unione Europea) che hanno espresso un interesse per gli ePAGs sono state inizialmente invitate a votare on-line per scegliere i rappresentanti ePAGs per il proprio raggruppamento ERN. Già le prime elezioni (primavera 2016) avevano premiato anche diversi rappresentanti delle persone con malattia rara italiane: complessivamente i rappresentanti ePAGs italiani erano 17 su un totale di 86 (19,7%), ovvero quasi 1 su 5. Questa tendenza è stata confermata anche dalle successive integrazioni: nella primavera 2017, i rappresentanti italiani nei 24 ePAGs formalmente costituiti erano 25 su 142 (17,6%) mentre erano 15 su 24 (62,6%) gli ePAGs in cui era presente almeno un rappresentante italiano. Secondo i dati più aggiornati²¹ i rappresentanti italiani nei 24 ePAGs formalmente costituiti sono 49 su 311 (15,8%, sostanzialmente in linea con il dato del precedente rapporto) mentre sono 19 su 24 (79,2%) gli ePAGs in cui è presente almeno un rappresentante italiano (per il quadro di dettaglio si rimanda all'approfondimento sulle ERNs contenuto nella Sezione B par. B.2.2).

Da settembre 2019 è stata avviato un percorso per valutare l'impatto della presenza dei rappresentanti delle persone con malattia rara all'interno delle Reti Europee (ePAGs's Impact Assessment). Gli obiettivi principali di questo percorso

²¹ Dati desunti dal sito web ufficiale di ciascuna ERN e dal sito www.epag-italia.it (consultati in data 4 giugno 2021).

valutativo sono: migliorare la qualità delle cure, la diagnosi e il trattamento; garantire ERN incentrate sul paziente che soddisfino le esigenze della comunità delle persone con malattia rara; garantire un buon livello di consapevolezza della comunità delle persone con malattia rara sulle ERN e sul loro lavoro (in modo che tutti possano trarne beneficio). Il modello di valutazione è stato applicato in via sperimentale su 3 ERN – ITHACA, Re-CONNET e RITA – e i risultati saranno disponibili nei prossimi mesi). Per ulteriori informazioni <https://www.eurordis.org/content/epags>.

Nel 2019 è stato creato il gruppo ePAG Italia che comprende la quasi totalità dei rappresentanti ePAG italiani. Il gruppo ha al suo interno un rappresentante di UNIAMO e collabora attivamente con la Federazione. Gli obiettivi principali sono quelli di creare un tavolo attivo di rappresentanti delle persone con malattia rara che possa favorire l'integrazione delle attività degli ERN nel sistema sanitario italiano e di contribuire ai processi decisionali nazionali in materia di ERN e malattie rare, portando le competenze e le esperienze europee ai tavoli di lavoro istituzionali nazionali. La costruzione di un gruppo nazionale ePAG può fornire un valore aggiunto cruciale per il raggiungimento di risultati tangibili per la comunità delle persone con malattie rare e complesse. ePAG Italia dimostra inoltre il potenziale impatto del coinvolgimento dei pazienti negli ERN nel fornire un quadro di riferimento per l'integrazione delle attività europee nello scenario nazionale e, quindi, contribuire all'effettiva integrazione degli ERN nei sistemi sanitari nazionali. Il gruppo ha organizzato incontri mensili e regolari conferenze sul web. Sta realizzando webinar su temi trasversali (registri, clinical trials, ruolo dell'Alleanza Nazionale, ERN, EMA, ecc.), contribuisce alla diffusione e alla partecipazione a programmi nazionali e incontri regionali con diversi stakeholder. La presentazione ufficiale del sito dedicato al gruppo ePAG Italia è avvenuta a Pisa nell'ambito della RDD 2020. Il sito permette al paziente di ricercare la propria patologia e l'ERN o gli ERN di riferimento, nonché i relativi centri italiani afferenti e gli ePAG italiani. Nelle intenzioni dei promotori il sito intende accompagnare le PcMR dalla patologia alla rete di servizi - italiana ed europea - in maniera immediata, risolvendo il problema della ricerca dell'ERN di riferimento, specialmente per quelle patologie multi-sistemiche che sono seguite da più ERN. Il sito è fruibile anche da persone con problemi di vista. Per ulteriori informazioni www.epag-italia.it.

2.1.1 L'attività di EURORDIS nel 2020

Il 2020 è stato un anno fortemente segnato dalla pandemia Covid-19. EURORDIS ha reagito rapidamente alla sfida e, grazie a una serie di misure, le capacità del personale sono state mantenute a standard elevati e l'impatto sulle attività è stato limitato il più possibile. Grazie a questi sforzi tutte le attività e i progetti principali sono stati mantenuti come previsto e tutti gli eventi da marzo in poi sono stati spostati online.

Oltre a mantenere l'originaria programmazione, sono state intraprese nuove azioni per affrontare le sfide della crisi Covid-19 sulle persone con una malattia rara. È stata creata una Task Force interna Covid-19 per proporre e attuare queste azioni e il Consiglio Direttivo si è riunito con maggiore regolarità per monitorare da vicino la situazione e le attività. È stata creata una sezione dedicata del sito web con informazioni accurate sul Covid-19 non solo per i membri di EURORDIS ma anche per partner e stakeholder fornendo fonti affidabili di informazioni, linee guida cliniche, sperimentazioni cliniche e studi. Sono state pubblicate diverse dichiarazioni per comunicare le preoccupazioni delle persone con malattie rare. È stata condotta con grande successo tramite RareBarometer, il programma di indagine di EURORDIS, anche un'indagine sull'impatto del Covid-19 nella vita quotidiana delle persone affette da una malattia rara che è stata presentata in varie sedi durante tutto l'anno²².

A causa della pandemia da Covid-19, il termine dello studio di previsione Rare2030 è stato esteso da dicembre 2020 a marzo 2021 con la conferenza finale prevista per febbraio 2021. Nonostante ciò, il progetto che mira a raccogliere il contributo di un ampio gruppo di pazienti, professionisti e opinion leaders per proporre raccomandazioni che porteranno a una politica e un futuro migliori per le persone che vivono con una malattia rara in Europa, ha fatto grandi progressi nel 2020 con l'organizzazione di 6 conferenze regionali, un sondaggio Rare Barometer Rare2030 sviluppato, diffuso e analizzato e una conferenza Young Citizen che si è tenuta in ottobre.

²² I principali risultati di questa indagine sono stati presentati nella precedente edizione di *MonitoRare*.

Gran parte del lavoro di advocacy svolto da EURORDIS nel 2020 è stato quello di preparare la valutazione e la revisione di una serie di regolamenti e strategie imminenti come: il Regolamento Europeo sui Medicinali Orfani e il Regolamento Europeo sull'Uso Pediatrico di Medicinali e Incentivi, la Strategia farmaceutica europea in particolare sull'accesso e le esigenze mediche insoddisfatte, il futuro regolamento dell'UE sull'Health Technology Assessment (HTA) e la Strategia Europea per la Sanità Digitale.

La base associativa di EURORDIS ha continuato a crescere nel 2020 raggiungendo 949 membri tra le associazioni di persone con malattia rara entro la fine dell'anno (erano 884 a fine 2019 e 826 a fine 2018), inclusi 69 nuovi membri negli Stati membri dell'UE. A fine 2020 EURORDIS ha membri in 73 paesi (erano 70 a fine 2019) e in tutti i 27 Stati membri dell'UE.

La Conferenza Europea sulle Malattie Rare (ECRD) 2020, originariamente prevista a Stoccolma, si è tenuta online. Il nuovo evento online si è rivelato una decisione saggia ed è stato un grande successo con 28 sessioni online: 4 sessioni plenarie e 24 sessioni parallele distribuite su 6 temi. La Conferenza ha registrato 1509 partecipanti in rappresentanza di 57 paesi; oltre 120 relatori esperti e moderatori; 3 relatori della Commissione Europea; 2 relatori Ministri della Salute. A fine 2020 il Consiglio delle Alleanze Nazionali (CNA) ha 36 membri. Due workshop del CNA si sono svolti online, uno a marzo e uno a novembre, anche in parte con il Consiglio delle Federazioni Europee (CEF) (79 membri a fine 2020), per consentire discussioni trasversali su questioni comuni. Le principali attività del CNA nel 2020 sono state: la preparazione e il coordinamento della Giornata delle Malattie Rare; l'integrazione delle ERN a livello nazionale; lo screening neonatale. La Giornata delle Malattie Rare 2020 ha coinvolto oltre 100 paesi. La revisione strategica del 2019 ha contribuito a consolidare il ruolo di EURORDIS come leader della campagna, coordinando e aiutando le Alleanze nazionali nel co-creare e sostenere la campagna nel loro Paese, creando uno slancio globale. Monumenti di fama mondiale tra cui l'edificio più alto del mondo, il Burj Khalifa negli Emirati Arabi Uniti, il Colosseo e la Torre di Pisa in Italia sono stati illuminati con i colori della Giornata delle Malattie Rare come simbolo di sostegno alla comunità delle malattie rare.

EURORDIS ha continuato a sostenere i 24 Gruppi europei di advocacy dei pazienti (ePAG) allineati all'ambito delle ERN. EURORDIS e i rappresentanti delle organizzazioni di pazienti, oltre ai Rappresentanti ePAG, hanno sviluppato una visione e raccomandazioni per realizzare un sistema ERN maturo nel 2030, che è stato pubblicato nel dicembre 2020 ("Recommendations to achieve a mature ERN system in 2030").

Nel 2020 EURORDIS ha erogato 4 programmi di formazione tramite EURORDIS Open Academy: la Summer School (ricerca e sviluppo in medicina); la Winter School (Innovazione Scientifica e Ricerca Traslazionale); la Scuola per la Leadership e la Scuola Digitale. A causa del Covid-19 non ci sono state sessioni di persona per nessuno di questi corsi di formazione ma i programmi sono stati invece erogati online, in un formato misto con sessioni live online e corsi in modalità e-learning asincrona. Sono stati 34 i partecipanti della 13ª Summer School di EURORDIS - l'iniziativa formativa di più lunga data - provenienti da 16 paesi, in rappresentanza di oltre 20 malattie rare: il numero totale di alunni dal 2008 è ora pari a 542.

Il gruppo di lavoro sullo screening neonatale di EURORDIS (NBS-WG) è stato istituito per riesaminare la politica e la pratica attuali, al fine di sviluppare principi per un'adozione armonizzata dei programmi di screening neonatale negli Stati membri con l'obiettivo ultimo di garantire questo fondamentale diritto di salute a tutti i bambini europei a prescindere dallo Stato di nascita. I membri di NBS-WG includono rappresentanti di organizzazioni di pazienti, società di screening internazionali e federazioni internazionali e nazionali con un focus sullo screening neonatale "(tra cui chiaramente anche UNIAMO.)". Il lavoro del NBS-WG insieme al Consiglio delle alleanze nazionali, al Consiglio delle federazioni europee e ai membri di EURORDIS è culminato nello sviluppo degli 11 principi chiave per lo screening neonatale per supportare un approccio europeo.

Il 2020 ha visto la fine del progetto PARADIGM, una partnership pubblico-privata, co-guidata dal Forum europeo dei pazienti e dall'EFPIA, la cui missione è stata fornire un quadro unico che consenta un coinvolgimento dei pazienti strutturato, efficace, significativo, etico, innovativo e sostenibile e dimostri il "valore del coinvolgimento" per tutti gli attori nel processo di sviluppo dei farmaci. Basandosi sui progressi a livello internazionale, PARADIGM ha integrato le esigenze, le prospettive e le aspettative di tutte le parti interessate coinvolte per co-produrre una serie di strumenti e

raccomandazioni per pianificare, condurre e valutare il coinvolgimento dei pazienti nello sviluppo dei farmaci in modo significativo e sostenibile. Il toolbox include un quadro di monitoraggio e valutazione e le metriche per misurare l'impatto del coinvolgimento dei pazienti per tutte le parti interessate coinvolte nello sviluppo dei farmaci. EURORDIS è stato partner di PARADIGM e leader del pacchetto di lavoro che ha sviluppato una roadmap di sostenibilità per ottimizzare il coinvolgimento dei pazienti.

Un altro importante progetto - RARE IMPACT - consorzio multi-stakeholder che lavora per migliorare l'accesso dei pazienti alle terapie geniche e cellulari (terapie avanzate) presieduto da EURORDIS con il supporto di Dolon Consulting, si è concluso nel 2020. Il lavoro è culminato con la pubblicazione del rapporto europeo RARE IMPACT che presenta l'accesso alle terapie avanzate attraverso una lente dell'Unione europea e integra dieci rapporti dettagliati su sfide e soluzioni specifiche per paese, basati su due anni di analisi e dialogo che hanno permesso di comprendere meglio le sfide per accedere alle terapie per pazienti affetti da malattie rare.

Continua e costante da parte di EURORDIS la promozione delle malattie rare come priorità di salute pubblica anche a livello internazionale. L'azione promossa da RDI Rare Diseases International, l'alleanza globale delle persone con malattia rara fondata da Eurordis nel 2015, per ottenere la copertura sanitaria universale (Universal Health Coverage) ha fatto progressi durante il periodo pandemico. Proprio le difficoltà della condizione "rara" aggravate dalla pandemia hanno permesso di riaffermarne la necessità con nuova forza.

Ricordiamo che il percorso ha preso avvio con un evento di sensibilizzazione politica promosso da NGO Committee for Rare Diseases presso le Nazioni Unite a New York in occasione della Giornata delle Malattie Rare a febbraio 2019. Nel settembre 2019, per la prima volta le malattie rare sono state incluse in una dichiarazione delle Nazioni Unite adottata da tutti i 193 Stati membri, sull'UHC, con l'impegno ad affrontare le criticità che le malattie rare comportano per pazienti e famiglie. A dicembre 2019, l'impegno è stato formalizzato nella firma di un memorandum d'intesa che propone l'istituzione di una rete globale collaborativa dell'OMS per le malattie rare (OMS CGN4RD), utilizzando un approccio strutturato per raggruppare le malattie rare per aree terapeutiche che comprenda tutte le malattie rare e non lasci indietro nessuno. L'OMS CGN4RD collegherà le principali organizzazioni sanitarie accademiche (hub) con servizi specialistici multidisciplinari di malattie rare a livello regionale e globale. Le misure operative per avviare questa rete globale sono già state prese nel 2020, compresa la preparazione di uno studio di valutazione dei bisogni che supporterà lo sviluppo di un quadro concettuale e metodologico nel 2021. Questo quadro promuoverà l'identificazione, la valutazione e il supporto dei centri di competenza che sarà collegato a livello internazionale attraverso il CGN4RD. RDI sta anche intraprendendo un processo consultivo completo con i sostenitori dei pazienti in ciascuna delle sei regioni dell'OMS come parte di questo lavoro. La pandemia di Covid-19 ha sconvolto i sistemi sanitari nel profondo e ha portato in primo piano la necessità di affrontare con urgenza quelle disuguaglianze sanitarie, sociali ed economiche preesistenti che la comunità delle malattie rare sta affrontando da molto tempo. Per "ricostruire meglio", è essenziale ricordare agli Stati membri i loro impegni UHC, che vanno oltre il Covid-19 stesso e includono sforzi specifici per affrontare le malattie rare.

Con una dichiarazione (luglio 2020 https://www.rarediseasesinternational.org/wp-content/uploads/2020/07/RDI-STATEMENT-Not-leaving-behind-RDs-in-Covid-19_Final.pdf), redatta con il contributo delle alleanze nazionali e regionali per le malattie rare, nonché delle federazioni internazionali, RDI ha lanciato un messaggio per proteggere le persone che vivono con una malattia rara dalla discriminazione e dal diventare ancora più vulnerabili nelle strategie di risposta e recupero Covid-19, nonché nei piani di ristrutturazione del sistema sanitario a lungo termine.

APPROFONDIMENTO

Rare 2030



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

Il progetto è stato promosso da EURORDIS in collaborazione con:

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

Utilizzando metodi innovativi, EURORDIS e i suoi partner hanno portato tutte le parti interessate attorno a un tavolo con un approccio *bottom-up* che, come sempre, garantisce la centralità delle persone con malattia rara nel processo decisionale. Con la guida di esperti nella conduzione di studi prospettici, i partner del progetto consultando un ampio gruppo di esperti, inclusi pazienti, esperti di malattie rare, rappresentanti e società civile nel suo complesso hanno elaborato una serie di possibili scenari politici futuri su argomenti come le politiche nazionali, la raccolta e la condivisione dei dati, l'accesso ai trattamenti, la ricerca di base, clinica e traslazionale, la diagnosi, l'integrazione sociale e l'assistenza olistica, il coinvolgimento dei pazienti e l'accesso all'assistenza sanitaria.

In particolare, le Conferenze Regionali Rare 2030 che si sono tenute nel 2020 in Francia, Svezia, Spagna, Repubblica Ceca, Croazia e Italia sono state l'occasione per evidenziare con le principali parti interessate come le tendenze emerse si applicano ai contesti regionali, tenendo conto delle esigenze specifiche del Paese/regione e dell'esperienza/competenza delle parti interessate pertinenti e, infine, per identificare le opzioni politiche normative per raggiungere questi scenari. In Italia UNIAMO ha organizzato questa conferenza a dicembre 2020. I rapporti di queste conferenze hanno ulteriormente contribuito a implementare il documento finale di *policy recommendations*. Le 8 Raccomandazioni presentate nella conferenza finale Rare 2030 che si è svolta online il 23 febbraio 2021 co-ospitata dai membri del Parlamento europeo Frédérique Ries (Belgio) e Cristian Silviu Busoi (Romania), definiscono la tabella di marcia per il prossimo decennio delle politiche sulle malattie rare:



RECOMMENDATION 1

A European policy framework guiding the implementation of consistent national plans and strategies, monitored and assessed by a multistakeholder body on a regular basis



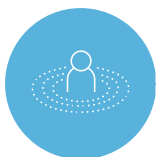
RECOMMENDATION 2

Earlier, faster and more accurate diagnosis of rare diseases through better and more consistent use of harmonised standards and programmes across Europe, new technologies and innovative approaches driven by patient-needs.



RECOMMENDATION 3

A highly specialised healthcare ecosystem, with political, financial and technical support at European and national levels, that leaves no person living with a rare disease in uncertainty regarding their diagnosis, care or treatment.



RECOMMENDATION 4

Guarantee the integration of people living with a rare disease in societies and economies by implementing European and national actions that recognise their social rights.



RECOMMENDATION 5

A culture encouraging meaningful participation, engagement and leadership of people living with a rare disease in both the public and private sectors.



RECOMMENDATION 6

Rare disease research maintained as a priority - across basic, clinical, translational and social research.



RECOMMENDATION 7

Data used to its maximum to improve the health and well-being of people living with a rare disease.



RECOMMENDATION 8

Improve the availability, accessibility and affordability of rare disease treatments, by attracting investments, fostering innovation and collaboration across countries, to address inequalities.

Le raccomandazioni tengono conto delle tendenze attuali e future della scienza, della politica e della società, per garantire che il futuro di 30 milioni di persone che vivono in Europa con una malattia rara non sia lasciato alla fortuna o al caso. Per questo motivo sulla base dei risultati del progetto è stata lanciata il 1 giugno 2021 la campagna “#30millionreasons” per promuovere un nuovo quadro legislativo EU sulle malattie rare.

2.2 LA RETE NAZIONALE ITALIANA PER LE MALATTIE RARE

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

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

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

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



Nel quadro legislativo, anche in seguito alla riforma del titolo V della Costituzione, si sono succeduti accordi e altre leggi che hanno riguardato lo specifico delle malattie rare.

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

Il periodo immediatamente successivo all'approvazione del PNMR e tutto il biennio 2015-2016 è stato molto intenso per le malattie rare sul versante dell'attività parlamentare, oltre che per quanto attiene al dibattito sullo screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie (vedi approfondimento), 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 ha identificato alcune possibili linee di intervento per il futuro che potrebbero trovare la loro appropriata collocazione nell'aggiornamento del Piano Nazionale Malattie Rare. Dal punto di vista operativo, fra gli altri aspetti, le conclusioni dell'indagine conoscitiva auspicavano alcuni risultati nel frattempo successivamente raggiunti come la revisione dei LEA, l'aggiornamento dell'elenco delle malattie rare e del nomenclatore delle protesi e degli ausili e l'introduzione dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie. Le conclusioni dell'indagine conoscitiva ribadivano anche l'opportunità di coinvolgimento del cd. “paziente esperto”, la semplificazione dei percorsi di accesso alle cure (ai farmaci in particolare), la selezione dei Centri di riferimento per le malattie rare e la loro partecipazione alle reti europee di riferimento sulla base di criteri oggettivi e trasparenti, la creazione di reti di consulenza a distanza, l'interoperabilità tra sistemi e flussi informativi e, infine, la semplificazione normativa per favorire la cura delle persone con malattia rara. Rispetto 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 prendere visione dello stato dell'arte della partecipazione degli HCP italiani alle ERNs si rimanda alla Sezione B) par. 2.1 “Rete per le malattie rare e centri di competenza”. Alcuni dei provvedimenti approvati negli ultimi 4 anni sono andati proprio nella direzione auspicata dalle conclusioni dell'indagine conoscitiva come testimonia 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.

La struttura dell'elenco di cui all'Allegato 7 del citato DPCM sui nuovi LEA è di particolare interesse: l'aggiornamento ha, infatti, comportato anche una revisione sistematica dell'elenco, che risponde meglio ai più recenti criteri scientifici. La proposta di aggiornamento è stata elaborata in collaborazione con il Tavolo Interregionale delle Malattie Rare. L'elenco è stato quindi completamente riorganizzato: in particolare, prevede che i gruppi di MR siano "aperti" in modo da consentire che tutte le malattie rare riconducibili a un gruppo, anche se non puntualmente elencate, abbiano diritto all'esenzione. Per aiutare la comprensione e solo a titolo di esempio, sono elencate alcune delle malattie afferenti ai gruppi. Inoltre, di alcune malattie sono indicati anche i sinonimi. Sono, infine, stati mantenuti i codici di esenzione già adottati, al fine di evitare disagi ai pazienti e per rendere meno 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.);
- ▶ alcuni esempi di malattie afferenti ai gruppi.

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

Da osservare, infine, come per alcune malattie (tumore di Wilms, retinoblastoma, pubertà precoce idiopatica), sono stati introdotti limiti temporali all'esenzione che verrà eventualmente rinnovata alla scadenza, in relazione al decorso clinico del singolo paziente come per la sarcoidosi (con esenzione da riconfermare dopo i primi 12 mesi, solo per le forme persistenti).

In attuazione del DPCM sui nuovi LEA il Ministero della salute ha proceduto ad implementare on-line la banca dati delle malattie rare esenti (<http://www.salute.gov.it/BancheDati/anagrafi/MRR>). In questa banca dati è possibile ricercare le malattie rare che consentono l'esenzione dal ticket, per tutte le prestazioni specialistiche ambulatoriali necessarie ed appropriate, selezionando la malattia o il codice di esenzione. È possibile effettuare la ricerca anche per gruppo di malattia o consultare i capitoli. La ricerca restituisce il capitolo di appartenenza, il nuovo ed eventualmente il vecchio codice di esenzione (per malattia singola o di gruppo), il nome della malattia singola o di gruppo, eventuali esempi di malattia appartenente al gruppo e sinonimi della singola malattia.

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

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

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

La legge contiene due passaggi molto importanti sul coinvolgimento delle associazioni delle persone con malattia rara: all’articolo 1 per la *“definizione delle procedure di valutazione e di autorizzazione di una sperimentazione clinica”* e all’articolo 2 rispetto alla composizione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali, istituito presso l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per il quale si prevede che dei componenti siano *“... almeno due indicati dalle associazioni dei pazienti più rappresentative a livello nazionale”*. Il 15 marzo 2018 con Decreto recante *“Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, ai sensi dell’articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3”* l’allora Presidente di Uniamo F.I.M.R. è stato nominato tra i 15 componenti del Centro di coordinamento nazionale che ha iniziato ad operare il 24 luglio 2018. Il Comitato è stato rinnovato per scadenza a maggio 2021.

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

Con riferimento ai temi della Legge n. 3/2018, nella primavera 2019 sono state indette due consultazioni pubbliche da parte di AIFA: la prima relativa alla *conduzione di indagine clinica su dispositivi medici*, mentre la seconda avente come oggetto *i contratti per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali*. Con particolare riferimento a quest’ultima, i nuovi Regolamenti europei per la sperimentazione clinica (Reg EU 2014/536) e per la protezione dei dati (Reg EU 2016/649), oltre all’assetto etico-normativo della ricerca con esseri umani, hanno modificato anche l’assetto pratico introducendo una modalità proattiva e basata sulla responsabilizzazione. In Italia, la Legge Lorenzin e il Decreto Legislativo 10 agosto 2018 n. 101 hanno rispettivamente iniziato ad implementare quanto previsto dai regolamenti europei e hanno pienamente fatto propria la consultazione pubblica quale strumento di co-produzione e condivisione. Fondamentale in questo processo è il Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici Territoriali che ha un compito prioritario: un’azione concreta di armonizzazione e di supporto alla qualità della ricerca biomedica. Il primo corso di azione intrapreso è la definizione di uno schema unico per il *“Contratto per la Conduzione della Sperimentazione Clinica sui Medicinali”*. Attualmente, infatti, in Italia non esiste un modello di riferimento e questo ha spesso provocato ritardi o difficoltà non solo nella definizione e nella sottoscrizione dell’accordo che regola la sperimentazione, ma soprattutto riguardo alla copertura delle spese, alla copertura assicurativa, all’assenza di conflitti di interesse.

Negli ultimi due anni, infine, nelle commissioni parlamentare si è discusso a lungo di una proposta di disegno di legge sulle malattie rare: il testo unico sulle malattie rare (che ha unificato diverse proposte precedentemente avanzate) è stato approvato dalla Camera dei Deputati all’unanimità il 26 maggio 2021 *“Norme per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani e della cura delle malattie rare. C. 164 Paolo Russo, C. 1317 Bologna, C. 1666 De Filippo, C. 1907 Bellucci e C. 2272 Panizzut.”*. Il testo passa ora all’esame del Senato della Repubblica in seconda lettura. La norma è finalizzata alla tutela del diritto alla salute delle persone con malattie rare mediante misure dirette a garantire:

- ◆ l’uniformità della erogazione sul territorio nazionale delle prestazioni e dei medicinali, inclusi quelli orfani;
- ◆ il coordinamento, l’aggiornamento periodico dei livelli di assistenza e dell’elenco delle malattie rare;
- ◆ il coordinamento, il riordino ed il potenziamento della rete nazionale per le malattie rare istituita con il regolamento di

cui al decreto del Ministro della sanità 18 maggio 2001, n. 279 comprensiva dei centri che fanno parte delle Reti di riferimento europee (ERN), per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare;

- ▶ il sostegno alla ricerca.

Fra gli aspetti più qualificanti del testo approvato si ricordano:

- ▶ le disposizioni per assicurare l'assistenza farmaceutica e l'immediata disponibilità dei farmaci orfani anche nelle more dei periodici aggiornamenti per il loro inserimento nei prontuari terapeutici ospedalieri o in altri elenchi analoghi predisposti dalle competenti autorità regionali o locali²³;
- ▶ l'istituzione, nello stato di previsione del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, di un Fondo di solidarietà per le persone affette da malattie rare, con una dotazione iniziale pari ad un milione di euro annui a decorrere dall'anno 2022, destinato al finanziamento delle misure per il sostegno del lavoro di cura ed assistenza delle persone affette da tale patologia, con una percentuale di invalidità pari al 100 per cento, con connotazione di gravità e che necessitano di assistenza continua;
- ▶ l'istituzione presso il Ministero della salute del Comitato nazionale per le malattie rare, la cui composizione assicura la rappresentanza di tutti i soggetti portatori di interessi del settore (tra i quali rappresentanti dei Ministeri della salute, dell'Università e della ricerca, del lavoro e delle politiche sociali, della Conferenza delle Regioni, dell'AIFA, dell'ISS, dell'Agenas, dell'INPS e delle associazioni dei pazienti affetti da una malattia rara più rappresentative a livello nazionale), svolge funzioni di indirizzo e coordinamento definendo le linee strategiche delle politiche nazionali e regionali in materia di malattie rare;
- ▶ la previsione di approvazione ogni tre anni di un Piano Nazionale per le Malattie Rare;
- ▶ il sostegno alla ricerca attraverso:
 - la disposizione che prevede che, a decorrere dal 2022 il fondo nazionale per l'impiego, a carico del SSN, di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, di cui all'articolo 48, comma 19, lettera a) del Decreto Legge n. 269/2003 (Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici), convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 326/2003, venga integrato da parte delle aziende farmaceutiche con un ulteriore versamento pari al 2 per cento delle spese autocertificate entro il 30 aprile di ogni anno sull'ammontare complessivo della spesa sostenuta nell'anno precedente per le attività di promozione rivolte al personale sanitario. Ricordiamo che attualmente tale fondo è istituito presso Aifa e finanziato con il 2,5% delle suddette spese, con questa legge, quindi, il contributo delle aziende sale al 4,5%. Il Fondo per la parte di cui al comma 1 è destinato alle seguenti attività:
 - studi preclinici e clinici promossi nel settore delle malattie rare;
 - studi osservazionali e registri di uso compassionevole di farmaci non ancora commercializzati in Italia.
 - la disposizione che prevede a decorrere dal 2022, un contributo, sotto forma di credito d'imposta, nel rispetto della normativa europea sugli aiuti di Stato, pari al 65 per cento delle spese sostenute per l'avvio e per la realizzazione di progetti di ricerca, fino all'importo massimo annuale di euro 200.000 per ciascun beneficiario, nel limite di spesa complessivo di 10 milioni di euro annui. L'agevolazione opera in favore dei soggetti pubblici o privati che svolgono tali attività di ricerca, ovvero dei soggetti che finanziano progetti di ricerca sulle malattie rare o sui farmaci orfani svolti da enti di ricerca pubblici o privati;
 - la disposizione che prevede l'accesso, a decorrere dall'anno 2022, da parte delle imprese farmaceutiche e biotecnologiche che intendono svolgere studi finalizzati alla scoperta o alla registrazione o alla produzione di farmaci orfani

²³ Al riguardo si veda l'approfondimento contenuto in "MonitoRare 2020 – Il sesto rapporto sulla condizione della persona con malattia rara in Italia" (pag. 324 e seguenti) che, sulla base delle analisi condotte sui prodotti inseriti da AIFA nell'elenco dei medicinali orfani di classe A e H nel corso del 2018, aveva evidenziato il persistere di una forte disomogeneità territoriale nell'accesso alle cure con tempi di individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione molto variabili (min 1 mese; max 10 mesi) e un tempo medio di individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione da parte delle Regioni/PPAA di circa 4 mesi.

o di altri trattamenti altamente innovativi, agli interventi di sostegno previsti dal decreto del Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca del 26 luglio 2016 n. 593 (Disposizioni per la concessione delle agevolazioni finanziarie).

Da ultimo, è utile specificare, che, secondo quanto previsto dal art. 2 comma 3, anche i tumori rari rientrano tra le malattie rare disciplinate nel progetto di legge approvato dalla Camera dei Deputati.

APPROFONDIMENTO

Il Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016

Il Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, dopo un lungo periodo di gestazione avviato con la distribuzione di una prima bozza nel dicembre 2012, è stato adottato con l'approvazione in sede di Conferenza Stato-Regioni del 16 ottobre 2014 e rappresenta a tutt'oggi il quadro unitario di riferimento per la programmazione nel settore delle malattie rare. Come documentato anche nell'ultima edizione di MonitoRare, il PNMR è stato recepito formalmente da 16 Regioni/Province Autonome attraverso una deliberazione della Giunta Regionale o con Decreto del Presidente della Regione in qualità di commissario *ad acta* per l'attuazione del piano di rientro dei disavanzi del settore sanitario (es. Calabria e Molise). Non risulta un atto formale di recepimento per le PA di Trento e per le Regioni Piemonte, Valle d'Aosta e Sardegna, mentre, per la Regione Friuli Venezia Giulia con Deliberazione di Giunta Regionale del 1 giugno 2017 è stata completamente riorganizzata la Rete regionale malattie rare anche in ottemperanza a quanto indicato nel PNMR 2013-2016. Come noto, l'obiettivo principale del PNMR *“è lo sviluppo di una strategia integrata, globale e di medio periodo per l'Italia sulle malattie rare, centrata sui bisogni assistenziali della persona e della sua famiglia e definita con il coinvolgimento di tutti i portatori di interesse, tenuto conto delle esperienze già maturate e nel quadro delle indicazioni europee”*. In questa sede 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.

Fermo restando il problema, già evidenziato nelle precedenti edizioni di MonitoRare, della mancata sistematica definizione dei risultati attesi dal PNMR, da un lato, e della mancata traduzione operativa di alcuni dei criteri di monitoraggio previsti in indicatori, dall'altro, va osservato come per ben 6 dei 16 criteri di monitoraggio previsti dal PNMR 2013-2016, ovvero oltre 1/3, non si sia ancora ad oggi in grado di avere informazioni disponibili con la completa copertura del territorio nazionale. È quindi lecito porsi dei dubbi sulla capacità di valutare adeguatamente gli esiti del PNMR utilizzando l'impianto di valutazione definito dal piano stesso. Dal punto di vista dello stato dell'arte al 31.12.2020 si osserva una sostanziale stabilità rispetto all'analogia fotografia realizzata nel 2019, anno che è stato caratterizzato da alcuni significativi passi in avanti legati principalmente all'aggiornamento dei LEA (DPCM 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”*) 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) e dal processo di attuazione dei provvedimenti - Legge n. 167 del 19 agosto 2016 *“Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie”* e Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016 *“Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie”* - relativi allo screening neo-natale esteso delle malattie metaboliche ereditarie, su cui quasi tutte le Regioni/P.A. si sono attrezzate.

Figura 1. Gli indicatori di monitoraggio previsti dal PNMR 2013-2016: confronto 2016-2020

Area di intervento del PNMR	Criterio/Indicatore di monitoraggio	Valore dell'indicatore al 31.12.2016	Valore dell'indicatore al 31.12.2017	Valore dell'indicatore al 31.12.2018	Valore dell'indicatore al 31.12.2019	Valore dell'indicatore al 31.12.2020
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	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni
3.1 Rete	La disponibilità di collegamenti funzionali delle strutture/presidi tra loro e con le altre strutture e servizi coinvolti nella presa in carico dei pazienti	Informazione non disponibile a livello nazionale	Informazione non disponibile a livello nazionale	Informazione non disponibile a livello nazionale	Informazione non disponibile a livello nazionale	Informazione non disponibile a livello nazionale
3.2 Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio: Registro Nazionale Malattie Rare, Registri regionali, interregionali e flusso informativo	Copertura delle rilevazioni regionali e interregionali e della completezza e qualità dei dati inviati al RRMR	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni
3.2 Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio: Registro Nazionale Malattie Rare, Registri regionali, interregionali e flusso informativo	Completezza, qualità e affidabilità dell'elaborazione dei dati del RNMR in relazione al panel di indicatori concordato con le Regioni e le P.P.A.A e il Ministero della Salute	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni	Informazione non disponibile a livello nazionale ma solo in diverse Regioni
3.3 Nomenclatura e codifica	Sperimentazione dell'utilizzo dell'Orpha code in alcuni flussi informativi sanitari correnti e in alcune aree regionali o di Provincia autonoma	Orpha code utilizzato in 7 Regioni/Province Autonome	Orpha code utilizzato in 8 Regioni/Province Autonome	Orpha code utilizzato in 9 Regioni/Province Autonome	Orpha code utilizzato in 10 Regioni/Province Autonome	Orpha code utilizzato in 10 Regioni/Province Autonome
3.4 Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale	Aggiornamento dell'elenco MR allegato al. DM n. 279/2001	DPCM approvato in data 12 gennaio 2017	DPCM approvato in data 12 gennaio 2017 + adeguamento Reti Regionali MR e Registri Regionali MR	DPCM approvato in data 12 gennaio 2017 + adeguamento Reti Regionali MR e Registri Regionali MR	DPCM approvato in data 12 gennaio 2017 + adeguamento Reti Regionali MR e Registri Regionali MR	DPCM approvato in data 12 gennaio 2017 + adeguamento Reti Regionali MR e Registri Regionali MR

Area di intervento del PNMR	Criterio/Indicatore di monitoraggio	Valore dell'indicatore al 31.12.2016	Valore dell'indicatore al 31.12.2017	Valore dell'indicatore al 31.12.2018	Valore dell'indicatore al 31.12.2019	Valore dell'indicatore al 31.12.2020
3.4 Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale	Aggiornamento dei LEA con particolare riguardo ai bisogni assistenziali dei malati rari	DPCM approvato in data 12 gennaio 2017	DPCM approvato in data 12 gennaio 2017	DPCM approvato in data 12 gennaio 2017	DPCM approvato in data 12 gennaio 2017	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 15 organismi di partecipazione a livello regionale	Non prevista a livello nazionale. Rappresentanti associativi delle persone con malattia rara presenti in 15 organismi di partecipazione a livello regionale	Non prevista a livello nazionale. Rappresentanti associativi delle persone con malattia rara presenti in 17 organismi di partecipazione a livello regionale	Rappresentante associazioni PcMR nominato in Gruppo di lavoro per nuovo PNMR ²⁴ (livello nazionale). Rappresentanti associativi delle persone con malattia rara presenti in 17 organismi di partecipazione a livello regionale	Rappresentante associazioni PcMR nominato in Gruppo di lavoro per nuovo PNMR (livello nazionale). Rappresentanti associativi delle persone con malattia rara presenti in 17 organismi di partecipazione a livello regionale
3.6. Ricerca	Numero di nuovi progetti di ricerca sulle malattie rare finanziati da Ministero e Regioni, AIFA, ISS, Agenas	164 sperimentazioni cliniche sulle malattie rare (24,8% del totale) (dato AIFA)	144 sperimentazioni cliniche sulle malattie rare (25,5% del totale) (dato AIFA)	210 sperimentazioni cliniche sulle malattie rare (31,5% del totale) (dato AIFA)	216 sperimentazioni cliniche sulle malattie rare (32,1% del totale) (dato AIFA)	195 sperimentazioni cliniche sulle malattie rare (28,5% del totale) (dato AIFA)
3.6. Ricerca	Adozione di modalità di collaborazione con ANVUR per le informazioni relative allo specifico ambito delle MR	Informazione non disponibile	Informazione non disponibile	Informazione non disponibile	Informazione non disponibile	Informazione non disponibile
3.7. Formazione	Numero dei corsi ECM, inclusi i corsi accreditati a livello europeo, dedicati alle malattie rare (da attività ECM)	42 (parole chiave: malattia/e rara/e)	37 (parole chiave: malattia/e rara/e)	67 (parole chiave: malattia/e rara/e)	73 (parole chiave: malattia/e rara/e)	45 (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) 17 dei Centri di Coordinamento regionali MR	1 nazionale (TVMR) 18 dei Centri di Coordinamento regionali MR	1 nazionale (TVMR) 18 dei Centri di Coordinamento regionali MR	1 nazionale (TVMR) 18 dei Centri di Coordinamento regionali MR

²⁴ Il tavolo di lavoro svolge anche funzioni di Organismo di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo degli ERNs

Area di intervento del PNMR	Criterio/Indicatore di monitoraggio	Valore dell'indicatore al 31.12.2016	Valore dell'indicatore al 31.12.2017	Valore dell'indicatore al 31.12.2018	Valore dell'indicatore al 31.12.2019	Valore dell'indicatore al 31.12.2020
3.9 Prevenzione	Aumento delle diagnosi alla nascita di malattie per le quali sia disponibile il trattamento, da selezionare in base al codice ICD9-CM univoco e rilevabile dai flussi SDO	Informazione non disponibile	Informazione non disponibile	Informazione non disponibile	Informazione non disponibile	Informazione non disponibile
3.10 Farmaci	Numero dei farmaci orfani autorizzati in ambito europeo disponibili nel territorio nazionale	71 (su 91)	92 (su 99)	109 (su 135)	71 (su 111)	75
3.10 Farmaci	Numero dei farmaci introdotti nell'elenco allegato alla Legge n. 648/1996	27	28	31	29	35
3.11 Sostenibilità economica	Non previsto	-	-	-	-	-

Come detto sopra, il quadro rimane sostanzialmente stabile negli ultimi 4 anni: indicazioni positive si possono trarre sia rispetto al tema dell'accessibilità al farmaco e per l'area dell'informazione relativamente all'esistenza di help-line istituzionali di riferimento per le malattie rare in ambito nazionale, dove è presente il CNMR-ISS con il Telefono Verde Malattie Rare a cui si affiancano le numerose help-line promosse attraverso i Centri di Coordinamento Regionale delle Malattie Rare in ottemperanza a quanto previsto dall'Accordo Conferenza Stato Regioni del 10 maggio 2007.

Non mancano ovviamente anche alcuni aspetti negativi. L'area di intervento relativa al "Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio" e quella collegata relativa alla "Nomenclatura e codifica" delle malattie rare nei flussi e sistemi informativi presentano luci ed ombre: se da un lato, infatti, l'Orpha code è implementato e ormai correntemente utilizzato da diversi Registri Regionali delle Malattie Rare (n=10), dall'altro lato in alcuni territori non sono ancora note le informazioni sulla copertura delle rilevazioni regionali né sulla completezza, qualità e affidabilità dell'elaborazione dei dati del RNMR in relazione al panel di indicatori concordato con le Regioni e le P.P.A.A e il Ministero della Salute.

Si tratta di un quadro chiaramente parziale, non solo per i limiti sopra esplicitati, 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 nuovo PNMR al quale ci auguriamo che anche i contenuti di MonitoRare possano dare un ulteriore utile contributo.

Per un aggiornamento sullo stato di avanzamento a livello territoriale delle singole azioni previste per ciascuna delle aree di intervento del PNMR 2013-2016 si rimanda alla consultazione della Sezione D) di "MonitoRare 2020 – Il sesto rapporto sulla condizione della persona con malattia rara in Italia". Basti qui ricordare, pur nei limiti dell'impianto di analisi utilizzato e dei dati disponibili, come, accanto ad alcune situazioni di raggiunta "maturità" del sistema, il cammino da percorrere per raggiungere pienamente gli obiettivi del PNMR 2013-2016 sia per alcune reti regionali delle malattie rare

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

2.2.1 L'attività di UNIAMO nel 2020

La pandemia da Sars-CoV-2 ha caratterizzato in maniera pesante l'anno 2020. Nulla lasciava presagire quello che sarebbe successo mentre era in corso la preparazione delle celebrazioni per la Giornata delle Malattie Rare 2020. In prossimità della Giornata si sono avute le prime avvisaglie, tanto che il previsto evento in Senato è stato cancellato in via preventiva, mentre notizie si susseguivano a notizie. Lo sforzo della Federazione si è quindi rivolto a trovare una soluzione che consentisse di svolgere comunque almeno una parte dell'evento previsto; una squadra di tecnici ha quindi percorso le strade di Roma per intervistare i relatori e comporre poi, con l'aiuto della presenza nella sede della Federazione del moderatore "Fabio Mazzeo" e della Presidente "Annalisa Scopinaro" il primo webinar di una nuova era.

Dal 5 marzo, giorno ufficiale di inizio del lock-down, è cominciata una ri-organizzazione sia mentale che fisica di tutte le azioni della Federazione.

Questa ri-organizzazione strategica ha consentito alla Federazione di ribadire il proprio ruolo di leader nell'*advocacy* della comunità delle persone con malattia rara. Lungi dal fermarsi, le attività sono state intensificate e in alcuni casi addirittura facilitate dal diffondersi di mezzi di comunicazione a distanza, che hanno permesso di poter calendarizzare più eventi e appuntamenti nella stessa giornata, senza vincoli legati a treni, taxi, spostamenti ecc.

Sono stati intensificati i rapporti con il Governo e il Parlamento, ai cui rappresentanti sono stati chiesti 12 incontri privati e organizzando o partecipando a oltre 15 incontri pubblici.

Costanti i rapporti con i rappresentanti dei vari dipartimenti (Programmazione Sanitaria, Ricerca, Prevenzione) del Ministero della Salute, delle Regioni e Province Autonome e dei Centri di Coordinamento per le Malattie Rare, con il Centro Nazionale Malattie Rare - ISS, con AIFA, Agenas, SIFO, INPS, MIUR, MLPS, Società Scientifiche, Ordini Professionali e clinici/MMG/PLS.

La pandemia è stata inoltre l'occasione per stringere alleanze con altri Enti del Terzo Settore: molte delle azioni intraprese nel 2020 sono state concordate e condivise con FAVO (Federazione delle Associazioni di volontariato oncologico), AIL (Associazione Italiana Leucemie e linfoblastomi), FISH (Federazione Italiana Superamento Handicap), e ANFFAS (Associazione Nazionale Famiglie di Persone con Disabilità Intellettiva e/o Relazionale).

In particolare, la lettera aperta al Governo (31 marzo 2020), tesa a sottolineare come non dovessero essere messi in atto comportamenti discriminatori nei confronti delle persone con disabilità e patologie oncologiche, croniche e rare e dovessero anzi essere queste le persone da tutelare maggiormente, ha ricevuto l'approvazione e le firme di oltre 1.000 Associazioni.

All'inizio del 2020, UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare Onlus contava circa 130 associazioni affiliate, con un incremento del 12% circa rispetto all'anno precedente e di quasi il 30% rispetto al 2018. Il costante aumento delle affiliazioni dimostra la bontà dell'azione federativa, percepita a tutti i livelli. Le due assemblee tenutesi nel corso dell'anno, in via telematica, hanno visto una maggiore partecipazione dei soci, facilitati da questa modalità a distanza. Tutti gli intervenuti hanno potuto condividere le maggiori difficoltà derivanti dalla pandemia in corso e chiedere il supporto della Federazione su alcuni aspetti di primario interesse, trasversali per tutti.

Il rapporto fondamentale con le associazioni federate si è concretizzato nel corso dell'anno con una serie di incontri, colloqui, raccolta di bisogni e supporto nella presentazione delle relative istanze:

- a.** oltre 100 associazioni sono state contattate telefonicamente per un colloquio individuale, raccogliendo progettualità e iniziative oltre che i bisogni (nello spazio di diversi mesi il nostro personale per buona parte dell'anno).
- b.** 30 associazioni hanno chiesto un incontro al Consiglio Direttivo per esplicitare bisogni strutturali e chiedere il supporto della Federazione su tematiche specifiche (a seguito di questi colloqui sono stati presentati ai Ministeri 9 dossier con

le richieste e altri sono in preparazione)

- c.** 7 associazioni sono state coinvolte nella progettualità di ChiacchieRare, il format di diffusione di conoscenza sulle singole patologie, lanciato durante il lock-down derivante dalla pandemia;
- d.** 13 associazioni hanno partecipato attivamente ai lavori del Tavolo per le Gravi Disabilità;
- d.** 25 associazioni hanno partecipato attivamente al consensus paper sulle Help Line, mentre tutte le Associazioni federate (circa 130 al momento della pubblicazione) hanno potuto commentare il documento finale prima della pubblicazione
- e.** 67 associazioni hanno partecipato alle call per gli emendamenti da presentare sui documenti sopra descritti
- f.** 22 associazioni hanno esplicitato le loro richieste per gli aggiornamenti LEA, rispondendo ad un'indagine e venendo poi ulteriormente contattate una per una, con colloqui approfonditi, per maggiori specifiche;
- g.** 26 associazioni sono state coinvolte nella presentazione di bandi di finanziamento insieme alla Federazione
- h.** 6 associazioni sono state coinvolte nei webinar organizzati con l'Istituto Superiore di Sanità.
- i.** 20 associazioni sono state coinvolte nella fase iniziale del progetto Rari&Smart, per l'implementazione del sito malatirari.it
- j.** 1 associazione ha potuto usufruire di una borsa di studio, messa a disposizione della Federazione da ALTEMS, l'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari dell'Università Cattolica, per la partecipazione al corso "Patient Advocacy Management".

Nel corso del 2020, i rapporti con l'Istituto Superiore di Sanità si sono intensificati, concretizzandosi in una serie di iniziative: a partire dall'indagine sui bisogni delle persone con malattia rara nel periodo della pandemia da Sars-CV-2, a cui hanno risposto 1.174 persone e dai webinar settimanali indirizzati a dare informazioni sul Covid-19 e sulle comorbidità con le malattie rare. La Presidente di UNIAMO è entrata a far parte del costituendo Gruppo di Lavoro Covid-19 e malattie rare, che ha elaborato fra l'altro il Rapporto ISS n. 39 incentrato sui risultati del questionario²⁵.

Dalla fine di novembre 2020 un Comitato editoriale composto da Domenica Taruscio e Annalisa Scopinaro, con un comitato di redazione composto da rappresentanti dell'Istituto Superiore di Sanità e di UNIAMO, ha iniziato la pubblicazione della Newsletter RaraMente, edita dall'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato e inviata e pubblicata dal sito del Ministero della Salute malattierare.gov.it.

Il 19 ottobre 2020, a siglare questa collaborazione in maniera ufficiale, è stato firmato dal Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, Silvio Brusaferrò, e la Presidente della Federazione Italiana Malattie Rare UNIAMO, un Accordo di collaborazione scientifica triennale che consentirà collaborazioni ad ampio raggio.

Grazie all'attento ascolto del Ministro della Salute Roberto Speranza, un rappresentante della Federazione è stato nominato nel Gruppo di Lavoro (di durata biennale, automaticamente rinnovabile) per l'ampliamento del pannello SNE istituito il 17 settembre dal Vice Ministro Pierpaolo Sileri. Il gruppo ha iniziato i propri lavori il 30 novembre 2020, con un mandato preciso:

- ▶ definire il protocollo operativo per la gestione degli screening neonatali, nel quale sono indicate le modalità di presa in carico del paziente positivo allo screening neonatale e di accesso alle terapie;
- ▶ procedere alla revisione periodica della lista delle patologie da ricercare attraverso lo screening neonatale.

Il Tavolo di lavoro sull'introduzione delle tecniche omiche nella pratica clinica (TEOM), promosso dal Consiglio Superiore di Sanità, con la partecipazione di UNIAMO, ha terminato il suo lavoro nel luglio 2020, con la presentazione al Ministro della Salute di un corposo dossier su queste tecniche e sui vantaggi che porterebbero all'interno sistema se entrassero nella pratica corrente. Primo fra tutti una riduzione del tempo di diagnosi, ma, non secondario, il risparmio di costi sulle

²⁵ Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare Covid-19 "Censimento dei bisogni (23 marzo - 5 aprile 2020) delle persone con malattie rare in corso di pandemia da SARS-CoV-2". Versione del 30 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. Rapporto ISS Covid-19, n. 39/2020.

analisi e le indagini di approfondimento.

Sono proseguiti, alcuni in misura ridotta, i lavori degli altri 12 tavoli/gruppi di lavoro in cui UNIAMO è formalmente presente con un proprio rappresentante: quello del Piano Nazionale delle Malattie Rare (Annalisa Scopinaro), il Centro di Coordinamento dello Screening Neonatale (Alessandro Segato), il Comitato di Coordinamento dei Comitati Etici per la sperimentazione (Tommasina Iorno), i Coordinamenti regionali di Campania e Toscana (Annalisa Scopinaro), Lazio (Fabrizio Farnetani), Lombardia (Tommasina Iorno), Sicilia (Claudio Ales), Liguria (Eva Pesaro).

I rappresentanti della Federazione hanno seguito inoltre alcuni tavoli di discussione, che hanno portato all'elaborazione di *consensus paper* o documenti condivisi: Fragilità ossee (FRAME), Equità della vista, "Human White Paper per le Digital Health", "Cinque proposte per il terzo settore" con AIL, ACTIONAID, AIRC, AISM, EMERGENCY, FIAGOP, TELETHON e FNOPI. In collaborazione con un gruppo di lavoro interno alla ERN BOND è stato sviluppato un documento pubblicato su diverse riviste specializzate: "*Providing high-quality care remotely to patients with rare bone diseases during Covid-19 pandemic*".

UNIAMO fa anche parte dello *European Antimicrobial Resistance¹ (AMR) Patient's Group, attraverso Health First Europe*, per sostenere iniziative volte a contenere l'uso di antibiotici nel mondo e contenere quindi l'antibiotico resistenza. Inoltre UNIAMO partecipa come membro del Comitato Esecutivo di Epag Italia, il gruppo costituito fra i rappresentanti ePAGs italiani.

In aggiunta all'attività istituzionale o proposta da soggetti terzi, la Federazione ha promosso una serie di tavoli e incontri di discussione:

- ◆ i tavoli degli Stati Generali delle Malattie Rare, nell'ambito del Forum Sistema Salute, sviluppati intorno a 4 tematiche specifiche: 1) Formazione, 2) Diagnosi Precoce e Terapie Avanzate e Innovative, 3) Ricerca e ottimizzazione delle risorse, 4) Assistenza del paziente: dal domicilio all'Europa. La partecipazione è stata di oltre 230 professionisti, con circa 190 ore di lavoro dedicate.
- ◆ la tappa italiana del progetto Rare2030, che ha visto quasi 100 professionisti confrontarsi su 5 tematiche: 1) Diagnosi Precoce, 2) Accesso alle Terapie, 3) Patient Engagement, 4) Holistic Care, 5) Digital Health. Hanno partecipato rappresentanti delle persone con malattia rara a livello associativo e nelle ERN (ePAG representatives); Young Citizens del progetto sviluppato da Eurordis per i ragazzi; clinici in rappresentanza di 20 sulle 23 ERN esistenti in Italia; 6 responsabili di Coordinamenti Regionali Malattie Rare, referenti di Istituto Superiore di Sanità, Società Italiana Farmacisti Ospedalieri, Federazione Nazionale Professioni Sanitarie, Società Scientifiche, biologi e molti altri.
- ◆ i due eventi in occasione della Settimana Europea delle Biotecnologie (European Biotech Week): "*Il costo di una vita: sostenibilità di terapie avanzate e innovative*" e "*Teleassistenza e telemedicina: speranza o fiducia?*", con la forma dei *future labs*, guidati da un'esperta nella gestione dei gruppi di partecipazione.

Svariati, inoltre, gli incontri di formazione rivolti nel corso del 2020 alle associazioni o direttamente a persone con malattia rara, caregiver e/o familiari. In particolare si ricordano in questa sede:

- ◆ 7 webinar sul progetto di vita individuale, con il supporto di Anffas, contestualizzando le normative nazionali alle singole realtà regionali virtualmente toccate per contribuire a sviluppare la rete territoriale anche attraverso il coinvolgimento attivo di rappresentanti politici e della rete clinica ed amministrativa del territorio regionale di riferimento, insieme a rappresentanti delle PcMR, a cooperative sociali e altri enti che operano nel quotidiano del lavoro, tempo libero e sport (circa 200 partecipanti; iniziativa realizzata nell'ambito del progetto "IntegRare - Interventi e servizi per l'inclusione delle persone con malattie rare²⁶");
- ◆ 3 webinar sulla riforma del Terzo Settore: per supportare le associazioni nel percorso di adeguamento legale e fiscale, la Federazione ha promosso 5 incontri realizzati in collaborazione con rappresentanti del Forum del Terzo Settore,

²⁶ Il progetto è stato promosso da UNIAMO F.I.M.R. (capofila), in collaborazione con ABC Associazione Bambini Cri du chat, AIDEL 22 - Associazione Italiana Delezione del Cromosoma 22 APS, AISAC - Associazione per l'Informazione e lo Studio dell'Acondroplasia e Mitocin Insieme per lo studio e la cura delle malattie mitocondriali ed è stato co-finanziato dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali. L'iniziativa è stata attivata il 14 agosto 2019 e si è conclusa il 12 aprile 2021.

professionisti di altissimo livello, 3 dei quali realizzati nel 2020 e gli altri successivamente. Le tematiche affrontate sono state: 1) la co-programmazione e co-progettazione delle politiche; 2) le forme giuridiche e 3) la fiscalità (circa 100 associazioni coinvolte; iniziativa realizzata nell'ambito del progetto "IntegRare - Interventi e servizi per l'inclusione delle persone con malattie rare");

- ▶ 4 incontri fra rappresentanti europei (rappresentanti ePag), regionali e nazionali tesi a coordinare le politiche sulle malattie rare viste dal punto di vista del paziente e a favorire lo scambio di buone prassi, con oltre 50 persone partecipanti in maniera continuativa (iniziativa realizzata nell'ambito del progetto "IntegRare - Interventi e servizi per l'inclusione delle persone con malattie rare");
- ▶ l'incontro sui diritti legati alla Legge 104/1992 e all'invalidità, ultima tappa di un ciclo di 3 incontri iniziato nel 2019, in collaborazione con INPS e i suoi dirigenti (128 partecipanti, iniziativa realizzata nell'ambito del "Progetto NS² - Nuove Sfide, Nuovi servizi"²⁷);
- ▶ i 2 incontri nei laboratori di screening neonatale, rivolti alla cittadinanza e organizzati in collaborazione con AISMME Associazione per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie (oltre 350 partecipanti; iniziativa realizzata nell'ambito del "Progetto NS² - Nuove Sfide, Nuovi servizi");
- ▶ i 2 incontri fra help line istituzionali e associative, che hanno portato alla stesura di un documento di consensus sulle modalità ottimali di gestione delle Help Line Istituzionali (circa 50 partecipanti con rappresentanti di quasi tutte le Regioni oltre che del Telefono Verde Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità; iniziativa realizzata nell'ambito del "Progetto NS² - Nuove Sfide, Nuovi servizi").

Le ore di formazione complessivamente erogate nell'ambito dei progetti sopradescritti sono state 163, con circa 880 partecipanti totali.

Nel corso del 2020 la Federazione si è fatta inoltre promotrice di cinque indagini a livello nazionale:

1. il questionario sui bisogni durante la pandemia Sars-Cov-19 in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità - Centro Nazionale Malattie Rare, con 1174 risposte e la relazione finale pubblicata come Rapporto ISS n. 39/2020;
2. il questionario sui bisogni socio-assistenziali delle persone con malattia rara, con un focus specifico anche sui costi sociali (un'anteprima del rapporto è stata presentata il 26 febbraio 2021 durante un evento programmato per le celebrazioni della Giornata delle Malattie Rare).
3. il questionario sui costi sostenuti per arrivare alla diagnosi (ad uso interno)
4. un questionario, antecedente alla programmazione della formazione, sui fabbisogni formativi delle associazioni e delle persone con malattia rara (ad uso interno);
5. una indagine tesa a raccogliere i bisogni delle associazioni per l'inserimento dei LEA di prodotti e terapie (ad uso interno in vista di un documento specifico da presentare al Tavolo LEA).

Inoltre ha aperto consultazioni pubbliche per la presentazione di emendamenti sui seguenti documenti:

1. Contratto di sperimentazione no-profit (Coordinamento Comitati Etici)
2. Consensi informati per i minori (Coordinamento Comitati Etici)
3. Rimborso sulle terapie (AIFA)
4. Disegno di legge sui Caregiver
5. Disegno di legge sulle cure per malattie rare (prime proposte)
6. Proposta di Testo Unico di Legge sulle Malattie Rare

²⁷ Il progetto è stato promosso da UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare Onlus, Mitocon - Insieme per lo studio e la cura delle malattie mitocondriali Onlus e AISMME-Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie Aps ed è stato co-finanziato dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali. L'iniziativa è stata attivata a settembre 2018 e si è conclusa a maggio 2020.

7. Legge di Bilancio

Per aumentare la sensibilizzazione sulle Malattie Rare e diffondere le esigenze della comunità delle persone con queste patologie, i rappresentanti della Federazione hanno partecipato a 132 eventi con oltre 335 ore dedicate a questa attività. Inoltre durante le celebrazioni della Giornata delle Malattie Rare sono state organizzate 2 manifestazioni sportive (Run-4-Rare Roma e Cycle-4-Rare Firenze), appena prima del lock down, con oltre 500 partecipanti.

Sempre nell'ottica di un maggior coinvolgimento dell'opinione pubblica nelle tematiche sulle malattie rare, la Federazione ha fatto parte della giuria di 8 Premi specifici (Uno Sguardo Raro, Più Unici che rari-campagna di sensibilizzazione nelle scuole, Make to Care, Patients' Digital Health Awards, Thalaton-talassemia, Premio Eccellenze dell'Informazione Scientifica e la Centralità del Paziente, Health Builders, Il Volo di Pegaso); partecipato all'ideazione di "Involontaria-off" (serie televisiva) e ha dato il patrocinio, partecipando anche attivamente attraverso propri docenti, al Master e al Corso di perfezionamento sulle Malattie Rare organizzato all'Università Vanvitelli di Napoli.

Il Servizio di Ascolto, Orientamento e Informazione sulle malattie rare ha ampliato le sue attività durante il 2020, entrando a far parte anche della rete europea:

- ▶ durante tutto il periodo di lock down e successivo, sono state tenute aggiornate le pagine di informazione sui decreti e sui ristori, dando un supporto indispensabile specialmente a coloro che cercavano informazioni precise sulla possibilità di usufruire dell'ampliamento della L. 104/1992, sui bonus baby sitter, sul prolungamento dei piani terapeutici e molto altro. Quasi 100.000 le visualizzazioni delle pagine su queste tematiche.
- ▶ il team di lavoro è stato integrato con nuove professionalità che hanno dato supporto sulle questioni legali ed amministrative, sulla privacy, sugli aggiornamenti dello statuto, sui percorsi di riconoscimento, sulle impostazioni dei siti web e su varie altre tematiche.
- ▶ è proseguito il counselling e il supporto psicologico per le persone che lo richiedevano, sostenendo oltre 300 persone, con un picco di richieste durante il lock down.
- ▶ è stata sostenuta e incentivata l'attivazione della Help Line ERN BOND, che durante la pandemia ha risposto con un servizio h24 alle persone con patologie rare dell'osso.

Nel corso del 2020 sono, infine, proseguiti i rapporti di collaborazione con BBMRI, Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure, attraverso la partecipazione ai gruppi di lavoro Ethical Legal Societal Issues (ELSI) e Registri per le Malattie Rare. In particolare, il Common Service ELSI di [BBMRI.it](https://www.bbmri.it), ha sviluppato un **modello condiviso di consenso informato** e strumenti ELSI utili al biobancaggio di ricerca COVID 19, con il contributo del Gruppo [BBMRI.it](https://www.bbmri.it) ELSI Covid-19 cui hanno partecipato rappresentanti di cittadini, pazienti, Comitati Etici, Università, Enti di Ricerca, IRCCS e biobanche; le particolari condizioni delle persone colpite dal virus richiedevano infatti un consenso snello da poter utilizzare in tutti i casi, sempre tutelando i diritti della persona. La Federazione era presente nel gruppo con 3 propri rappresentanti.

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

Anno	ITALIA	EUROPA
1998	Piano Sanitario Nazionale 1998-2000	
1999		Decisione 1295/1999/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 29 aprile 1999 "Programma di azione comunitaria per le malattie rare (1999–2003)"
2000		Regolamento n. 141/2000/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani
2001	Decreto del Ministro della Sanità del 18 maggio 2001, n. 279	
2002	Accordo Conferenza Stato Regioni del 11 luglio 2002 (rep. 1485)	
2006	Piano Sanitario Nazionale 2006-2008	
2007	Accordo Conferenza Stato Regioni del 10 maggio 2007 (rep. 103)	
2008	Decreto Ministero della Salute del 15 aprile 2008	
2008		Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato Economico e Sociale Europeo e al Comitato Delle Regioni "Le malattie rare: una sfida per l'Europa"
2009		Raccomandazione del Consiglio del 8 Giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02)
2010	Accordo Conferenza Stato-Regioni del 8 luglio 2010 (rep. 76)	
2011		Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera
2013	Legge 147 del 27 dicembre 2013 "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di stabilità 2014)", Articolo 1, Comma 229	
2014	Decreto legislativo n. 38 del 04 marzo 2014 "Attuazione della direttiva 2011/24/UE concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera, nonché della direttiva 2012/52/UE, comportante misure destinate ad agevolare il riconoscimento delle ricette mediche emesse in un altro stato membro"	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
	Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, adottato con Accordo Conferenza Stato Regioni del 16 ottobre 2014 (rep. 140)	Decisione di esecuzione 2014/2087/UE della Commissione del 10.3.2014 che stabilisce criteri per l'istituzione e la valutazione delle reti di riferimento europee e dei loro membri e per agevolare lo scambio di informazioni e competenze in relazione all'istituzione e alla valutazione di tali reti
	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	Regolamento n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano

Anno	ITALIA	EUROPA
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”	Consiglio d’Europa - Consiglio dei Ministri: raccomandazione agli Stati Membri (2016)6 circa la ricerca su materiale biologico di origine umana
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” Legge 30 dicembre 2018, n. 145. “Bilancio di previsione dello Stato per l’anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021”	
2019	Decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52 “Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell’articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3 Legge 28 febbraio 2020, n. 8 di conversione del Decreto Legge 30 dicembre 2019, n. 162 “Disposizioni urgenti in materia di proroga di termini legislativi, di organizzazione delle pubbliche amministrazioni, nonché di innovazione tecnologica”	Decisione di esecuzione 2019/1269 UE della Commissione del 26 luglio 2019 (modifica Decisione di esecuzione 2014/287/UE)

APPROFONDIMENTO

Le associazioni delle persone con malattia rara

Il numero di associazioni di persone con malattia rara registrate sul sito di Orphanet è cresciuto ulteriormente nel corso dell'ultimo anno passando dalle 2.668 del 2019 alle 2.738 del 2020 confermando il trend di crescita degli ultimi 5 anni²⁸. Sostanzialmente analogo anche l'andamento del numero di associazioni italiane registrate sul sito di Orphanet, che a fine 2020 risultavano essere 349, pari al 12,7% del totale, percentuale in linea con quella dell'anno precedente e di poco superiore a quella del 2016 (12,5%). Al riguardo va precisato che Orphanet raccoglie informazioni sulle sole associazioni aventi carattere nazionale. Le variazioni intervenute nel corso del 2020 non hanno alterato la distribuzione regionale né in riferimento ai valori assoluti né al rapporto rispetto alla popolazione. Il valore medio è di 0,59 associazioni di persone con malattia rara per 100.000 abitanti, in linea con il dato 2019 e sempre con forti oscillazioni interregionali: dal valore nullo del Molise e molto prossimo allo zero della Valle D'Aosta, all'1,29 del Lazio, dove è evidente l'effetto della capitale, individuata come sede da molte associazioni. In particolare, dall'analisi della distribuzione territoriale delle associazioni registrate sul sito www.orpha.net, si evidenzia una generale minore presenza delle associazioni di persone con malattia rara nel Mezzogiorno (il tasso di presenza per 100.000 abitanti è inferiore alla media nazionale in tutte le Regioni del Sud). Anche per rispondere a questa evidente diseguità di distribuzione UNIAMO F.I.M.R. Onlus ha realizzato il progetto "VOCIFERARE – La voce del paziente raro" (concluso nel 2019) per rafforzare la rappresentanza delle associazioni delle persone con malattia rara nelle regioni del Sud, ambito di intervento della "Fondazione con il Sud" che ha co-finanziato l'iniziativa. Anche grazie al progetto "Vociferare", nel 2018 UNIAMO ha provveduto ad avviare un censimento delle associazioni di persone con malattia rara presenti sul territorio italiano, che è poi stato oggetto di aggiornamento negli anni successivi, grazie ad un certosino 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, l'elenco delle associazioni Amiche di Telethon e, da ultimo, il nuovo portale malattiarare.gov.it) e altri elenchi disponibili su base regionale e/o locale. La mappatura delle associazioni frutto di questo lavoro aggiornata a fine 2020 mostra un numero complessivo di associazioni di persone con malattia rara²⁹ più elevato di quello di Orphanet per i motivi di cui sopra. La mappatura ha, infatti, rilevato la presenza di 650 associazioni con sede legale sul territorio nazionale³⁰ (circa una cinquantina di unità in più rispetto alla precedente edizione di MonitoRare), che fa crescere il valore medio delle associazioni di persone con malattia rara a 1,10 per 100.000 abitanti, confermando al contempo la persistenza di una minore diffusione in alcune Regioni del Sud del Paese anche se va positivamente osservato come la presenza associativa sia molto vicina al dato medio nazionale in Puglia e in Sicilia e superiore in Sardegna.

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

Anno	Numero di associazioni di PcMR registrate al 31.12	... di cui italiane
2016	2.537	318
2017	2.594	325
2018	2.634	328
2019	2.668	331
2020	2.738	349

Fonte, Orphanet, 2016-2020

²⁸ Nel 2016 era stato registrato un calo rispetto agli anni precedenti da attribuirsi al fatto che nell'anno in questione sono state eliminate dal database tutte le associazioni di persone con malattie che non risultavano essere più definite come rare in quanto non rientranti nella soglia di prevalenza stabilita a livello europeo di 1 persona ogni 2.000 abitanti.

²⁹ Sono state escluse dal conteggio le associazioni riferite a malattie non più considerate rare sulla base della prevalenza (es. sprue celiaca, sindrome da trisomia 21, ...).

³⁰ Il numero non comprende le eventuali sedi operative regionali.

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

Regione	Anno 2020		
	N	%	Tasso x 100.000 abitanti
Abruzzo	5	0,8%	0,39
Basilicata	2	0,3%	0,37
Calabria	4	0,6%	0,21
Campania	31	4,8%	0,55
Emilia-Romagna	43	6,6%	0,97
Friuli Venezia Giulia	9	1,4%	0,75
Lazio	121	18,6%	2,12
Liguria	22	3,4%	1,46
Lombardia	137	21,1%	1,37
Marche	10	1,5%	0,67
Molise	2	0,3%	0,67
Piemonte	35	5,4%	0,82
Puglia	39	6,0%	0,99
Sardegna	20	3,1%	1,25
Sicilia	50	7,7%	1,03
Toscana	57	8,8%	1,55
Trentino Alto Adige	7	1,1%	0,65
Umbria	6	0,9%	0,69
Valle D'aosta	0	0,0%	0,00
Veneto	50	7,7%	1,03
TOTALE	650	100 %	1,10



Nel 2007-2008, sulla base dello stimolo di EURORDIS, la Commissione Europea (DG SANCO) ha promosso la consultazione pubblica “malattie rare una sfida per l’Europa” a cui tutti - cittadini, ricercatori, pazienti, professionisti – hanno potuto inviare risposte ed osservazioni al fine di raccogliere le aree di intervento prioritarie su cui indirizzare le scelte politiche successive. In concomitanza a questo importante momento storico, EURORDIS ha promosso nell’ultimo giorno del mese di febbraio la prima giornata dedicata alle malattie rare– Rare Disease Day (RDD) - il 29 febbraio 2008, avente come tema “*le malattie rare: una priorità di sanità pubblica*” e come slogan “*un giorno raro per persone speciali*”. Tale appuntamento, dapprima europeo, già dal secondo anno è divenuto mondiale, con uno slogan e un focus deciso ogni anno dalle persone con malattia rara e coinvolge oramai stabilmente oltre 100 Paesi di tutto il Mondo.

Dopo la prima RDD, EURORDIS ha elaborato un contributo che è stato 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:

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

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

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

Grazie alla sinergia “persone con malattie rare-istituzioni”, ben evidente da questo breve excursus storico, gli anni dal 1999 ad oggi sono stati scanditi da fondamentali atti europei che hanno dato una precisa impronta alle politiche sanitarie per le malattie rare che sono evidenziati in figura: dal regolamento per i prodotti medicinali orfani del 1999 (che ha definito una patologia come rara se ha una prevalenza inferiore a 5 casi ogni 10.000 abitanti), alla già citata raccomandazione del Consiglio del 8 Giugno 2009 su un’azione nel settore delle malattie rare, ai più recenti provvedimenti relativi all’assistenza sanitaria transfrontaliera (Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011) e alle reti europee di riferimento (Decisione delegata della Commissione del 10.3.2014 e Decisione di esecuzione della Commissione del 10.3.2014) – European Reference Networks (ERNs) - che interessano da vicino il settore delle malattie rare, anche perché questo è stato individuato come ambito dal quale partire, nell’implementazione operativa dei provvedimenti citati come vedremo sotto. Si ricorda poi anche l’approvazione del Regolamento n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano. Alcuni di questi provvedimenti evidenziano già anche le prime esigenze di cambiamento: ne è riprova il processo di valutazione dell’impatto e revisione del Regolamento n. 141/2000/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 dicembre 1999 concernente i medicinali orfani sul quale è attualmente aperta (fino a luglio) una consultazione pubblica. Il tutto





senza dimenticare gli investimenti promossi sul versante della ricerca attraverso vari programmi di intervento: solo per restare ai più recenti si possono ricordare il sesto e il settimo programma quadro europeo per la ricerca (2000-2006 e 2007-2013); il Secondo programma Salute (che, ad esempio, ha finanziato anche l' "European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) Joint Action: Working for Rare Diseases", 2012-2015) e il Terzo programma Salute (attraverso il quale è stata sostenuta, ad esempio, la Joint Action "RD-Action" che si è realizzata nel triennio 2015-2018, www.rd-action.eu), Horizon 2020, etc..

Accanto a questi provvedimenti va ricordata l'importante attività di orientamento e indirizzo svolta dai gruppi di esperti istituiti dalla Commissione Europea fin dal 2004: la Rare Disease Task Force prima, l'EUCERD poi (dalla fine del 2009 fino al luglio 2013) e, infine, l'european Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD, presieduto dalla Commissione stessa). In particolare si ritiene utile ricordare in questa sede alcuni dei documenti prodotti da EUCERD come le "Raccomandazioni sui criteri di qualità per i centri di competenza per le malattie rare nei Paesi membri", del 24 ottobre 2011 e le "Raccomandazioni sulle reti europee di riferimento per le malattie rare", del 31 gennaio 2013 che hanno rappresentato elementi importanti di riferimento per l'introduzione delle reti europee di riferimento e a cui ha fatto seguito nel giugno 2015 un'integrazione ad opera del CEGRD, "Reti Europee di riferimento sulle malattie rare: addendum alla Raccomandazioni EUCERD del gennaio 2013". Nell'Addendum vengono indicati due punti essenziali per lo sviluppo delle Reti: il raggruppamento delle Malattie Rare in reti tematiche e il coinvolgimento dei rappresentanti delle persone con malattia rara. Molto importante è anche la "Raccomandazione EUCERD sugli indicatori chiave per i Piani/le Strategie Nazionali per le Malattie Rare" del 6 giugno 2013. Con tale documento, sulla base dell'esperienza realizzata nel progetto EUROPLAN¹, è stato definito, per la prima volta, un sistema di riferimento per confrontare lo stato dell'arte dei diversi Paesi nel settore delle malattie rare. La raccomandazione fornisce, infatti, un elenco di 21 indicatori (che coprono, con un diverso grado di dettaglio, tutte le diverse aree della "Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare"), la cui finalità originaria era quella di assicurare la possibilità di rilevare, su base annuale, dati e informazioni rilevanti sul processo di pianificazione e di implementazione dei piani/delle strategie nazionali sulle malattie rare nei diversi Paesi Membri. Nel box di approfondimento è presentato un esempio delle possibili modalità di valorizzazione di questa raccomandazione con un interessante quadro della situazione italiana nel più generale contesto europeo.

Come sopra evidenziato, il gruppo di esperti della Commissione ha avuto un ruolo chiave nella creazione di raccomandazioni o opinioni su questioni rilevanti per le persone affette da malattie rare anche in ragione della composizione che ha sempre rispecchiato la complessa articolazione dei diversi portatori di interesse del settore come le organizzazioni delle persone con malattia rara, le associazioni europee di produttori di farmaci o fornitori di servizi, le associazioni professionali o società scientifiche europee operanti nel settore delle malattie rare, i professionisti nominati a titolo personale in qualità di esperti aventi competenze nel campo scientifico o della salute pubblica a livello europeo nel settore delle malattie rare. La presenza del gruppo di rappresentanti delle persone con malattia rara coordinati da EURORDIS ha assicurato che la prospettiva della persona con malattia rara si riflettesse in tutti i contributi e le raccomandazioni del gruppo di esperti. Purtroppo a fine mandato, nel 2016, il CEGRD non è stato rinnovato su decisione della Commissione Europea che, alla fine dei relativi mandati, ha riunito in un solo gruppo, i vari comitati di esperti della Commissione per le malattie non trasmissibili come quelli su malattie rare, tumori, malattie croniche, etc.. Il nuovo gruppo si chiama "Steering Group on Promotion and Prevention" (Gruppo direttivo sulla promozione della salute, la prevenzione delle malattie e la gestione delle malattie non trasmissibili) e riunisce solo rappresentanti degli Stati membri dell'UE. Eventuali esperti in rappresentanza di altri portatori di interesse possono essere invitati ad hoc sulla base delle specifiche esigenze.

¹ Il progetto EUROPLAN (European Project for Rare Disease Plans Development, 2008-2011) è stato co-finanziato dalla Commissione Europea (DG-SANCO) ed è stato coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità



Centro nazionale malattie rare – istituto superiore di sanità

L'attività dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) sul tema malattie rare viene istituzionalizzata nel 2001 con la nascita del Registro nazionale malattie rare (DM279/01), primo importante strumento di sorveglianza per comprendere l'epidemiologia di queste patologie e supportare la programmazione nazionale e regionale. Attorno ad esso si sono poi sviluppate e si sviluppano numerose attività che intendono dare risposte concrete ai pazienti rari e le loro famiglie. Nel 2008 all'interno dell'ISS è stato istituito il Centro nazionale malattie rare (G.U. n.157 7/4/2008). Da oltre 25 anni l'Istituto Superiore di Sanità (ISS, <https://www.iss.it>) svolge attività di studio e ricerca nell'ambito delle malattie rare, sebbene questa attività sia stata formalizzata nel 2001 con l'istituzione del Registro Nazionale Malattie Rare, finalizzato allo studio e alla sorveglianza delle malattie rare e atto a supportare la programmazione nazionale. Attorno ad esso si sono poi sviluppati e si sviluppano numerosi progetti ed iniziative, nazionali ed internazionali, che condividono uno scopo comune: partendo dalla ricerca scientifica fino a giungere a fornire risposte concrete alle persone con malattia rara e alle loro famiglie. Le attività coinvolgono diversi ambiti dalla ricerca traslazionale, agli studi sulla qualità della vita, al monitoraggio della rete nazionale delle malattie rare. Alla luce della sfida che queste patologie pongono, sia da un punto di vista di ricerca scientifica che della sorveglianza, nel 2008 l'ISS ha approvato l'istituzione di un centro dedicato interamente alle malattie rare, il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR, <https://www.iss.it/centro-nazionale-per-le-malattie-rare>) (Gazzetta Ufficiale n. 157 del 7 aprile 2008). Esso, non ha semplicemente ereditato le attività pregresse, ma le ha ampliate, potenziandone alcuni aspetti e apportando alcune innovazioni, e divenendo così uno dei principali interlocutori scientifici nelle iniziative di ricerca e di sanità pubblica a livello nazionale e internazionale, anche attraverso il coordinamento e la partecipazione a numerosi progetti nazionali e internazionali.

Riconfermato fra i Centri di importanza nazionale ed internazionale a seguito della riorganizzazione dell'ISS, il CNMR è perfettamente allineato, nel proprio ambito, con la missione dell'ISS di promozione, prevenzione e tutela della salute pubblica, ottimizzando e valorizzando le competenze presenti al suo interno e nell'ISS per fornire risposte in modo sempre più efficace ai quesiti della ricerca e dei bisogni dei cittadini. Cuore delle attività sono quindi la ricerca scientifica, la prevenzione delle malattie rare e anomalie congenite, il controllo e la sorveglianza delle stesse, con una attenzione particolare alla comunicazione e ai canali di dialogo e di informazione con gli utenti (è dello stesso anno, ad esempio, l'istituzione del Telefono Verde Malattie Rare, TVMR 800 89 69 49, <https://tinyurl.com/2tjtmz5d>) per promuovere la conoscenza medico-scientifica su aspetti fondamentali della salute pubblica. D'altro canto, tutto ciò è incluso nel mandato istitutivo e nella missione del Centro che prevede l'integrazione della ricerca scientifica, le funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico, le attività di sanità pubblica, di prevenzione e sorveglianza delle patologie rare, il monitoraggio della Rete Nazionale Malattie Rare, mediante il Registro Nazionale. Il Centro opera in tutte le fasi della ricerca traslazionale relativa alle malattie rare, forma gli operatori del Servizio Sanitario Nazionale, promuove la qualità delle diagnosi e delle cure, fornisce informazione sui servizi e le normative di interesse, promuove l'inclusione sociale dei pazienti e del loro empowerment partecipando allo sviluppo dei programmi comunitari e internazionali sulle malattie rare.

RICERCA

Le attività di ricerca del CNMR si sviluppano in varie direzioni, da quella svolta in laboratorio, ad esempio per lo studio di nuovi meccanismi molecolari o la caratterizzazione funzionale di nuove mutazioni genetiche, a progetti di respiro internazionale, inclusi quelli focalizzati nello sviluppo e la promozione della ricerca scientifica e lo scambio di conoscenze fra ricercatori in ogni parte del mondo. Per citarne solo alcuni, sé doveroso ricordare IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium, <https://irdirc.org/>) e EJP RD (European Joint Programme on Rare Diseases, <https://www.ejprarediseases.org/>), di cui il CNMR è membro a pieno titolo e nella EJP RD coordinatore





di workpackages. Altro settore di ricerca in cui il Centro gioca un ruolo fondamentale è quello delle malattie rare senza diagnosi (<https://www.iss.it/malattie-non-diagnosticate>). Il CNMR è infatti membro cofondatore nel 2014 del Network internazionale dedicato alla ricerca a livello globale su pazienti senza diagnosi (UDNI <https://www.udninternational.org>) e dal 2016 coordina il Network nazionale sulle MR senza diagnosi (<https://tinyurl.com/cch6vjjw>; <https://www.udnpitaly.com>). Questa doppia veste permette al Centro di fare da collettore fra i due Network, facilitando la circolazione delle informazioni dei dati con il fine ultimo di fornire ai pazienti una diagnosi e sviluppare la ricerca scientifica su queste patologie. Vista l'importanza di quest'ambito, CNMR ha promosso e coordina all'interno dell'ISS una Struttura di Missione Temporanea (SMT) sulle "Malattie Rare e non diagnosticate". L'attenzione alla diagnosi si esplica anche in un'altra attività, quella del Controllo Esterno di Qualità (CEQ, <https://tinyurl.com/j9zt9725>) dei test genetici e del test del sudore per la fibrosi cistica, iniziata nel 2001 con lo scopo di migliorare la qualità dei test diagnostici nella pratica clinica, promuovere il raggiungimento di un elevato valore di accuratezza e riproducibilità del test, uniformare interpretazione e refertazione sulla base delle linee guida italiane ed europee e diffondere buone pratiche di laboratorio.

Infine, il CNMR, partecipa ad iniziative e progetti nazionali internazionali oltre a IRDiRC, UDNI, EJP RD, più recentemente anche a ENDO-ERN (<https://endo-ern.eu/it>), ERReCA (<https://eurreca.net>) ReConnect (<https://reconnet.ern-net.eu>), TogethERN (<https://reconnet.ern-net.eu/our-activities-registry/>).

PREVENZIONE

Altro fondamentale mandato del CNMR è promuovere la prevenzione delle malattie rare e delle anomalie congenite, con particolare attenzione alla prevenzione primaria e secondaria. Relativamente alla prevenzione primaria le attività del CNMR si concentrano sulla realizzazione di Azioni Centrali CCM del Ministero della Salute sulla prevenzione delle anomalie congenite, anche attraverso campagne di sensibilizzazione e iniziative di formazione per gli operatori della salute per ridurre i fattori di rischio (es. fumo, alcol, farmaci teratogeni) e aumentare i fattori protettivi (es. acido folico-AF in periodo peri-concezionale). Sulla prevenzione secondaria il ruolo del CNMR è anche più articolato e complesso. Il Centro infatti è:

- I. membro del Centro di coordinamento sugli screening neonatali (CCSN) per le malattie metaboliche ereditarie (Legge n. 167 del 2016 e DM 13 ottobre 2016); nonché responsabile scientifico del CCSN
- II. membro del Gruppo di lavoro di lavoro istituito dal Ministero della Salute nel 2020 per effettuare l'aggiornamento del panel delle patologie da sottoporre a screening neonatale esteso, attuando una revisione periodica delle condizioni da sottoporre a screening, e definire il protocollo operativo per la presa in carico dei pazienti con diagnosi confermata;
- III. Responsabile dell'Azione Centrale-CCM del Ministero della Salute "Sordità infantile e patologie oculari congenite. Analisi dell'efficacia ed efficienza dei protocolli di screening uditivo e visivo neonatale", i cui obiettivi sono: condurre un'analisi nazionale delle modalità di esecuzione dei test per valutare l'efficacia e l'efficienza dei protocolli utilizzati, elaborare raccomandazioni nazionali e proporre un sistema raccolta dati centralizzato per la raccolta dei dati.

SORVEGLIANZA

Una delle principali attività che il CNMR svolge a livello nazionale è quella di sorveglianza epidemiologica, che si esprime in primis attraverso il Registro Nazionale Malattie Rare (<https://tinyurl.com/rx5shnsk>) nodo importante della Rete Nazionale Malattie Rare e principale strumento scientifico-istituzionale di ricerca, anche epidemiologica e monitoraggio delle malattie rare su scala nazionale. Il Registro, infatti, è in grado di fornire informazioni utili alla programmazione sanitaria, delineando le dimensioni del problema, e al miglioramento della governance della



Rete, sia a livello nazionale sia a livello regionale. Pertanto, la sua gestione ottimale, può avere importanti ricadute anche sulle capacità assistenziali dell'intero sistema.

Tuttavia, l'attività di sorveglianza è molto ampia e si ramifica attraverso altre numerose iniziative, fra cui:

- I. il coordinamento dei registri regionali delle malformazioni congenite mediante il Registro nazionale malformazioni congenite istituito nel 2017 (DPCM 3 marzo 2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie");
- II. la gestione del Registro Italiano Fibrosi Cistica, nato da un accordo di collaborazione scientifica tra ISS, Centri di Riferimento Regionali e Servizi di Supporto per la Fibrosi Cistica in Italia (Art. 3 della Legge 548/93), con lo scopo di contribuire alla definizione del numero dei pazienti con FC e al miglioramento della loro gestione.
- III. la gestione della Piattaforma RegistRARE (www.registrare.org), sviluppata dal CNMR per facilitare lo sviluppo di registri di specifiche malattie rare in collaborazione con Associazioni di pazienti e clinici di riferimento. Ad oggi 6 sono i registri già operativi (es. sindrome Prader-Willi), 3 sono in fase di sviluppo e 2 in fase di stipula.




Entrano a pieno titolo in quest'ambito le attività di valutazione della qualità dei registri, nelle quali il CNMR ha sviluppato negli anni competenza e autorevolezza, partecipando a progetti europei dedicati (EURRECa <https://eurreca.net>, TogetHERN e ReCONNnet, <https://reconnet.ern-net.eu>) e organizzando Corsi di formazione nazionali ed internazionale (es. International Summer School on Rare Disease Registries).

A supporto dell'attività di sorveglianza, inoltre, il CNMR, in qualità di rappresentante al Board degli Stati Membri della Commissione Europea per gli European Reference network sulle malattie rare (ERNs), promuove iniziative per assicurare il raccordo fra livello europeo con il Ministero della Salute, per individuare, sperimentare ed adottare modelli di integrazione fra la Rete nazionale MR e le 24 Reti ERNs e per contribuire alla sostenibilità del sistema.

FORMAZIONE E INFORMAZIONE

Le attività di formazioni sono promosse dal CNMR trasversalmente in tutti gli ambiti di competenza, dai registri alla qualità dei test genetici, dallo screening neonatale alla ricerca sulle senza diagnosi, e indirizzati a tutti gli attori coinvolti nell'ambito delle malattie rare, che siano loro ricercatori, clinici o pazienti. L'attività formativa permette di accrescere le competenze e conoscenze scientifiche dei partecipanti e promuove l'empowerment, una maggiore consapevolezza nel prendere le decisioni che riguardano la salute, la pianificazione, la gestione, la valutazione, l'equità e la sostenibilità dei servizi e dei sistemi sanitari. D'altro canto, l'UE attribuisce all'empowerment, in particolare a quello del paziente/cittadino, un valore fondamentale nell'ottica di un sistema sanitario moderno, resiliente e centrato sulla persona. Sposando tale filosofia, il CNMR da anni organizza, supporta e collabora ad iniziative, convegni, incontri e corsi di formazione rivolti alla comunità dei ricercatori, clinici, pazienti e alle loro associazioni nazionali/internazionali (es. percorsi di parent training, open day tematici, studi sulla qualità di vita, ecc). Inoltre, nella convinzione che in tale ambito le Associazioni dei pazienti svolgano un ruolo determinante, perché promuovono la responsabilizzazione e la partecipazione attiva nelle politiche sanitarie, il CNMR ha siglato un accordo di collaborazione con Uniamo, un sodalizio al servizio dei pazienti che si svilupperà in questo ed in altri ambiti.

Per quanto riguarda l'informazione e la comunicazione, in particolare con il cittadino, il CNMR ha promosso negli anni diversi strumenti, primo fra i quali il Telefono Verde Malattie Rare (TVMR, <https://tinyurl.com/3zw75kxn>), il servizio di counseling e orientamento è nato nel 2008, fortemente voluto dal Ministero della Salute e dalle Associazioni di pazienti. Il TVMR, importante strumento di supporto e informazione al servizio del cittadino, ma



anche di professionisti sanitari e socio-sanitari. Come per tutte le attività del Centro, anche il TVMR ha impostato il proprio lavoro sul concetto di rete e di collaborazione; a tal fine sin dal 2012 è membro Network of Rare Diseases Helplines (ENRDHL), promosso da EURORDIS e della 2017 promotore della Rete Italiana di Centri di Ascolto & Informazione per le Malattie Rare (R.I.C.A.Ma.Re). Ad integrazione delle attività informative, nel febbraio 2020, l'ISS (CNMR e ufficio stampa) in collaborazione con il Ministero della Salute ha lanciato un portale tematico sulle malattie rare (www.malattierare.gov.it), di facile utilizzo, basato sui bisogni del cittadino e flessibili alle esigenze emergenti.



European Reference Networks

Fra le ricadute più importanti dell'applicazione della Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio sull'assistenza sanitaria transfrontaliera (del 9 marzo 2011) vanno sicuramente annoverate le Reti europee di riferimento (European Reference Network - ERN) il cui processo di definizione, implementazione e avvio ha sicuramente caratterizzato gli ultimi 5 anni a livello europeo. Le ERNs sono reti europee di Health Care Provider (HCP) - centri di expertise, prestatori di assistenza sanitaria e laboratori - che forniscono un quadro di riferimento per i percorsi sanitari delle persone con malattia rara integrando un elevato livello di competenze in grado di rafforzare la collaborazione e agevolare la condivisione di conoscenze attraverso l'Unione Europea anche nei Paesi dove l'expertise non è presente. I centri costituenti le ERNs devono dimostrare di avere competenza, esperienza, capacità di gestire l'informazione, i collegamenti in rete con le altre strutture socio-sanitarie che prendono in carico le persone con malattia rara, un'organizzazione adatta per la presa in carico globale della persona e la risposta ad ogni suo problema di salute attraverso lo sviluppo di linee guida sulle migliori pratiche cliniche per la diagnosi e le cure ed infine delle collaborazioni stabili e pre-strutturate con le associazioni delle persone con malattia rara. Le ERNs stesse devono dimostrare capacità organizzative e di efficiente collegamento interno, abilità nel promuovere l'accesso a strumenti comuni come i registri e la disponibilità a collegarsi con le strutture assistenziali che collaborano nel fornire prestazioni ai malati anche con infrastrutture per la teleconsulenza e la telemedicina.

La Direttiva 2011/24/EU del Parlamento e del Consiglio Europeo del 9 marzo 2011 sui diritti dei cittadini per quanto riguarda l'assistenza sanitaria transfrontaliera afferma che le ERNs possono migliorare l'accesso alla diagnosi e la prestazione di cure di alta qualità a tutte le persone che si trovano in condizioni tali da richiedere un'elevata quantità di risorse o di conoscenze e possono rappresentare anche dei focal point per la formazione medica e la ricerca, la disseminazione delle informazioni e la valutazione, in special modo per le malattie rare. La direttiva mira dunque a incentivare gli Stati Membri a sostenere lo sviluppo continuo delle reti europee di riferimento. Le reti europee di riferimento sono basate sulla partecipazione volontaria dei Centri di expertise dei vari Paesi membri, ma la Commissione ha poi sviluppato criteri e condizioni che le reti sono tenute a rispettare per ricevere supporto dalla Commissione. In linea con queste premesse, la Commissione Europea, in attuazione della Direttiva sull'assistenza sanitaria transfrontaliera 24/2011, ha deciso di istituire le reti europee di riferimento sulle malattie rare individuando Centri di valenza europea. L'applicazione tecnica della Direttiva ha richiesto la creazione di due gruppi di esperti, delegati di ciascun Paese costituente l'Unione Europea (il Cross Border Expert Group e il Cross Border Committee), che hanno avuto il ruolo di definire, con gli Atti delegati e gli Atti di esecuzione, i criteri per selezionare i centri potenzialmente parte delle reti e le singole reti o ERN, globalmente considerate. Al termine di questi processi, sono stati definiti con Decisione delegata della Commissione e Decisione di esecuzione, il 10 marzo 2014, i criteri e le condizioni che devono soddisfare le reti di riferimento europee e i prestatori di assistenza sanitaria (*health care provider* - HCP) per poter far parte di una rete di riferimento europea. Nel giugno 2015 sono stati definiti i 21 diversi gruppi di patologie rare a cui le ERNs dovranno essere rispondenti. Infine, il 16 marzo 2016, nell'ambito del programma Salute, è stata pubblicata la *call* "HP-ERN-2016" ("ERN-2016 - European Reference Networks – Framework Partnership Agreement") relativa al bando europeo per l'istituzione degli ERNs sulle malattie rare. Obiettivo del bando è stato fornire un sostegno finanziario alle ERNs approvate, per una durata massima di 5 anni (2017-2021): 24 sono le ERNs che hanno applicato con successo a questo bando ottenendo un contributo di 200.000 € annui per 5 anni. Le reti di riferimento europeo sono entrate in funzione ad inizio 2017. Il lancio ufficiale delle 24 Reti Europee di Riferimento è avvenuto a Vilnius il 1 marzo 2017 durante il semestre di presidenza lituana della Comunità Europea. Le 24 ERNs (vd. box di approfondimento) ad inizio 2021



coinvolgevano 890¹ HCP distribuiti in oltre 300 ospedali² in 24 Stati Membri più la Norvegia: il calo rispetto al dato della precedente edizione del rapporto (n=953 a fine 2019) è determinato dal fatto che gli HCPs britannici hanno dovuto lasciare le ERNs a far data dal 1 Gennaio 2021 in conseguenza della cd. “Brexit”, ovvero l’uscita dall’Unione Europea del Regno Unito. Nessuna ERN conta al momento attuale più di 18 Stati partecipanti. Nel corso del 2019 è stato realizzato un secondo bando che si è chiuso a novembre per sostenere lo sviluppo delle ERNs. Sono ben 841 i nuovi HCPs di tutta Europa che hanno chiesto di diventare membri delle reti di riferimento europee. Oltre ai circa 900 membri le ERN hanno incluso nel tempo anche numerosi centri nazionali e hub di coordinamento nazionali come partner affiliati. Il nuovo bando di adesione alle ERN ha offerto la possibilità agli HCP con competenze adeguate, di aderire alle reti attuali, specialmente nei Paesi in cui le ERN non sono ancora rappresentate da membri a pieno titolo. Questo è principalmente il caso dell’Europa orientale e dei Paesi più piccoli, dove la partecipazione è più limitata o in alcuni casi assente. Il programma di valutazione, istituito per selezionare i membri delle ERN, è stato sviluppato dalla Commissione europea in consultazione con gli Stati membri e le principali parti interessate e, dopo l’applicazione nel primo bando, è stato recentemente aggiornato tenendo conto di alcune modifiche contenute nella decisione di esecuzione (UE) 2019/1269 della Commissione, del 26 luglio 2019, che ha modificato la decisione di esecuzione 2014/287/UE. Il programma di valutazione delle candidature si basa su una combinazione di un modello peer review e uno indipendente da parte di soggetti terzi e fa riferimento alle migliori pratiche utilizzate da altri organismi di accreditamento, certificazione o valutazione riconosciuti nell’Unione europea (UE) e a livello globale. La valutazione della domanda prevede, infatti, diversi passaggi. In primo luogo, la Commissione europea effettua un controllo di ammissibilità di tutte le domande presentate, che richiede circa un mese e mezzo. Quindi, il consiglio di amministrazione delle ERN ha fino a tre mesi per valutare tutte le domande ammissibili per la propria rete. In caso di parere sfavorevole, il richiedente ha un mese per rispondere ai commenti. Il consiglio di amministrazione dell’ERN emette quindi il suo parere definitivo entro un mese. Successivamente, le domande con decisioni ERN favorevoli vengono presentate all’organismo di valutazione indipendente che ha fino a sei mesi per condurre una valutazione indipendente. La fase finale è l’approvazione formale di ciascuna candidatura da parte del consiglio degli Stati membri per le ERN, che richiede fino a due mesi. In ragione dell’epidemia da Covid-19 e delle conseguenti situazioni di emergenza sanitaria che molti HCP, inclusi quelli che fanno parte delle attuali ERN e coinvolti nel processo di valutazione delle richieste presentate, hanno dovuto fronteggiare, la Commissione ha adottato la decisione di esecuzione 534 del 16 aprile 2020 con il quale sono stati sospesi i termini di esame delle candidature pervenute per il periodo dal 1 aprile 2020 al 31 agosto 2020. L’iter di valutazione è ripreso ad inizio del mese di settembre 2020.

¹ Dati desunti dal sito web ufficiale di ciascuna ERN (consultato in data 4 giugno 2021).

² Si tenga presente che un HCP può afferire a più ERNs.



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

All'inizio della seconda decade degli anni Duemila i progetti europei EUROPLAN I e II hanno rappresentato un volano per l'implementazione della Raccomandazione del Consiglio del 8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare e l'avvio della riflessione che ha portato in diversi Paesi membri all'approvazione di piani/strategie per le malattie rare. In Italia, le due conferenze nazionali EUROPLAN (Firenze 10-12 novembre 2010, Roma 27-28 gennaio 2014), sono state organizzate da UNIAMO F.I.M.R. onlus con il coinvolgimento di uno *steering committee* nel quale sono stati inseriti tutti i principali portatori di interesse del settore.

In particolare, la seconda conferenza nazionale sulle malattie rare svoltasi dopo che nel frattempo era stata distribuita il 18 dicembre 2012 una prima bozza del Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR) 2013-2016 - elaborata da un ristretto gruppo di lavoro di nomina ministeriale, nel quale non erano stati coinvolti rappresentanti delle persone con malattia rara - ha sottolineato ulteriormente l'importanza dell'aspetto partecipativo e, attraverso il coinvolgimento delle associazioni delle persone con malattia rara e di un nutrito gruppo di rappresentanti di vari enti e organizzatori protagonisti del settore, ha permesso di ribadire e dare ulteriormente forza alle istanze in parte già sviluppate anche nell'ambito della consultazione pubblica che era stata attivata dal Ministero della Salute sulla bozza del PNMR 2013-2016 permettendo così alla voce delle PcMR e dell'intera comunità delle persone con malattia rara di essere più incisiva ed ascoltata.

Il periodo di gestazione del PNMR 2013-2016 ha visto la contemporanea approvazione di altri importanti provvedimenti a livello nazionale mirati, da un lato, a favorire l'accessibilità al farmaco (Legge 8 novembre 2012, n. 189 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute", art. 12 comma 3 e Decreto legge 21 giugno 2013, n. 69 "Disposizioni urgenti per il rilancio dell'economia", art. 44) e, dall'altro lato, all'approvazione di un percorso in via sperimentale, con un finanziamento di 5 milioni di euro, per l'introduzione dello screening neo-natale esteso (Legge 147 del 27 dicembre 2013 "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di stabilità 2014)", Articolo 1, Comma 229). L'art. 1, co. 167, della legge di stabilità per il 2015 (Legge 190/2014) ha poi previsto in via permanente l'incremento, pari a 5 milioni di euro a decorrere dal 2015, dell'autorizzazione di spesa prevista per lo screening neonatale, in via sperimentale, per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie. Il percorso di attuazione della previsione contenuta nella Legge 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, e diretto a rendere obbligatoria, con l'inserimento nei livelli essenziali di assistenza, l'effettuazione dello screening neonatale per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie, già previsto dall'art. 1, co. 229, della legge di stabilità per il 2014. L'anno 2016 ha segnato dei decisi passi in avanti su questo fronte con l'approvazione, prima, della Legge n. 167 del





19 agosto 2016 *“Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie”* e, successivamente, con l’adozione del Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016 *“Disposizioni per l’avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie”* per la necessità di dare al contempo piena attuazione alle previsioni di cui all’art. 1 co. 229 della legge 147/2013. Con questo ultimo provvedimento è stato individuato l’elenco delle oltre quaranta malattie metaboliche ereditarie (fenilchetonuria inclusa) oggetto di screening neonatale che costituiscono il panel di base comune a livello nazionale. Il decreto prevede anche le modalità di aggiornamento del predetto elenco (con periodicità almeno triennale) in relazione all’evoluzione nel tempo delle evidenze scientifiche in campo diagnostico-terapeutico per le malattie metaboliche ereditarie. L’art. 7 del Decreto disciplina, infine, la copertura degli oneri economici e i criteri di riparto dei fondi sui quali è stata successivamente sancita l’intesa in sede di Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 22 dicembre 2016 che è divenuta pienamente esecutiva a fine giugno 2017 con la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della delibera del CIPE del 3 marzo 2017 che ripartisce tra le Regioni i 25 milioni di euro per l’attuazione dello screening neonatale metabolico allargato (anni 2014-2016). Con la Legge di Bilancio 2019 (Legge 30 dicembre 2018, n. 145. *“Bilancio di previsione dello Stato per l’anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021”*), lo screening neonatale è stato allargato alle malattie neuromuscolari di origine genetica, alle immunodeficienze congenite severe e a malattie da accumulo lisosomiale con una dotazione di ulteriori 4 milioni di euro. Ad inizio 2020, il cosiddetto emendamento Noja al Decreto Legge Milleproroghe, modificando la Legge n. 167/2016 ha stabilito un termine preciso (fine giugno 2020, successivamente esteso con la Legge del 26 febbraio 2021 n. 21 a fine maggio 2021¹) entro il quale il Ministero della Salute, con il supporto del Gruppo di lavoro SNE (istituito con Decreto del Ministero della Salute del 17 settembre 2020 e le cui attività sono iniziate il 30 novembre 2020), avrebbe dovuto completare il processo di revisione e ampliamento del panel di malattie diagnosticabili tramite screening e si è previsto un aumento di fondi pari a 2 milioni di euro in più per l’anno 2020 e ulteriori 2 milioni per il 2021 per la diagnosi precoce tramite screening. Il lavoro svolto dal Centro Nazionale Malattie Rare è stato riconosciuto anche dalla Legge 167/2016 che ha affidato all’Istituto Superiore di Sanità il Centro di Coordinamento sugli screening neonatali (previsto dall’art. 3 della legge istitutiva dello SNE) per assicurare la massima uniformità nell’applicazione sul territorio nazionale della diagnosi precoce neonatale. Il Centro di Coordinamento sugli screening neonatali, insediatosi a marzo 2017, si è periodicamente riunito in questi anni per monitorare l’andamento dell’implementazione delle previsioni di legge nelle Regioni/PPAA e condividere i punti di attenzione emergenti. Per una trattazione più ampia di questo punto si rimanda alla consultazione della Sezione B paragrafo B1 *“Prevenzione e diagnosi”*.

¹ Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 31 dicembre 2020, n. 183.



Per poter adempiere a tale compito il Ministero della Salute ha istituito con proprio DM del 27 luglio 2015, come previsto dall'art. 13 comma 2 del Decreto legislativo n. 38 del 4 marzo 2014, l'Organismo Nazionale di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo delle reti di riferimento europee, con il compito di definire le modalità di partecipazione dei Centri italiani alle ERNs¹. Successivamente, scaduto il mandato triennale del predetto organismo, al gruppo di lavoro, istituito presso il Ministero della Salute il Gruppo di lavoro per l'aggiornamento del PNMR 2013-2106 (di cui al Decreto del Direttore Generale della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute del 20.06.2019) è stata affidata anche la funzione di svolgere i compiti di coordinamento e monitoraggio del precedente Organismo di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo delle ERNs.

¹ La durata dell'Organismo è di 36 mesi dalla data di insediamento, salvo proroghe.



In particolare, il DPCM relativo ai nuovi LEA dispone l'introduzione di 110 nuove entità nell'elenco, tra singole malattie rare e gruppi, i cui maggiori oneri sono stimati in 12,3 milioni di euro e la contemporanea eliminazione di alcune patologie dall'elenco (n=6¹) in quanto non ne rispettano i criteri di definizione, *in primis* quello epidemiologico della rarità². Dall'elenco continuano ad essere esclusi buona parte dei tumori rari. I principi guida che hanno orientato il lavoro di revisione delle patologie inserite nella proposta di decreto, svolto in collaborazione tra il Ministero della Salute, che si è avvalso del supporto dell'ISS e del Tavolo tecnico interregionale malattie rare, sono stati:

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

¹ 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.

² 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.

3 Le persone con malattia rara in Italia

3.1 REGISTRO NAZIONALE E I REGISTRI REGIONALI DELLE MALATTIE RARE

La classificazione e la codifica delle malattie rare sono da sempre questioni centrali per conferire a tutte le malattie rare la visibilità ed il riconoscimento necessari nei sistemi sanitari nazionali e regionali attraverso la loro valorizzazione nei flussi informativi¹.

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

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

II. DEFINIZIONE, CODIFICAZIONE E INVENTARIAZIONE ADEGUATI DELLE MALATTIE RARE



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

38



Con il Decreto Ministeriale (DM) n. 279/2001 l'Italia è stata uno dei primi Paesi a porre grande attenzione al tema dei registri dedicati alle malattie rare. Al fine di contribuire alla programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela delle persone con malattia rara e attuarne la sorveglianza, a partire dal 2001 è stato istituito in Italia un sistema di monitoraggio, mediante il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR di cui all'art. 3 del D.M. 279/2001) e i registri regionali e/o interregionali (RRMR, di cui all' art. 2 del DM 279/2001).

Pertanto, una parte dei dati raccolti mediante i Registri regionali/interregionali² alimenta il RNMR al fine di ottenere la sorveglianza epidemiologica nazionale delle malattie rare – il riferimento è a quelle esentate contenute nell'Allegato A del DM n. 279/2001 e nel successivo aggiornamento di cui all'Allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017 -, effettuare stime di occorrenza per le singole malattie rare, analisi della performance dei centri di competenza, realizzare ulteriori specifici studi ed analisi e, più generalmente, consentire una migliore *governance* della Rete Nazionale Malattie Rare³.

¹ 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.

² È utile ricordare che l'impianto e l'infrastruttura informatica dei RRMR presentano notevoli elementi di differenza nei territori. Per una approfondita disamina di questo aspetto si rimanda alla consultazione di "MonitoRare 2018 – Il quarto rapporto sulla condizione della persona con malattia rara in Italia"

³ Per un più completo ed esaustivo approfondimento del RNMR si rimanda alle pubblicazioni sull'oggetto da parte del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità: 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).

Il Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, si è posto l'obiettivo di migliorare i dati raccolti dai registri (nazionale e regionali/interregionali) delle malattie rare sia in termini di copertura della popolazione che in termini di completezza e di qualità; inoltre, con specifico riguardo alla codifica delle malattie rare, si è proposto la sperimentazione dell'utilizzo dell'Orpha-code, in aggiunta all'ICD, in alcuni flussi informativi sanitari correnti e in alcune aree territoriali (dal 2007 è implementato nel sistema informativo dell'area vasta di cui è capofila la Regione Veneto).

Da ricordare, infine, come l'intervenuto aggiornamento dei LEA avvenuto nel 2017 abbia comportato un notevole sforzo per i RRMR e il RNMR che hanno dovuto in breve tempo adeguarsi al nuovo elenco delle patologie rare che, si stima, a regime dovrebbe portare a circa un raddoppio delle persone incluse nel sistema di sorveglianza delle malattie rare.

3.2 LE PERSONE CON MALATTIA RARA IN ITALIA: UN TENTATIVO DI STIMA

Fin dalla prima edizione del rapporto MonitoRare questo paragrafo viene dedicato all'analisi dei dati relativi alle PcMR inserite nei registri delle malattie rare: nelle ultime edizioni del rapporto il dettaglio di analisi si è fatto progressivamente più approfondito grazie alla fattiva collaborazione delle Regioni e delle Province Autonome.

La rilevazione sempre più attendibile della numerosità delle PcMR e delle loro principali caratteristiche è stata, fin dai primi passi di UNIAMO, una sfida importante in quanto le associazioni che rappresentano le PcMR sono consapevoli del fatto che qualsiasi programmazione sanitaria, socio-sanitaria e sociale necessita di informazioni solide su cui poggiare le strategie di sviluppo, per essere sempre più capaci di strutturare un sistema in grado di sviluppare diagnosi e accompagnare le PcMR e le loro famiglie nella traiettoria della migliore vita possibile. Inoltre, disporre di dati certi e solidi, può consentire di individuare quelle che potrebbero essere le debolezze di un sistema; laddove, invece, non si è ancora in grado di rilevare e registrare con continuità e metodo le PcMR sarà possibile avere delle stime attendibili della loro presenza e conseguentemente stimolare i soggetti competenti a completare al meglio il lavoro.

Dal 2017 - anno nel quale UNIAMO, in concomitanza con l'ampliamento dell'elenco delle patologie rare introdotto con l'aggiornamento dei LEA, ha avviato una rilevazione periodica di alcuni dati dei RRMR direttamente dalle Regioni/PPAA - ad oggi, il quadro delle Regioni e delle Province autonome che hanno fornito i propri dati si è progressivamente ampliato e consolidato: relativamente al 2020 tutte le Regioni e PA hanno inviato i dati ad eccezione della Calabria e delle Marche (il cui RRMR è in fase di aggiornamento/revisione della relativa infrastruttura tecnologica). La popolazione residente in queste due regioni ammonta complessivamente a 3.406.782 pari al 5,7% della popolazione totale italiana: la copertura della rilevazione è quindi pari al 94,3% della popolazione, in ulteriore crescita rispetto al 93% dell'anno scorso nel quale anche la Regione Basilicata non aveva comunicato i propri dati. Si tratta di un primo risultato molto positivo tanto più se consideriamo i tempi brevi della rilevazione e la contemporaneità dell'emergenza epidemiologica da Covid-19 che ha fortemente impegnato il sistema sanitario (e non solo) a tutti i livelli.

Attraverso la collaborazione delle Regioni/PPAA è stato possibile raccogliere anche il dettaglio informativo sulla distribuzione per età e per gruppo di patologia delle PcMR inserite nei RRMR e il numero di nuovi inserimenti effettuati nel RRMR nel corso dell'ultimo anno. Tutte queste informazioni consentono di avere una panoramica molto articolata e precisa della realtà e di fare delle stime globali delle PcMR presenti nelle diverse aree geografiche e complessivamente nel nostro paese. Come si potrà facilmente vedere in seguito, permangono ancora delle fragilità legate soprattutto al non completo inserimento delle PcMR nei RRMR ed anche alla difficoltà, per ora, di stimare la mobilità tra regioni, ma la strada fatta in questi pochi anni è davvero lunga e fa guardare in maniera positiva al futuro nella certezza che presto tutte le PcMR possano essere tracciate nel sistema dei servizi in modo da consentire di avere l'assistenza sanitaria e di supporto all'autonomia e alle scelte di vita di cui necessitano, da disporre di dati solidi e certi come base per una programmazione sanitaria e sociale che parta da una fotografia del reale, perché nessuno sia lasciato indietro.

In questo quadro è necessario sottolineare anche l'importante lavoro che sta portando avanti il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore della Sanità nell'integrazione dei RRMR in collaborazione con le Regioni/PPAA attraverso il

Registro Nazionale Malattie Rare. Il lavoro presentato in questo paragrafo non sostituisce quello fatto dal CNMR-ISS che rimane un riferimento istituzionale imprescindibile che si basa su un set informativo molto più ampio - consentendo conseguentemente analisi più approfondite - e prevede, come ricordato, ulteriori processi di verifica e validazione dei dati.

Per quanto attiene al grado di collaborazione da parte delle Regioni/PPAA nelle 4 rilevazioni finora realizzate è da evidenziare come solo la Regione Calabria non abbia mai comunicato i dati sulle PcMR inserite nel RRMR, mentre la Regione Marche ha comunicato i dati esclusivamente per l'anno 2018; la Regione Basilicata ha sempre inviato i dati tranne quelli relativi al 2019. Da notare, infine, che la Regione Lazio, che finora aveva sempre comunicato i dati relativi all'anno precedente rispetto a quello richiesto, si è quest'anno allineata agli altri territori e ha comunicato i dati al 31/12/2020.

La collaborazione all'indagine da parte delle Regioni/PPA nei 4 anni di rilevazione

Regione/PPAA	2020	2019	2018	2017
Abruzzo	Si	Si	NO	NO
Basilicata	Si	NO	Si	Si
Calabria	NO	NO	NO	NO
Campania	Si	Si	Si	Si
Emilia-Romagna	Si	Si	Si	Si
Friuli-Venezia Giulia	Si	Si	Si	Si
Lazio	Si	Si ⁴	Si ⁵	Si
Liguria	Si	Si	Si	Si
Lombardia	Si	Si	Si	Si
Marche	NO	NO	Si	NO
Molise	Si	Si	Si	Si
Piemonte e Valle d'Aosta	Si	Si	Si	Si
P.A. Bolzano	Si	Si	Si	Si
P.A. Trento	Si	Si	Si	Si
Puglia	Si	Si	Si	Si
Sardegna	Si	Si	Si	Si
Sicilia	Si	Si	Si	Si
Toscana	Si	Si	Si	Si
Umbria	Si	Si	Si	NO
Veneto	Si	Si	Si	Si
% copertura popolazione italiana	94,3%	93,0%	94,3%	73,7%

Anche le modalità di raccolta dati si sono affinate nel tempo trovando una modalità di rilevazione condivisa con tutte le Regioni/PPAA che hanno compilato la scheda sulle PcMR residenti inserite nel RRMR.

⁴ Dati riferiti al 31/12/2018.

⁵ Dati riferiti a 31/12/2017.

I dati presentati in questa edizione del rapporto, infatti, si riferiscono alle persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017, inserite nel RRMR, viventi e residenti al 31.12.2020 nella stessa Regione/PPAA che ha inviato i dati.

Ad ulteriore specificazione precisiamo che sono stati considerate solo le persone con diagnosi di malattia rara ed esenzione attiva nel periodo considerato e che, nel conteggio dei totali, la persona con più malattie rare è stata conteggiata una sola volta.

Rimangono quindi escluse dai conteggi tutte le persone con malattie rare ancora non inserite nell'allegato 7 e quelle altre che, pur avendo una patologia rara inclusa nell'elenco, non sono in possesso del codice di esenzione specifico per malattia rara e di conseguenza non sono inserite nei registri.

La scelta di considerare le sole PcMR residenti risponde alla necessità di evitare eventuali duplicazioni nei conteggi ma non consente, chiaramente, di cogliere la dimensione della mobilità (attiva e passiva) fra i diversi territori regionali che solo alcuni RRMR consentono di monitorare, almeno parzialmente: non è quindi possibile avere un quadro complessivo a livello nazionale. Il fenomeno della mobilità è, però, noto e riguarda soprattutto determinati territori e opportunità di cura specifiche. Nell'edizione 2017 del rapporto è stata fatta una stima, sulla base dei RRMR che rilevano l'informazione in oggetto, secondo la quale la mobilità è quantificabile in circa il 20% complessivo delle PcMR: questa stima non è stata oggetto di successivi aggiornamenti e quindi verrà utilizzata anche nel presente rapporto come valore di riferimento, seppur nella consapevolezza che il dato è fortemente variabile tra regioni, che l'introduzione delle nuove patologie inserite a seguito dell'aggiornamento dei LEA potrebbe aver influito su questa stima ma anche che il grado di maturazione che stanno raggiungendo molti territori nella capacità di diagnosi e sostegno alle PcMR sta influenzando in maniera importante sulle scelte delle famiglie di rimanere vicino al proprio territorio di riferimento (non ultimo anche la pandemia potrebbe aver influenzato le scelte delle famiglie in proposito).

Alla luce dei progressi osservati negli anni precedenti con riferimento all'accresciuta capacità, ancorché non completa e discretamente variabile a seconda delle aree geografiche, dei RRMR di "intercettare" le PcMR del territorio di riferimento è legittimo attendersi al 31.12.2020 un ulteriore avanzamento nel numero delle persone inserite nei RRMR. D'altro canto, il periodo pandemico ha fatto temere una battuta d'arresto delle attività rivolte alle PcMR, soprattutto per quanto riguarda la capacità dei sistemi sanitari di progredire nell'alimentazione dei RRMR. In realtà questa paura è stata fugata dai dati che sono stati comunicati dalle Regioni e Province Autonome che, al 31.12.2020, hanno fatto segnalare complessivamente un aumento delle PcMR inserite nei RRMR del 9,17% rispetto all'anno precedente, continuando anche nell'anno della pandemia a incrementare la base conoscitiva di riferimento.

Considerando gli ultimi 3 anni, che hanno una percentuale di copertura della popolazione nazionale sostanzialmente simile, il numero complessivo delle persone con malattia rara esente, viventi, residenti nella stessa regione nel cui RRMR sono state inserite passa da poco meno di 307.000 a oltre 377.000 con un incremento di oltre 70.000 casi (+23%): un chiaro segnale sia del sempre più strutturato processo di presa in carico e tracciamento delle PcMR in tutti i territori italiani, che del consolidamento nel tempo dell'effetto dell'introduzione delle nuove patologie previste nei LEA e delle politiche di screening neonatale avviate negli anni, fortemente sostenute dalla comunità delle PcMR e da UNIAMO.

	31/12/2020	31/12/2019	31/12/2018	31/12/2017
N. PcMR viventi residenti inserite nei RRMR	377.360	345.656	306.851	236.460
Percentuale complessiva di popolazione italiana coperta dai dati dei RRMR	94,3%	93,0%	94,3%	73,7%

Questo incremento non è, però, omogeneo in tutte le aree geografiche, rispetto alle quali si riscontrano ancora molte diversità imputabili alle diverse modalità organizzative locali, al lavoro di aggiornamento e "pulizia" che i registri regionali stanno tuttora portando avanti, alla non stabilità dei registri in tutte le realtà considerate. La tabella che segue mostra,

infatti, le PcMR inserite nei RRMR nelle diverse Regioni/PPAA negli ultimi due anni di rilevazione e il relativo incremento (o, come nel solo caso della Regione Molise, decremento), evidenziando ancora forti disomogeneità. Di rilievo, in particolare, l'incremento osservato nell'ultimo anno in Abruzzo, Friuli-Venezia Giulia, Lazio e Sicilia. È probabile, inoltre, che sui dati nel 2020 abbia inciso anche l'emergenza da Covid-19 che ha reso più difficile l'accesso alle strutture sanitarie del Paese, specie nei territori più colpiti dalla pandemia.

Persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 residenti in Regione e inserite nei RRMR nel 2019 e nel 2020 (dati viventi al 31/12)

Regione/PA	N. PcMR residenti inserite nei RRMR		Variazione annuale 2020/2019
	al 31/12/2020	al 31/12/2019	
Abruzzo	2.767	1.592	73,81%
Basilicata	1.432		n.a.
Calabria			n.a.
Campania	24.014	23.288	3,12%
Emilia-Romagna	35.830	32.599	9,91%
Friuli-Venezia Giulia	5.679	4.519	25,67%
Lazio	36.946	28.653	28,94%
Liguria	7.184	7.076	1,53%
Lombardia	86.147	82.197	4,81%
Marche			n.a.
Molise	904	1.002	-9,78%
Piemonte e Valle d'Aosta	41.600	39.957	4,11%
P.A. Bolzano	4.469	4.199	6,43%
P.A. Trento	4.173	3.734	11,76%
Puglia	21.894	21.005	4,23%
Sardegna	9.539	9.351	2,01%
Sicilia	16.329	13.835	18,03%
Toscana	32.642	29.645	10,11%
Umbria	5.978	5.586	7,02%
Veneto	39.833	37.418	6,45%
Totale	377.360	345.656	9,17%

Con i dati delle PcMR inseriti nei RRMR è possibile calcolare la prevalenza delle malattie rare oggetto di esenzione ai fini dei LEA per tutti i territori in modo da verificare se e quanto la prevalenza risulti ancora disomogenea o se il lavoro di perfezionamento della rilevazione e della registrazione delle PcMR stia procedendo verso una convergenza di massima

dei valori, come ci si attenderebbe partendo dal presupposto che la distribuzione delle malattie rare nella popolazione sia, generalmente, più o meno omogenea nei territori.

Prevalenza persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 residenti in Regione e inserite nel RRMR al 31-12-2020

Regione/PA	N. PcMR residenti inserite nei RRMR al 31/12/2020	Popolazione residente al 31/12/2020	Prevalenza PcMR 2020	Prevalenza PcMR 2019
Abruzzo	2.767	1.293.941	0,21%	0,12%
Basilicata	1.432	553.254	0,26%	n.a
Calabria		-	n.a	n.a
Campania	24.014	5.712.143	0,42%	0,40%
Emilia-Romagna	35.830	4.464.119	0,80%	0,73%
Friuli-Venezia Giulia	5.679	1.206.216	0,47%	0,37%
Lazio	36.946	5.755.700	0,64%	0,49%
Liguria	7.184	1.524.826	0,47%	0,46%
Lombardia	86.147	10.027.602	0,86%	0,82%
Marche		-	n.a	n.a
Molise	904	300.516	0,30%	0,33%
Piemonte e Valle d'Aosta	41.600	4.436.251	0,94%	0,89%
P.A. Bolzano	4.469	532.644	0,84%	0,79%
P.A. Trento	4.173	545.425	0,77%	0,69%
Puglia	21.894	3.953.305	0,55%	0,52%
Sardegna	9.539	1.611.621	0,59%	0,57%
Sicilia	16.329	4.875.290	0,33%	0,28%
Toscana	32.642	3.692.555	0,88%	0,79%
Umbria	5.978	870.165	0,69%	0,63%
Veneto	39.833	4.879.133	0,82%	0,76%
Totale	377.360	56.234.706	0,67%	0,61%

A fronte quindi di una prevalenza media nazionale pari allo 0,67% (in crescita di circa il 10% rispetto a quella dell'anno precedente), continuano a persistere grosse differenze tra Regioni/PPAA: il campo di variazione va dal minimo di prevalenza pari allo 0,21% dell'Abruzzo al massimo dell'area vasta Piemonte e Valle d'Aosta che registra una prevalenza pari a 0,94%.

C'è da notare, però, come in nessun territorio si registri una prevalenza inferiore allo 0,2% e come in ben 6 Regioni/PPAA la prevalenza superi lo 0,8%: si tratta, perlopiù, di Regioni di grandi dimensioni - Lombardia, Emilia-Romagna, Veneto, Toscana e l'area vasta Piemonte e Valle d'Aosta oltre alla PA di Bolzano - tutte con una lunga e consolidata storia di RRMR (e con una bassa mobilità passiva). Un valore omogeneo, tendenzialmente convergente in queste regioni può quindi diventare un parametro attendibile di stima di prevalenza.

La rilevazione di quest'anno ci ritorna quindi una situazione ancora in forte evoluzione che, però, sta dimostrando la capacità dei sistemi sanitari regionali, anche attraverso il forte lavoro di coordinamento realizzato, di adeguare la propria capacità di diagnosi e inserimento nei sistemi informativi delle PcMR.

Date queste persistenti diversità non è ancora possibile affermare, purtroppo, che le PcMR inserite nei RRMR corrispondano effettivamente alle PcMR presenti nella popolazione e quindi le 377.360 PcMR registrate non possono essere considerate tutte le PcMR presenti in Italia, se non altro perché mancano completamente 2 regioni e perché non è contemplato nel calcolo il fenomeno della mobilità sanitaria. Inoltre, va sempre ricordato che le PcMR inserite nei RRMR (e considerate in queste elaborazioni) corrispondono solo a quelle persone che hanno una malattia rara che rientra nella lista di quelle riconosciute come esenti nel nostro sistema sanitario nazionale ai sensi dell'Allegato 7 del DPCM del 12 gennaio 2017 (aggiornamento dei LEA sanitari). **Rimangono dunque fuori dai conteggi di questo lavoro tutte quelle persone che hanno delle malattie rare che non rientrano nella lista delle patologie esenti.** Ricordiamo, infatti, che le altre condizioni di esenzione delle malattie rare, oltre, appunto, alla rarità, sono la gravità clinica, il grado di invalidità e l'onerosità della quota di partecipazione derivante dal costo dell'intervento assistenziale (criteri definiti dal Decreto Legislativo n. 124/1998). **Al riguardo è utile citare i risultati di un approfondito studio pubblicato sull' *European Journal of Human Genetics* nel 2019⁶, secondo il quale la prevalenza delle malattie rare sarebbe compresa tra il 3,5% e il 5,9% della popolazione a livello mondiale: applicando queste percentuali alla popolazione italiana, il numero complessivo di persone con malattia rara in Italia sarebbe compreso fra i 2,1 e i 3,5 milioni di persone, un dato di gran lunga superiore a quello delle sole PcMR esenti.**

Seguendo il lavoro svolto negli anni precedenti è possibile anche quest'anno, da un punto di vista puramente statistico, procedere a individuare un intervallo dove collocare la stima del numero delle persone con malattia rara esente in Italia, in modo da fornire alla programmazione sanitaria, socio-sanitaria e sociale un orizzonte entro il quale collocare le necessità di questa parte di popolazione. Grazie alla disponibilità dei dati al 31.12.2020 è stato preliminarmente necessario stimare il numero delle PcMR nelle due regioni (Calabria e Marche) che non hanno fornito i dati nell'ultima rilevazione. In questo caso è stato applicato alla popolazione residente nelle relative Regioni il valore della prevalenza media registrata in Italia (pari a 0,67%). La somma dei valori così ottenuti (prima colonna della tabella) fornisce il numero minimo delle PcMR presenti in Italia (n=400.221); da notare che si tratta del primo anno nel quale viene superata la soglia delle 400.000 unità per questo aggregato. Per calcolare, invece, il numero massimo è stata applicata alla popolazione residente in ciascuna Regione/PA (seconda colonna) la media aritmetica (pari a 0,86%) delle 6 Regioni/PPAA (Lombardia, Piemonte e Valle d'Aosta, PA di Bolzano, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana) che hanno fatto registrare una prevalenza superiore allo 0,8%: il numero massimo teorico delle persone con malattia rara esente (terza colonna) su tutto il territorio nazionale risulterebbe conseguentemente essere pari a 510.816.

⁶Stéphanie Nguengang Wakap, Deborah M. Lambert, Annie Olry, Charlotte Rodwell, Charlotte Gueydan, Valérie Lanneau, Daniel Murphy, Yann Le Cam, Ana Rath "Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database", *European Journal of Human Genetics*, 16 September 2019.

Stima numero massimo di persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 viventi residenti in Regione al 31-12-2020

Regione/PA	PcMR inserite nel RRMR al 31.12.2020	Popolazione residente al 31/12/2020	Stima MAX PcMR residenti al 31.12.2020 ⁷
Abruzzo	2.767	1.293.941	11.082
Basilicata	1.432	553.254	4.738
Calabria	12.710 ⁸	1.894.110	16.223
Campania	24.014	5.712.143	48.923
Emilia-Romagna	35.830	4.464.119	38.234
Friuli-Venezia Giulia	5.679	1.206.216	10.331
Lazio	36.946	5.755.700	49.296
Liguria	7.184	1.524.826	13.060
Lombardia	86.147	10.027.602	85.884
Marche	10.151 ⁹	1.512.672	12.956
Molise	904	300.516	2.574
Piemonte e VdA	41.600	4.436.251	37.995
P.A. Bolzano	4.469	532.644	4.562
P.A. Trento	4.173	545.425	4.671
Puglia	21.894	3.953.305	33.859
Sardegna	9.539	1.611.621	13.803
Sicilia	16.329	4.875.290	41.756
Toscana	32.642	3.692.555	31.626
Umbria	5.978	870.165	7.453
Veneto	39.833	4.879.133	41.789
TOTALE	400.221	59.641.488	510.816
Prevalenza	0,67%		0,86%

Grazie a questa procedura di stima, è quindi possibile procedere ad un aggiornamento del dato della precedente edizione del rapporto individuando un nuovo range entro il quale collocare, con una buona approssimazione, il numero delle persone con malattia rara esente in Italia. A tal scopo, ai due valori minimo e massimo sopra determinati è stato applicato un aumento del 20% che, come già riferito, rappresenta la stima della mobilità sanitaria nel settore delle malattie rare. Sulla base di questo procedimento, la stima del numero minimo di persone con malattia rara esente in Italia si attesta intorno alle 480.000 unità – confermando il trend di crescita rispetto ai dati dei precedenti rapporti – e si sposta leggermente verso l'alto anche la stima del numero massimo che si assesta di poco sotto alle 613.000 unità, intervallo che comprende i valori stimati in letteratura sulla prevalenza delle PcMR che sono alla base dei documenti di programmazione adottati¹⁰.

⁷ Dato calcolato utilizzando per tutte le Regioni/PPAA la prevalenza media delle 6 Regioni con valore superiore a 0,8%.

⁸ Stima sulla base della prevalenza media nazionale.

⁹ Vedi nota precedente

¹⁰ Nella premessa del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 si afferma che "Si può stimare che la prevalenza dei malati rari complessivamente considerati sia dal 50 al 100% superiore a quella stimata per il solo elenco del DM n. 279/2001, cioè da 7,5 a 10 per 1000 residenti".

Stima del numero complessivo di persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 in Italia al 31.12.2020

	Stima n.° PcMR al 31/12/2020	Prevalenza 2020	Stima n° PcMR al 31/12/2020 (inclusa stima mobilità)	Prevalenza 2020 (inclusa stima mobilità)
Minimo calcolato sulla base dei dati dei RRMR (stima dei valori di Calabria e Marche)	400.221	0,67%	480.265	0,81%
Massimo (media delle 6 Regioni con valore più elevato¹¹)	510.816	0,86%	612.979	1,03%

Sulla base di questo ragionamento è anche possibile elaborare una stima di quante potrebbero essere le PcMR, presenti nel territorio, ma non ancora inserite nei sistemi di sorveglianza e/o prese in carico delle diverse Regioni/PPAA. A livello nazionale sono quasi 134.000 su 511.000 (senza contare il 20% di mobilità) le PcMR con malattia rara **esente** che non risulterebbero ancora inserite nel relativo RRMR: possiamo quindi affermare che oltre 1 PcMR su 4 non è ancora stata inserita ("missing") nei RRMR. Se poi escludiamo dal computo le 6 Regioni/PA che sono state utilizzate per il calcolo della prevalenza massima - Lombardia, Emilia-Romagna, Veneto, Piemonte – Valle d'Aosta, Toscana e PA Bolzano – e le due Regioni – Calabria e Marche – che non hanno fornito i dati al 31.12.2020, la percentuale di missing raggiunge quasi il 45% del totale (poco meno di 1 PCMR su 2) con punte addirittura superiori in qualche territorio. È quindi evidente la necessità di promuovere ulteriori sforzi affinché nessuna PcMR rimanga esclusa dal sistema di sorveglianza sulle malattie rare.

Stima delle Persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 residenti in Regione e non inserite nel RRMR al 31-12-2020

Regione/PA	PcMR residenti inserite nei RRMR al 31/12/2020	Stima PcMR residenti applicando la prevalenza "massima"	Stima delle PcMR "missing"	Stima della percentuale di PcMR "missing"
Abruzzo	2.767	11.082	8.315	75,0%
Basilicata	1.432	4.738	3.306	69,8%
Campania	24.014	48.923	24.909	50,9%
Friuli-Venezia Giulia	5.679	10.331	4.652	45,0%
Lazio	36.946	49.296	12.350	25,1%
Liguria	7.184	13.060	5.876	45,2%
Molise	904	2.574	1.670	64,9%
P.A. Trento	4.173	4.671	498	10,7%
Puglia	21.894	33.859	11.965	35,3%
Sardegna	9.539	13.803	4.264	30,9%
Sicilia	16.329	41.756	25.427	60,9%
Umbria	5.978	7.453	1.475	19,8%
Totale	136.839	241.546	104.707	43,35%

¹¹Regioni Piemonte e Valle d'Aosta, Lombardia, Emilia Romagna, Veneto, Toscana, PA Bolzano.

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

3.2.1 La composizione per età

Ad ulteriore riprova della maturità che stanno raggiungendo i RRMR, tutte le Regioni/PPAA che hanno collaborato all'ultima rilevazione promossa da UNIAMO hanno fornito anche i dati relativi alla popolazione in età pediatrica, consentendo quindi di avere uno spaccato sempre più attendibile della prevalenza delle malattie rare in questa fascia di età e anche della composizione per età delle PcMR al 31/12/2020 in tutto il territorio italiano (con la sola eccezione delle regioni Calabria e Marche).

Considerato che circa il 70% delle patologie rare sono ad insorgenza pediatrica, disporre dell'informazione relativa all'età della PcMR è molto importante anche per verificare la capacità del sistema sanitario regionale di intercettare precocemente le situazioni: fare la diagnosi il più presto possibile può essere un elemento determinante per l'avvio delle giuste cure e quindi per la qualità della vita e, a volte, per la vita stessa dei bambini, delle bambine, delle ragazze e dei ragazzi. Anche per questo negli ultimi anni si è molto investito sullo screening neonatale esteso in grado di intercettare alla nascita eventuali patologie.

Il numero di PcMR viventi con meno di 18 anni inserite nei RRMR di residenza al 31.12.2020, è pari a 71.151 contro i 65.562 dello scorso anno con un incremento di circa l'8,5% (dato leggermente inferiore all'incremento del 9,17% rilevato nel complesso delle PcMR¹²). Grazie a questo incremento la prevalenza complessiva nei minori di 18 anni passa dallo 0,72% del 2019 allo 0,8% del 2020; la prevalenza complessiva sulla popolazione minorile è anche più alta di quella dell'intera popolazione (pari a 0,67%): di converso, se si considera solo la popolazione con più di 18 anni, la prevalenza si riduce allo 0,65%.

¹² L'incremento sulla sola popolazione maggiorenne è pari a 9,32%.

Minori di 18 anni con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 residenti in Regione e inseriti nel RRRM al 31/12/2020 – confronto con 31/12/2019

Regione/PA	PcMR < di 18 anni residenti inserite al 31/12/2020	Popolazione < 18 anni residente al 31/12/2020	Prevalenza 2020	PcMR minori di 18 anni in Regione registrate al 31/12/2019	Prevalenza PcMR < 18 anni 2019	Variazione % 2020/2019
Abruzzo	541	192.796	0,28%	378	0,19%	43,1%
Basilicata	139	80.749	0,17%	n.d.	n.d.	n.d.
Calabria	n.d.	-	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Campania	7640	1.006.498	0,76%	5331	0,51%	43,3%
Emilia-Romagna	6909	695.380	0,99%	6512	0,93%	6,1%
Friuli-Venezia Giulia	1001	174.255	0,57%	723	0,41%	38,5%
Lazio	7649	913.150	0,84%	6235	0,66%	22,7%
Liguria	617	204.887	0,30%	1467	0,09%	-57,9%
Lombardia	11503	1.626.098	0,71%	11375	0,69%	1,1%
Marche	n.d.	-	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Molise	97	41.412	0,23%	108	0,25%	-10,2%
Piemonte e VdA	5899	658.631	0,91%	6078	0,93%	-4,0%
P.A. Bolzano	655	100.399	0,65%	625	0,62%	4,8%
P.A. Trento	759	93.612	0,81%	706	0,75%	7,5%
Puglia	4583	629.459	0,73%	4835	0,74%	-5,2%
Sardegna	1843	217.811	0,85%	1538	0,68%	19,8%
Sicilia	4057	814.527	0,50%	3466	0,41%	17,1%
Toscana	9100	547.732	1,66%	8385	1,50%	8,5%
Umbria	1062	129.638	0,82%	979	0,73%	8,5%
Veneto	7097	773.519	0,92%	6821	0,86%	4,0%
TOTALE	71.151	8.900.553	0,80%	65.562	0,72%	8,52%

Analizzando con più attenzione la tabella emergono, però, delle ulteriori riflessioni:

- ◆ la prima è relativa all'estrema variabilità temporale del numero di minori con malattia rara inseriti nei vari RRMR. Ci sono infatti ben 4 territori che registrano un decremento, alcuni anche molto sostanzioso, dei minori inseriti nei RRMR. Bisognerebbe riuscire a capire il perché di queste diminuzioni, se è legato a controlli sui dati inseriti in precedenza effettuati nel corso del 2020, se si tratta di minori che si sono trasferiti in qualche altra realtà territoriale, se c'è un possibile effetto dell'emergenza Covid-19 e/o del calo della natalità o quale altro motivo abbia portato a questa situazione;
- ◆ continuano, inoltre, a permanere delle fortissime differenze tra le prevalenze dei territori di cui disponiamo i dati, superiore (come lo scorso anno) a quella complessiva. Anche quest'anno, come l'anno scorso la Regione Toscana fa registrare la prevalenza più elevata pari a 1,66%, incrementando anche quella, già alta, dello scorso anno pari a 1,5%. Poco sotto l'1% troviamo il Piemonte, l'Emilia-Romagna e il Veneto. Dall'altra parte della scala, con prevalenza molto contenuta, troviamo la Basilicata e il Molise. Questa variabilità induce a pensare che i dati disponibili non siano ancora del tutto stabili;
- ◆ un ulteriore elemento di forte variabilità è la percentuale di minorenni sul totale delle PcMR inserite nei RRMR. Il valore più alto di questo indicatore si registra in Campania con oltre il 31% seguito dalla Toscana dove circa il 28% delle PcMR ha meno di 18 anni. Al lato opposto della scala troviamo la Liguria dove solo l'8,6% delle PcMR inserite nel RRMR ha meno di 18 anni (si tratta comunque di un dato che va inserito in una cornice più generale visto che in un anno si registra una diminuzione in valori assoluti di 850 minori le cui motivazioni sono da approfondire).

Con le dovute cautele del caso, alla luce degli elementi sopra osservati, a partire dai dati dei RRMR, anche per i minori con malattia rara esente è possibile operare una stima del range entro cui si può collocare il loro numero complessivo a livello nazionale. Seguendo la stessa procedura adottata in precedenza per il totale delle PcMR inserite nei RRMR, sono stati dapprima stimati i minori residenti nelle due Regioni - Calabria e Marche - per le quali non si dispone dei dati applicando la prevalenza media 2020 pari a 0,8 sui minori residenti. In questo modo si ottiene il limite inferiore dell'intervallo di stima pari a 75.405 (leggermente superiore al dato del 2019). Per quanto riguarda l'estremo superiore dell'intervallo di stima (ovvero il valore massimo che possiamo stimare con i dati a disposizione) come valore di riferimento è stata utilizzata la media delle 4 regioni con prevalenza maggiore: Toscana, Piemonte e Valle d'Aosta, Emilia-Romagna e Veneto (che risulta essere pari a 1,12%). in questo modo il limite superiore dell'intervallo di stima risulta pari a 105.366 (un dato leggermente inferiore a quello del 2019 anche per effetto del calo – meno 246.422 unità - del numero complessivo di minori).

Stima numero massimo di persone con malattia rara minori di 18 anni di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 viventi residenti in Regione al 31-12-2020

Regione/PA	PcMR minori di 18 anni residenti inserite nel RRRM al 31.12.2020	Popolazione residente minore di 18 anni al 31/12/2020	Stima MAX PcMR minori di 18 anni residenti al 31.12.2020 ¹³
Abruzzo	541	192.796	2.154
Basilicata	139	80.749	902
Calabria	2.427 ¹⁴	303.661	3.392
Campania	7.640	1.006.498	11.243
Emilia-Romagna	6.909	695.380	7.768
Friuli-Venezia Giulia	1.001	174.255	1.946
Lazio	7.649	913.150	10.200
Liguria	617	204.887	2.289
Lombardia	11.503	1.626.098	18.164
Marche	1.827 ¹⁵	228.498	2.552
Molise	97	41.412	463
Piemonte e VdA	5.899	658.631	7.357
P.A. Bolzano	655	100.399	1.121
P.A. Trento	759	93.612	1.046
Puglia	4.583	629.459	7.031
Sardegna	1.843	217.811	2.433
Sicilia	4.057	814.527	9.098
Toscana	9.100	547.732	6.118
Umbria	1.062	129.638	1.448
Veneto	7.097	773.519	8.640
TOTALE	75.405	9.432.712	105.366
Prevalenza	<i>0,80%</i>		<i>1,12%</i>

Anche in questo caso il valore della prevalenza è stato, infine, aumentato di un convenzionale 20% per tenere conto della mobilità tra territori anche se è presumibile che questo valore, in relazione alla popolazione minorile, possa anche essere più elevato. Il risultato finale evidenzia come il valore minimo cresca leggermente rispetto ai due anni precedenti, attestandosi intorno alle 90.000 PcMR con meno di 18 anni, mentre, il valore massimo del range si aggira sulle 126.000 unità: un intervallo ancora molto ampio, seppur in riduzione rispetto all'anno precedente, che è collegato all'attuale instabilità della base informativa.

¹³ Dato calcolato utilizzando per tutte le Regioni/PPAA la prevalenza media delle 4 Regioni con valore maggiore.

¹⁴ Stima sulla base della prevalenza media nazionale.

¹⁵ Stima sulla base della prevalenza media nazionale.

Stima del numero complessivo di minori con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 in Italia al 31.12.2020

	Stima n° PcMR < 18 anni – 2020	Prevalenza < 18 anni 2020	Stima n° PcMR < 18 anni 2020 (inclusa stima mobilità)	Prevalenza < 18 anni 2020 (inclusa stima mobilità)
Minimo stimato sulla base dei dati da RRMR¹⁶	75.405	0,80%	90.486	0,96%
Massimo (media delle 4 Regioni con valore più elevato¹⁷)	105.366	1,12%	126.439	1,34%

3.2.2 L'incidenza: una prima approssimazione

Per il terzo anno consecutivo i dati forniti dalle Regioni/PPAA consentono di fare anche una stima dell'incidenza delle PcMR esenti attraverso il rapporto tra il numero di nuovi inserimenti nel RRMR avvenuti durante l'anno e il totale dei residenti nella Regione/PA. Il 2020 è stato l'anno della grande pandemia e questo ha rallentato in tutta Italia le attività sanitarie; è lecito quindi attendersi che il numero di nuove persone registrate abbia subito un rallentamento non tanto dovuto alla diminuzione di insorgenza delle patologie rare ma piuttosto alle difficoltà organizzative che i centri di competenza per le malattie rare e, più, in generale l'intero servizio sanitario ha dovuto fronteggiare. Le stime dell'incidenza per territorio confermano questa aspettativa facendo registrare un calo di nuove PcMR inserite nei registri generalizzato in tutta Italia ad eccezione della sola Regione Sicilia dove si registra un lieve aumento.

Come già osservato nel precedente rapporto, la stima dell'incidenza in realtà non corrisponde necessariamente all'insorgere reale delle patologie rare inserite nei LEA nella popolazione delle diverse Regioni e nemmeno alle nuove diagnosi, ma, più semplicemente, considera le persone che vengono inserite nei RRMR nell'anno considerato residenti nella Regione/PA rispetto alla popolazione residente della stessa area geografica. Il calo registrato nell'anno 2020 conferma questa interpretazione in quanto è poco probabile che sia effettivamente calata l'insorgenza delle malattie rare nell'anno considerato mentre è sicuramente plausibile che i centri di competenza abbiano subito delle limitazioni organizzative a causa della pandemia.

Dalla tabella emerge ancora il persistere di un'altissima variabilità tra Regioni/PPAA anche rispetto alla stima dell'insorgenza tanto che si passa dallo 0,01% della Basilicata al valore 10 volte superiore della Toscana (0,11%). È la stessa situazione rilevata lo scorso anno che ci porta a dire che il sistema organizzativo delle diverse Regioni/PPAA ha probabilmente ancora una diversa capacità di intercettare, fare diagnosi e inserire nei registri le PcMR.

¹⁶ Stimati per la Regione Calabria e la Regione Marche.

¹⁷ Regioni Emilia-Romagna, Piemonte e Valle d'Aosta, Toscana e Veneto.

Stima dell'incidenza sulla popolazione delle persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 in Italia nel 2020

Regione/PA	Nuovi inserimenti PcMR residenti nel RRMR 2020	Stima incidenza 2020	Stima incidenza 2019	Variazione incidenza 2020/2019
Abruzzo	453	0,04%	0,04%	-0,004%
Basilicata	36	0,01%		
Calabria				
Campania	2134	0,04%	0,06%	-0,022%
Emilia-Romagna	3211	0,07%	0,10%	-0,027%
Friuli-Venezia Giulia	941	0,08%	0,09%	-0,009%
Lazio	2178	0,04%	0,06%	-0,018%
Liguria	438	0,03%	0,06%	-0,034%
Lombardia	6733	0,07%	0,09%	-0,027%
Marche				
Molise	10	0,00%	0,01%	-0,011%
Piemonte e VdA	3509	0,08%	0,11%	-0,026%
P.A. Bolzano	349	0,07%	0,08%	-0,013%
P.A. Trento	419	0,08%	0,10%	-0,022%
Puglia	2109	0,05%	0,07%	-0,020%
Sardegna	784	0,05%	0,08%	-0,032%
Sicilia	2550	0,05%	0,04%	0,015%
Toscana	3920	0,11%	0,13%	-0,023%
Umbria	538	0,06%	0,08%	-0,016%
Veneto	3334	0,07%	0,08%	-0,011%
TOTALE VALIDO	33646	0,06%	0,08%	-0,019%

Questa diversità si riflette direttamente anche sul peso dei nuovi inserimenti avvenuti nel corso dell'ultimo anno sul totale delle persone inserite nei RRMR: questa percentuale si riduce, infatti, in tutti i territori, ad eccezione della Sicilia dove c'è un leggero aumento dovuto al dato in crescita dei nuovi inserimenti messo in evidenza precedentemente.

Proporzione dei nuovi inserimenti di persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 in Italia: confronto 2020-2019

Regione/PA	Proporzione nuovi inserimenti su totale PcMR nei RRMR - Anno 2020	Proporzione nuovi inserimenti su totale PcMR nei RRMR - Anno 2019
Abruzzo	16,4%	32,3%
Basilicata	2,5%	
Calabria		
Campania	8,9%	14,8%
Emilia-Romagna	9,0%	13,6%
Friuli-Venezia Giulia	16,6%	23,4%
Lazio	5,9%	11,5%
Liguria	6,1%	13,8%
Lombardia	7,8%	11,6%
Marche		
Molise	1,1%	4,3%
Piemonte e Valle d'Aosta	8,4%	11,8%
P.A. Bolzano	7,8%	9,9%
P.A. Trento	10,0%	14,3%
Puglia	9,6%	14,0%
Sardegna	8,2%	14,1%
Sicilia	15,6%	13,5%
Toscana	12,0%	16,2%
Umbria	9,0%	12,2%
Veneto	8,4%	11,0%
TOTALE	8,9%	12,9%

Anche in questo caso le differenze sono notevoli tanto che si passa dall'1,1% di nuovi inserimenti sul totale delle PcMR inserite nel registro regionale del Molise a Regioni dove questa percentuale supera il 15% come in Abruzzo, Friuli-Venezia Giulia e Sicilia.

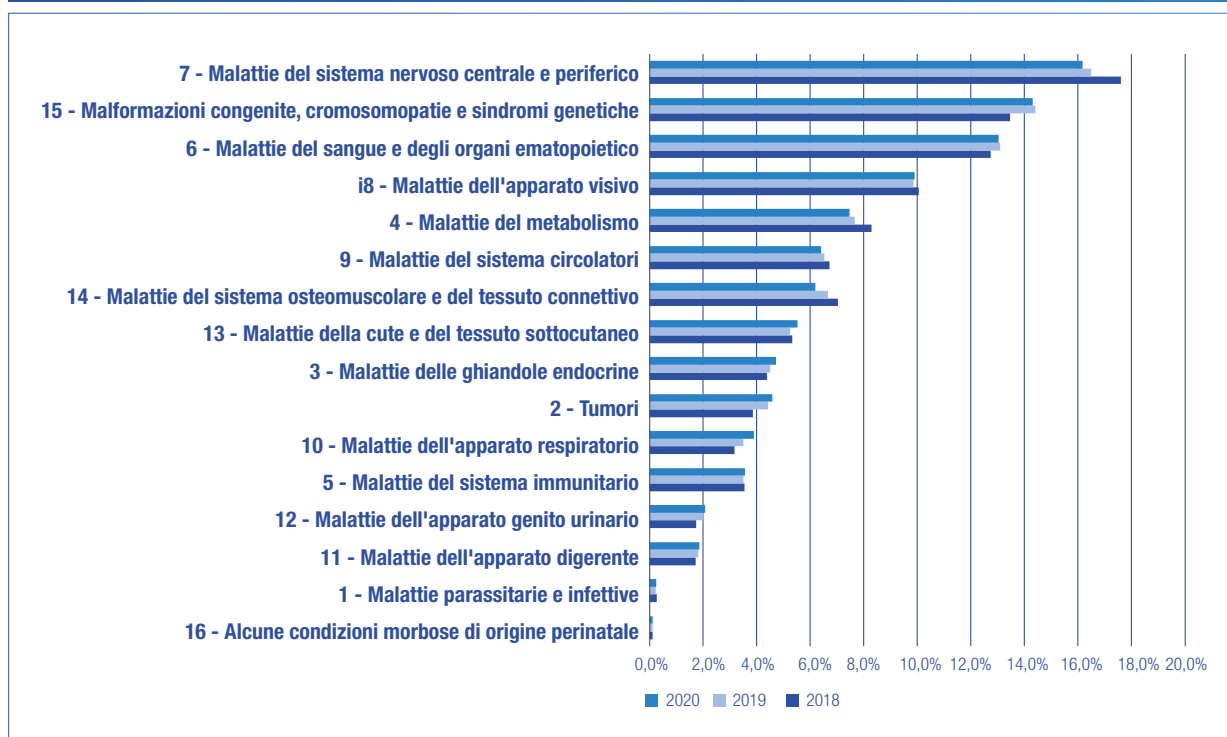
Quest'anno per la prima volta è stato chiesto alle Regioni/PPAA di indicare nella scheda di rilevazione i nuovi inserimenti nel RRMR avvenuti nel corso dell'anno distintamente per età (minori vs. adulti) in modo da poter approfondire ulteriormente il dettaglio di analisi. Il risultato è molto interessante: la stima dell'incidenza sulla popolazione minorile - ottenuto rapportando il numero di nuovi inserimenti di minori sul totale della popolazione minorile - è circa il doppio di quella delle sole persone maggiorenni (0,09% vs. 0,05%), a conferma della maggiore insorgenza in età pediatrica delle malattie rare. In maniera del tutto analoga a quanto rilevato per le precedenti elaborazioni, anche questa grandezza, però, fa registrare notevoli differenze fra i territori. In alcune regioni le due percentuali sono più o meno simili (es. in Lazio); in Sardegna si verifica una inversione che porta la stima dell'incidenza tra i minori ad essere inferiore a quella degli adulti.

Regione/PA	nuovi inserimenti PcMR minori residenti nel RRMR/Popolazione < 18 residente anno 2020	nuovi inserimenti PcMR adulte residenti nel RRMR/Popolazione > 18 residente anno 2020
Abruzzo	0,05%	0,03%
Basilicata	0,00%	0,01%
Calabria		
Campania	0,08%	0,03%
Emilia-Romagna	0,11%	0,06%
Friuli-Venezia Giulia	0,13%	0,07%
Lazio	0,05%	0,04%
Liguria	0,06%	0,02%
Lombardia	0,09%	0,06%
Marche		
Molise	0,00%	0,00%
Piemonte e VdA	0,12%	0,07%
P.A. Bolzano	0,08%	0,06%
P.A. Trento	0,11%	0,07%
Puglia	0,08%	0,05%
Sardegna	0,04%	0,05%
Sicilia	0,10%	0,04%
Toscana	0,15%	0,10%
Umbria	0,11%	0,05%
Veneto	0,10%	0,06%
TOTALE VALIDO	0,09%	0,05%

3.2.3 La composizione per gruppi di patologie

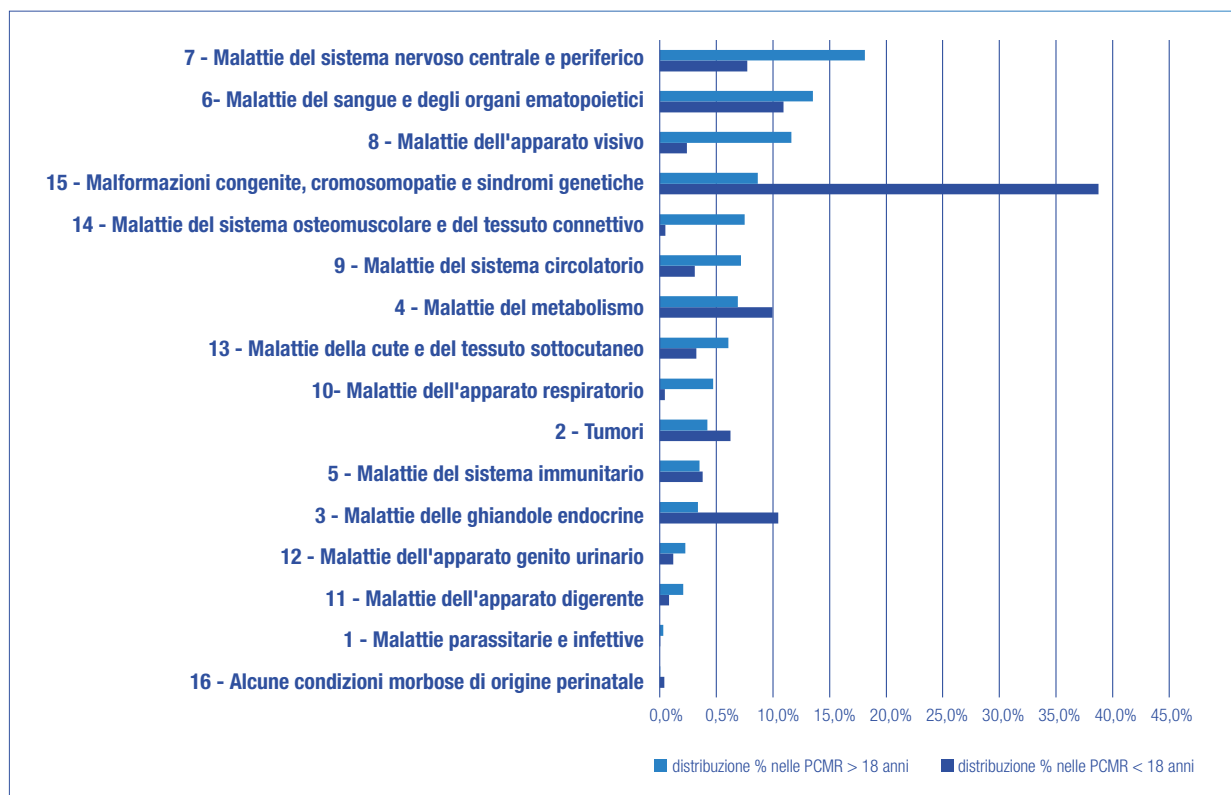
Un'ultima informazione raccolta attraverso le schede di rilevazione compilate dalle Regioni/PPAA permette di scomporre l'aggregato delle PcMR inserite nei RRMR per gruppi di patologie. Alcuni di questi gruppi sono molto poco numerosi a livello nazionale e quindi non è possibile scomporre il dato rispetto alle singole Regioni/PPAA ma ci limitiamo ad analizzarlo a livello aggregato per l'intero Paese. Con i dati a disposizione è possibile elaborare una piccola serie storica dalla quale è possibile vedere come dal 2018 al 2020 la composizione per gruppo di patologie sia rimasta sostanzialmente stabile, con piccole variazioni in aumento o in diminuzione. Anche nel 2020 si conferma che il gruppo di patologie più consistente - pari al 16,2% del totale - è quello riferito alle "malattie del sistema nervoso centrale e periferico", seguito dal gruppo "Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche" con il 14,3% e dal gruppo "Malattie del sangue e degli organi ematopoietici" con il 13,0%. Tutte gli altri gruppi di patologie fanno registrare un peso percentuale sul totale minore del 10%.



La distribuzione per gruppi di patologia persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 in Italia, confronto 31.12.2020, 31.12.2019 e 31.12.2018



I dati più recenti confermano anche la grande differenza del peso dei gruppi di patologie in funzione dell'età delle PcMR. Nel caso dei minori, infatti, il gruppo di patologie più presente è quello delle "Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche" che pesa complessivamente oltre il 38% nei minori di 18 anni e meno del 9% negli adulti. Si tratta di patologie a insorgenza pediatrica che, purtroppo, hanno spesso esiti infausti e quindi associate a bassa speranza di vita alla nascita. Oltre a questa diversità molto accentuata ci sono altre discrepanze dovute all'età con una maggiore presenza nelle PcMR in età pediatrica delle "malattie delle ghiandole endocrine", delle "malattie del metabolismo" e dei "tumori". Nelle persone adulte il gruppo di patologie con peso più elevato è quello relativo alle "Malattie del sistema nervoso centrale e periferico" che raccoglie il 18% delle PcMR maggiorenti contro il 7,7% tra i minorenni. Gli altri gruppi di patologie con peso più elevato e diverso dai minori di 18 anni sono le "Malattie dell'apparato visivo", le "Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo" e le "Malattie del sistema circolatorio".

La distribuzione per gruppi di patologia ed età delle persone con malattia rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 in Italia al 31.12.2020





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

**IL PANORAMA
ITALIANO** **B**





1 Prevenzione e diagnosi

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 alcuni degli strumenti comuni previsti dalla comunicazione della Commissione «*Le malattie rare: una sfida per l'Europa*» dell'11 novembre 2008, soprattutto riguardo agli strumenti diagnostici, all'assistenza medica e agli orientamenti europei sullo screening della popolazione. Secondo le ultime informazioni disponibili a livello comunitario il numero delle malattie rare sottoposte a screening varia considerevolmente tra gli Stati membri, da un minimo di 2 in Croazia, Lettonia, Malta, Romania, Slovenia alle 40 in Italia come disposto dai provvedimenti di recente approvazione cui si riferisce sotto. A livello internazionale, va ricordato come ad inizio luglio 2019 sia stata approvata all'unanimità da parte della Commissione generale "Democrazia, Diritti umani e Questioni umanitarie" dell'Assemblea Parlamentare dell'OSCE, la proposta di risoluzione sulla cura neonatale quale obiettivo di sviluppo a livello sociale, che è quindi divenuta parte della Dichiarazione finale approvata a Lussemburgo e, dunque, posizione ufficiale dell'Organizzazione sul tema.

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

V. RIUNIRE A LIVELLO EUROPEO LE COMPETENZE SULLE MALATTIE RARE
17d) lo sviluppo di orientamenti europei sui test diagnostici o sullo screening della popolazione nel rispetto delle decisioni e delle competenze nazionali

In Italia, fino all'approvazione della legge n. 167 del 19 agosto 2016 "*Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie*" che prevede l'estensione a tutto il territorio nazionale del cosiddetto "Screening Neonatale Esteso" (SNE) per una quarantina di malattie metaboliche ereditarie, la normativa nazionale prevedeva l'obbligatorietà di realizzazione dello screening neonatale solo su 3 patologie: ipotiroidismo congenito, fenilchetonuria e fibrosi cistica come indicato dalla Legge n. 104 del 5 febbraio 1992. Il provvedimento, entrato in vigore il 15 settembre 2016, ha la finalità di consentire in tempo utile la diagnosi di malattie metaboliche e rare per le quali è oggi possibile effettuare una terapia, farmacologica o dietetica, in modo da garantirne la prevenzione o il tempestivo trattamento (art. 1). Per assicurare il raggiungimento di tale obiettivo, l'art. 6 della legge prevedeva che entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore, si sarebbe dovuto provvedere « [. . .] *ad inserire nei LEA gli accertamenti diagnostici neonatali con l'applicazione dei metodi aggiornati alle evidenze scientifiche disponibili, per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie*». La Legge n. 167/2016 prevede l'obbligatorietà degli screening per tutti i nati a seguito di parti effettuati in strutture sanitarie, pubbliche o private, o a domicilio (art. 2). La legge n. 167/2016 prevedeva inoltre che le Regioni avrebbero dovuto garantire l'esecuzione della legge n. 167/2016 entro sei mesi dalla data di entrata in vigore, per offrire l'opportunità di prevenzione e cura sull'intero territorio nazionale. L'art. 3, al fine di favorire la massima uniformità nell'applicazione sul territorio nazionale della diagnosi precoce neonatale, prevede l'istituzione presso l'Istituto Superiore di Sanità del Centro di coordinamento sugli screening neonatali. Secondo le previsioni normative al predetto Centro compete anche il compito di definire le dimensioni del bacino di utenza di ciascun centro di screening di riferimento per la regione al fine di accorpate, se necessario, aree geografiche contigue. L'art. 4, nel demandare all'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas) il compiere la valutazione di HTA su quali tipi di screening neonatale effettuare, 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 stato previsto lo stanziamento di oltre 25 milioni di euro, a decorrere dal 2016 (art. 6).

Il percorso di attuazione della legge n. 167/2016 è stato, in realtà, più lungo di quello previsto per due distinti ordini di motivi: da un lato, l'integrazione nel più generale percorso di approvazione della proposta di DPCM recante "Nuova definizione dei livelli essenziali di assistenza", dall'altro per la necessità di dare al contempo piena attuazione alle previsioni di cui all'art. 1 co. 229 della legge 147/2013 che ha reso necessaria l'adozione del Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016 "Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie". Con tale Decreto, valorizzando il fattivo contributo del gruppo di lavoro per l'elaborazione di linee guida cliniche per l'individuazione di protocolli applicativi per lo screening neonatale esteso, già istituito presso l'Agenas, è stato individuato l'elenco delle 38 malattie metaboliche ereditarie oggetto di screening neonatale che ora costituiscono il panel di base comune a livello nazionale. Il Decreto, alla cui definizione ha fattivamente contribuito il Tavolo tecnico interregionale malattie rare grazie anche all'esperienza maturata nei programmi di screening già avviati da tempo in molte Regioni e Province autonome, come integrazioni ai LEA, prevede anche le modalità di aggiornamento del predetto elenco (con periodicità almeno triennale) in relazione all'evoluzione nel tempo delle evidenze scientifiche in campo diagnostico-terapeutico per le malattie metaboliche ereditarie. Il Decreto disciplina inoltre l'aspetto relativo al consenso informato: lo SNE è effettuato, previa idonea informativa fornita agli interessati dagli operatori del punto nascita. Dopo l'inserimento dello SNE e l'approvazione del DPCM dei nuovi LEA, come asserito nel DM, lo SNE perde la natura sperimentale e diventa obbligatorio su tutto il territorio nazionale **e non è quindi necessario raccogliere il consenso informato da parte dei genitori**. L'art. 7 del Decreto disciplina, infine, la copertura degli oneri economici e i criteri di riparto dei fondi sui quali è stata successivamente sancita l'intesa in sede di Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 22 dicembre 2016.

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

L'intervenuta approvazione della legge n. 167/2016, il cui finanziamento è stato inserito nei nuovi LEA, ha di fatto superato le previsioni dell'art. 1 comma 229 della legge 147/2013 e quindi, da settembre 2017, i fondi a disposizione dovranno essere ulteriormente implementati di circa 15 milioni all'anno.

Da segnalare un elemento che può rappresentare una criticità: i fondi arrivano alle Regioni in maniera indistinta e senza vincolo di utilizzo; di conseguenza è molto difficile verificare che vengano effettivamente impiegati, nella loro globalità, per gli scopi che si prefigge la legge.

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

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

una dotazione di ulteriori 4 milioni di euro. Da ultimo, grazie ad un emendamento a firma dell'On. Noja, introdotto in sede di conversione del Decreto Legge 30 dicembre 2019, n. 162 "Disposizioni urgenti in materia di proroga di termini legislativi, di organizzazione delle pubbliche amministrazioni, nonché di innovazione tecnologica" (cd. "Milleproroghe") ad inizio 2020, modificando la Legge n. 167/2016, si è stabilito un termine preciso (fine giugno 2020) entro il quale il Ministero della Salute avrebbe dovuto completare il processo di revisione e ampliamento del panel di malattie diagnosticabili tramite screening e si è previsto un ulteriore aumento di fondi pari a 2 milioni di euro in più per l'anno 2020 e ulteriori 2 milioni per il 2021 per la diagnosi precoce tramite screening. L'emergenza epidemiologica da Covid-19 ha chiaramente rallentato le attività di revisione del panel delle malattie oggetto di screening: a tal riguardo, con il Decreto del Viceministro della Salute del 17 settembre 2020 è stato istituito presso il Ministero della Salute - Direzione Generale della Prevenzione sanitaria il Gruppo di Lavoro Screening Neonatale Esteso (SNE). Il gruppo di lavoro, costituito da esperti in materia di screening neonatale, rappresentanti delle istituzioni (Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, AGENAS) e delle associazioni di pazienti delle malattie rare, ha il duplice compito di:

- ▶ predisporre un protocollo operativo per la gestione degli screening neonatali, nel quale sono indicate le modalità di presa in carico del paziente positivo allo screening neonatale e di accesso alle terapie;
- ▶ sottoporre a revisione periodica la lista delle patologie da ricercare attraverso lo screening neonatale.

Con il Decreto del Direttore Generale della Prevenzione sanitaria del 13 novembre 2020 sono stati nominati i Componenti del Gruppo di Lavoro Screening Neonatale Esteso il cui insediamento presso il Ministero della Salute è avvenuto il 30 novembre 2020. I primi risultati del Gruppo di lavoro SNE sono stati resi noti nei primi giorni del mese di giugno 2021. Il gruppo continua a riunirsi con periodicità quindicinale, per completare entrambi i mandati da parte del Ministero. L'Associazione rappresentativa dei pazienti è stata individuata nella Federazione UNIAMO; la designazione del Ministero ha individuato nella Presidente, Annalisa Scopinaro, il rappresentante designato.

Da ricordare, inoltre, che il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12/01/2017 ha introdotto nei LEA anche lo screening uditivo e visivo, rispettivamente, per la sordità congenita e la cataratta congenita per tutti i nati (si veda l'approfondimento nel paragrafo dedicato). Fino all'introduzione della norma, non tutti i neonati nel nostro Paese sono stati sottoposti a questi screening che spesso hanno visto implementate procedure di esecuzione diverse a seconda dei territori. Sia la norma a cui precedentemente si è fatto riferimento, che criteri di sanità pubblica hanno reso necessaria un'applicazione universale e standardizzata di questi screening al fine di poter offrire analoga opportunità di salute a tutti i nuovi nati in Italia. Gli screening neonatali uditivo e visivo rappresentano una preziosa opportunità di prevenzione secondaria, ovvero di diagnosi e trattamento precoce di patologie che, se non diagnosticate tempestivamente possono determinare gravi esiti invalidanti per i nuovi nati.

Per quanto attiene alla prevenzione primaria, con questa edizione del rapporto viene avviato anche uno specifico approfondimento sul tema delle malformazioni congenite. Il PNMR 2013-2016, pur riconoscendo che solo una contenuta parte delle malattie rare è attualmente sensibile alle azioni di prevenzione primaria¹, ha infatti sostenuto l'adozione delle raccomandazioni europee per la prevenzione primaria delle malattie rare ed in particolare delle anomalie congenite.

Da ultimo un riferimento al tema della diagnosi prenatale che nel nostro Paese è stata avviata ancora negli anni Settanta per avere un notevole sviluppo negli anni successivi. L'accesso gratuito alla diagnosi prenatale nelle strutture del SSN è stato regolamentato con il DM 10 settembre 1998, nel quale vengono indicati i criteri per l'identificazione delle gravidanze a rischio. L'obiettivo principale della diagnosi prenatale è quello di riconoscere precocemente i feti affetti da malattie rare e di indirizzare i genitori verso strutture competenti per il trattamento della madre e del bambino con l'utilizzo di terapie che possano cambiare la storia naturale della malattia. Negli ultimi anni sono divenute disponibili nuove tecniche in grado di offrire un'ampia profilazione del patrimonio genetico della coppia e del nascituro – come le tecniche di Next

¹"Per molte MR l'eziopatogenesi è incerta, ma si stima che l'80% di esse abbia una base genetica e il 20% un'origine multifattoriale o acquisita" (Estratto dal PNMR 2013-2016).

Generation Sequencing per il sequenziamento del DNA e lo studio del DNA fetale circolante nel sangue materno per le principali anomalie numeriche dei cromosomi – che aumentano considerevolmente la capacità di diagnosi e, contestualmente, richiedono un approfondito confronto sulle potenziali conseguenze sulla salute dei singoli e sulla loro sostenibilità etica, sociale ed economica anche in relazione all'esigenza di garantire adeguati percorsi di consulenza genetica.



Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2016-2020



Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2016-2020

1.1 PREVENZIONE PRIMARIA DELLE ANOMALIE CONGENITE

Le malformazioni congenite sono difetti strutturali presenti al momento della nascita che costituiscono importanti cause di mortalità, morbilità e disabilità neonatale e infantile. Le anomalie congenite coinvolgono circa il 2,5-3% dei nuovi nati e possono essere gravi, con esiti cronici e invalidanti. Per un gruppo di queste patologie è possibile effettuare strategie di prevenzione primaria mediante la riduzione di fattori di rischio (minimizzazione dell'esposizione ad agenti biologici, sostanze chimiche e interferenti endocrini) e l'aumento di fattori protettivi: stili di vita salutari, alimentazione sana e equilibrata (ricca in frutta e verdura), assunzione giornaliera di vitamina B9 (o acido folico) per via orale sin dal periodo periconcezionale (almeno un mese prima del concepimento e per tutto il primo trimestre di gravidanza). La promozione e tutela della salute riproduttiva, la prevenzione primaria degli esiti avversi della riproduzione e più specificatamente delle malformazioni congenite, sono indicate come azioni prioritarie in numerosi documenti di programmazione e/o di indirizzo in ambito sanitario (es. Piano nazionale fertilità 2015; Documento di indirizzo per l'attuazione delle linee di supporto centrali al Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018) e, non ultimo, anche nel Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 che al riguardo promuoveva l'adozione delle raccomandazioni europee per la prevenzione primaria delle malattie rare ed in particolare delle anomalie congenite (con particolare riferimento al documento "*PRIMARY PREVENTION OF CONGENITAL ANOMALIES. Recommendations on policies to be considered for the primary prevention of congenital anomalies in National Plans and Strategies on Rare Diseases*" elaborato da EUROCAT e EUROPLAN). È, infatti, fondamentale che anche per le malattie rare, laddove ne esistano i presupposti, siano attuati interventi di prevenzione primaria attraverso l'allontanamento e il contenimento dei fattori di rischio, con particolare riferimento e attenzione ai soggetti maggiormente esposti e vulnerabili.

L'attività di sorveglianza, in modo particolare realizzata mediante i Registri, rappresenta un importante strumento per il monitoraggio della frequenza degli eventi, anche al fine di valutare eziologia, supportare ricerche e azioni di sanità pubblica. I Registri delle Malformazioni Congenite (RMC) sono quindi delle strutture epidemiologiche in grado di garantire la registrazione continua ed esaustiva di patologie malformative in una data area geografica con l'obiettivo generale di migliorare le conoscenze della prevalenza/incidenza delle patologie in oggetto e delle fluttuazioni nello spazio e nel tempo delle malformazioni congenite e rendono possibile, inoltre, la verifica dell'efficacia di azioni di prevenzione mirate e di scelte sanitarie effettuate.

La base normativa di riferimento per la sorveglianza epidemiologica delle malformazioni congenite è rappresentata dal DPCM del 9/7/1999. All'articolo 1 comma 4 del decreto viene infatti specificato che: "*Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, . . . , attuano programmi di ricerca epidemiologica sulle malformazioni congenite, afferendo a specifici registri regionali, interregionali e delle province autonome; i relativi dati confluiscono in un registro nazionale sulle malformazioni congenite, tenuto presso l'Istituto superiore di sanità*".

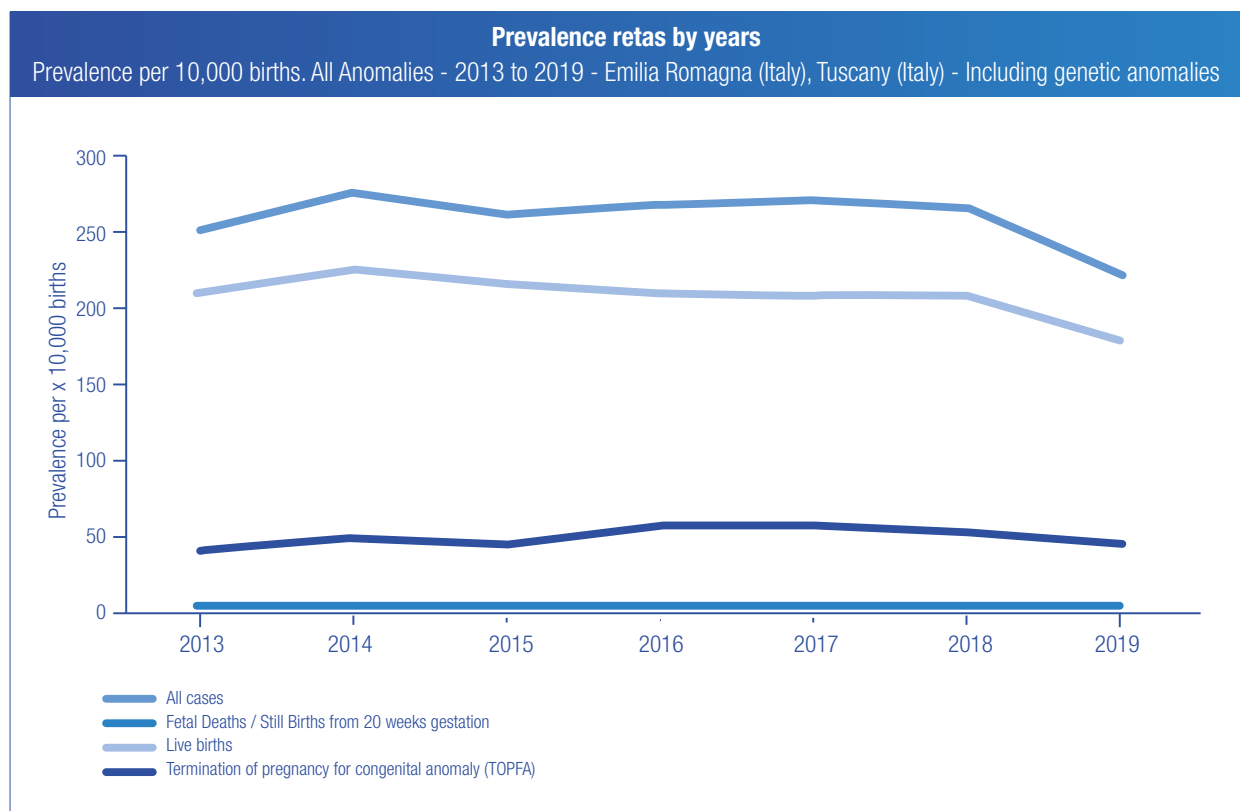
In Italia, accanto ai due registri storici, Registro Toscano Difetti Congeniti e Registro IMER (Indagine sulle malformazioni congenite in Emilia Romagna) della Regione Emilia Romagna, soci fondatori e membri di EUROCAT, il network europeo

della sorveglianza delle anomalie congenite², nel tempo si sono sviluppati diversi altri Registri. In particolare, oltre ai due citati, è *full member* di EUROCAT anche il Registro dell'Area Metropolitana di Milano mentre sono *affiliate member* il Registro del Nord-Est e quello della Sicilia.

Il DPCM 3 marzo 2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie" ha definito tra i sistemi di sorveglianza di rilevanza nazionale il Registro Nazionale delle Malformazioni Congenite che raccoglie i dati provenienti dai registri regionali, aderenti alle diverse realtà territoriali.

Il Registro Nazionale Malformazioni Congenite (RNMC), istituito presso il Centro Nazionale Malattie Rare, è ufficialmente attivo da gennaio 2020 e raccoglie i dati sulle malformazioni congenite dal livello regionale. Il RNMC è stato sviluppato in conformità con quanto previsto dal registro europeo delle anomalie congenite EUROCAT nel quale confluiranno i dati. Si tratta di un registro costruito su base di popolazione con l'obiettivo principale della raccolta dati relativi alle malformazioni congenite strutturali; vi confluiscono i casi di malformazioni congenite diagnosticati in epoca prenatale (es. Interruzioni volontarie di gravidanza IVG o Termination of Pregnancy due to Fetal Anomaly, TOPFA), alla nascita e fino al termine del primo anno di vita.

Il flusso di dati è organizzato tramite una piattaforma web sviluppata dal Centro Nazionale Malattie Rare nell'ambito del progetto "Prevenzione e sorveglianza delle malformazioni congenite: interventi sugli ambienti di vita e di lavoro per ridurre i rischi da fattori emergenti biologici (incluso virus Zika) e non", finanziato dal Ministero della Salute come Azione Centrale - CCM 2017.



Prevalenza delle anomalie congenite per 10.000 nascite nei Registri Malformazioni Congenite dell'Emilia Romagna, dell'Area Metropolitana di Milano e della Toscana (2013-2019)

[Fonte: Eurocat (https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en)]

² https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat_en.

ANOMALIE CONGENITE - DEFINIZIONE



“Congenital anomalies are structural defects (congenital malformations, deformations, disruptions and dysplasias) and chromosomal abnormalities. They are the major cause of infant mortality, childhood morbidity, long-term disability. They are also the major cause of embryonic and fetal death. Congenital anomalies are among the leading causes of years of potential life lost, and carry a high burden to affected individuals, their families and the community in terms of quality of life, participation in the community and need for services.”

Fonte: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-network/eurocat-network-overview_en

1.2 SCREENING NEONATALE

Obiettivo informativo			
Stato di attuazione del Sistema Regionale SNE al 30.09.2019			
REGIONE/PA	Stato di attuazione del sistema regionale SNE al 30.06.2019	Presenza di uno o più referenti regionali del programma SNE ³	Presenza di un Centro di Coordinamento Regionale del Sistema Screening ⁴
Abruzzo	Attivo	Si	Si
Basilicata	Attivo, in convenzione con altre Regioni	Si	Si
Calabria	In via di attuazione in convenzione con altre Regioni ⁵	Si	No
Campania	Attivo	Si	No
Emilia-Romagna	Attivo	Si	Si
Friuli Venezia Giulia	Attivo, in convenzione con altre Regioni	Si	Si
Lazio	Attivo	Si	Si
Liguria	Attivo	Si	Si
Lombardia	Attivo	Si	Si
Marche	Attivo	Si	Si

³ Aggiornamento al 31.12.20

⁴ Aggiornamento al 31.12.2018

⁵ Il 3 dicembre 2019 è stato approvato il Protocollo di Intesa tra la Regione Campania (il CEINGE Biotecnologie Avanzate S.C.ar.l.) e la Regione Calabria (l'Azienda Ospedaliero Universitaria Mater Domini di Catanzaro) finalizzato alla realizzazione dello screening neonatale esteso, a tutti i nuovi nati della Regione Calabria (Registrato e adottato con DCA n. 169 del 03 dicembre 2019). Questo fa sì che alla fine del 2019, a distanza di tre anni dalla Legge 167/2016, i programmi SNE siano stati avviati in tutte le Regioni e PA. Fonte: "Programmi di Screening Neonatale Esteso nelle Regioni e Province Autonome in Italia. Stato dell'arte al 30 giugno 2019" (Rapporti ISTISAN 20/18)

Regione/Pa	Stato di attuazione del sistema regionale SNE al 30.06.2019	Presenza di uno o più referenti regionali del programma SNE ⁶	Presenza di un Centro di Coordinamento Regionale del Sistema Screening ⁷
Molise	Attivo, in convenzione con altre Regioni	No	No
P.a. Bolzano	Attivo, in convenzione con altre Regioni	Si	No
P.a. Trento	Attivo, in convenzione con altre Regioni	Si	No
Piemonte	Attivo	Si	No
Puglia	Attivo	Si	Si
Sardegna	Attivo	No	No
Sicilia	Attivo	Si	Si
Toscana	Attivo	Si	Si
Umbria	Attivo, in convenzione con altre Regioni	Si	No
Valle D'aosta	Attivo, in convenzione con altre Regioni	Si	No
Veneto	Attivo	Si	No

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione
"Programmi di Screening Neonatale Esteso nelle Regioni e Province Autonome in Italia Stato dell'arte al 30 giugno 2019" (Rapporti ISTISAN 20/18)	2019	Output

Il comma 1 dell'art. 4 del DM del 13 ottobre 2016, definisce il sistema di SNE e la sua articolazione organizzativa regionale o interregionale nei termini seguenti: *"il sistema di screening neonatale è un'organizzazione regionale o interregionale a carattere multidisciplinare deputata a garantire l'intero percorso dello screening neonatale dal test di screening, alla conferma diagnostica, alla presa in carico e al trattamento del neonato, con un coordinamento regionale dell'intero sistema di screening neonatale"*. Secondo i dati del report di monitoraggio sullo Screening Neonatale Esteso, elaborato dal Centro di Coordinamento sugli screening neonatali, in collaborazione con il CNMR ISS che descrive lo stato dell'arte dei singoli programmi regionali SNE al 30 giugno 2019, sono 20 le Regioni/Province Autonome che, alla data in oggetto, risultavano già avere avviato il sistema regionale SNE (era 18 a fine giugno 2017): 13 eseguivano lo screening nel territorio regionale, mentre 7 Regioni/PPAA eseguono il programma di SNE in convenzione con altre regioni limitrofe. La Valle d'Aosta usufruisce del programma SNE del Piemonte, le PA di Trento e di Bolzano e il Friuli Venezia Giulia di quello della Regione Veneto, l'Umbria di quello toscano e, infine, il Molise di quello del Lazio.

⁶ Aggiornamento al 31.12.20

⁷ Aggiornamento al 31.12.2018

Regione/PA	N° di patologie incluse nello screening neo-natale esteso per le malattie metaboliche (compresa fenilchetonuria) al 30.06.2017		N° di patologie incluse nello screening neo-natale al 31.12.2019		N° di patologie incluse nello screening neo-natale al 31.12.2020	
	comprese nel DM 13 ottobre 2016	NON comprese nel DM 13 ottobre 2016 al 30.06.2017	comprese nel DM del 13 ottobre 2016 e nella Legge n. 145 del 30 dicembre 2018	NON comprese nel DM del 13 ottobre 2016 e nella Legge n. 145 del 30 dicembre 2018	comprese nel DM del 13 ottobre 2016 e nella Legge n. 145 del 30 dicembre 2018	NON comprese nel DM del 13 ottobre 2016 e nella Legge n. 145 del 30 dicembre 2018
Abruzzo	0	/	40	0	40	0
Basilicata	0	/	40 ⁸	n.d.	40	0
Calabria	4	/	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Campania	36	15	41	0	41	1
Emilia-Romagna	21	1	40	1 ⁹	44	0
Friuli-Venezia G.	36	Malattie lisosomiali	40	0	40	4 ¹⁰
Lazio	37	/	41 ¹¹	0	41	1
Liguria	36	ADA SCID	36	0 ¹²	40	0
Lombardia	36	2	40	1 ¹³	40	1
Marche	38	/	40 ¹⁴	n.d.	40	0
Molise	35	/	37	0	37	9
PA Bolzano	36	3	40	3	40	3
PA Trento	38	Sindrome surren genitale Malattie lisosomiali	44	1 ¹⁵	38	5 ¹⁶
Piemonte e Valle D'Aosta	38 ¹⁷	3	41	3	41	3
Puglia	38	/	40	0	40	0

⁸ Dato al 30.09.2018

⁹ Iperplasia surrenalica congenita

¹⁰ Malattia di Gaucher, Malattia di Pompe, Mucopolisaccaridosi tipo I, Malattia di Fabry

¹¹ Dato al 31.12.2018

¹² È stato sottoposto al Comitato Etico il progetto pilota per l'avvio dello screening su malattia neuromuscolare di origine genetica (SMA) e immunodeficienze Severe (SCID)

¹³ Iperplasia surrenalica congenita da deficit di 21-idrossilasi (ISC)

¹⁴ Dato al 30.09.2018

¹⁵ SAGG

¹⁶ Malattia di Gaucher, Malattia di Pompe, Mucopolisaccaridosi tipo I, Malattia di Fabry, Sindrome surreno-genitale

¹⁷ 36 per la Valle d'Aosta.

Regione/PA	N° di patologie incluse nello screening neo-natale esteso per le malattie metaboliche (compresa fenilchetonuria) al 30.06.2017		N° di patologie incluse nello screening neo-natale al 31.12.2019		N° di patologie incluse nello screening neo-natale al 31.12.2020	
	comprese nel DM 13 ottobre 2016	NON comprese nel DM 13 ottobre 2016 al 30.06.2017	comprese nel DM del 13 ottobre 2016 e nella Legge n. 145 del 30 dicembre 2018	NON comprese nel DM del 13 ottobre 2016 e nella Legge n. 145 del 30 dicembre 2018	comprese nel DM del 13 ottobre 2016 e nella Legge n. 145 del 30 dicembre 2018	NON comprese nel DM del 13 ottobre 2016 e nella Legge n. 145 del 30 dicembre 2018
Sardegna	37	/	39 ¹⁸	n.d.	40	0
Sicilia	36	/	40	0	40	8
Toscana	38	3 patologie lisosomiali + immunodeficienze severe combinate	40	5 ¹⁹	40	3 patologie lisosomiali + immunodeficienze severe combinate
Umbria	38	6	40	0	40	0
Veneto	38	3 + Alcune malattie lisosomiali (in via sperimentale)	40	4 ²⁰	40	4

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione
"Screening neonatale esteso nelle Regioni: monitoraggio dell'attuazione del DM 13 ottobre 2016. Stato dell'arte al 30 giugno 2017", 2018 (Rapporti ISTISAN 18/811)	2017	Output
"Screening neonatale esteso in Italia: stato dell'arte al 30 settembre 2018 (Rapporti ISTISAN 19/S2) UNIAMO Rilevazione 2020-2021	2018-2019	
	2019-2020	

¹⁸ Dato al 30.09.2018

¹⁹ 3 patologie lisosomiali (Pompe, Fabry, Mucopolisaccaridosi tipo I dal 2018); circa 200 immunodeficienze severe combinate (SCID dal 2018) e atrofia muscolare spinale (SMA, progetto pilota Toscana e Lazio da marzo 2020).

²⁰ Attivo programma sperimentale di screening di altre 4 malattie lisosomiali (malattie di Pompe, Gaucher e Fabry, Mucopolisaccaridosi tipo 1.)

Fino all'approvazione della legge n. 167 del 19 agosto 2016 "*Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie*" e della conseguente introduzione dello SNE nei LEA, il pannello delle patologie metaboliche sottoposte a screening neonatale esteso, non è stato omogeneo sul territorio nazionale e si è registrata un'elevata eterogeneità dei comportamenti fra le regioni italiane in maniera analoga a quanto è possibile osservare nel confronto fra i Paesi Membri dell'Unione Europea, generando ovviamente una marcata diseguità di trattamento della persona con malattia rara. La nuova normativa ha il duplice merito di aver ridotto le diseguità fra i territori favorendo un ri-allineamento verso l'alto e una maggiore omogeneità del pannello delle patologie oggetto di SNE. Le Regioni, infatti, al 31.12.2014 effettuavano lo screening neo-natale esteso, a regime o con progetti pilota, per un numero variabile da 1 a 58 malattie metaboliche (compresa fenilchetonuria). A fine 2016, pur nelle more dei provvedimenti attuativi della legge n. 167/2016, erano ormai poche le Regioni che effettuavano ancora solo gli screening obbligatori. Con la nuova normativa sono 38 le malattie metaboliche ereditarie oggetto di screening neonatale che ora costituiscono il panel di base comune a livello nazionale: 36 sono le malattie metaboliche identificate con metodica di spettrometria di massa tandem mentre le rimanenti 2 patologie - il difetto di biotinidasi e la galattosemia - sono identificate con metodica diversa. Secondo i dati del primo report di monitoraggio sullo stato di attuazione della Legge 167/2016 e del DM 13 ottobre 2016 sullo Screening Neonatale Esteso al 30.06.2017 solo 8 Regioni (Friuli Venezia Giulia, Marche, PA Trento, Piemonte, Puglia, Toscana, Umbria, Veneto) avevano una copertura totale delle patologie oggetto allo SNE, mentre nelle rimanenti 10 la copertura era parziale, anche se in molti casi comunque molto vicina alla totalità delle patologie oggetto di SNE. Nel 2020 tutte le Regioni hanno messo a regime lo Screening Neonatale Esteso delle malattie metaboliche ereditarie, tranne la Regione Calabria che però ha approvato il Protocollo di Intesa con la Regione Campania finalizzato alla realizzazione dello screening neonatale esteso. Il protocollo di intesa ha trovato concreta attuazione nel mese di aprile 2021. In alcuni casi, le Regioni hanno ampliato, spesso nell'ambito di progetti sperimentali, il panel di malattie considerate anche ad alcune altre patologie non indicate né nella Legge 167/2016 né dalla Legge di Bilancio 2019 (Legge 30 dicembre 2018, n. 145 "*Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021*") con la quale lo screening neonatale è stato allargato alle malattie neuromuscolari di origine genetica, alle immunodeficienze congenite severe e a malattie da accumulo lisosomiale.

Numerosi sono inoltre i progetti, anche pilota, di screening neonatale relativi ad ulteriori patologie. La Provincia Autonoma di Trento e la Regione Veneto, ad esempio hanno attivato una Convenzione inter-aziendale tra l'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento e l'Azienda Ospedaliera di Padova per un progetto pilota riguardo la Malattia di Gaucher, Malattia di Pompe, Malattia di Fabry, Sindrome surreno-genitale. La Regione Lazio e la Regione Toscana hanno approvato uno schema di protocollo d'intesa tra le due regioni relativo al progetto di ricerca no profit denominato "Screening neonatale per l'atrofia muscolare spinale nel Lazio e in Toscana: un progetto pilota di due anni" promosso dall'Università Cattolica del Sacro Cuore. Il progetto ha una conclusione prevista per settembre 2021. La Regione Liguria ha in essere un progetto pilota, gestito dall'Istituto Giannina Gaslini per la Malattia neuromuscolare di origine genetica (SMA) e per le Immunodeficienze Severe (SCID). La Lombardia ha in essere un progetto per l'Iperplasia surrenalica congenita da deficit di 21-idrossilasi (ISC).

Obiettivo informativo

Laboratori presenti in Italia, per Regione (al 30 giugno 2019)

Regione	Laboratori di screening neonatale	Esecuzione del Second- Tier Test	Laboratori di conferma diagnostica biochimica	Laboratori di conferma diagnostica molecolare
Abruzzo	1	Si	0	0
Basilicata	0	non pertinente	0	0
Calabria	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Campania	1	Si	1	1
Emilia-Romagna	1	Si	1	1
Friuli-Venezia G.	0	non pertinente	0	0
Lazio	1 ²¹	n.d.	3	3
Liguria	1	Si	1	0
Lombardia	1	Si	1	3
Marche	1	No	1	1
Molise	0	non pertinente	0	0
PA Bolzano	0	non pertinente	0	0
PA Trento	0	non pertinente	0	0
Piemonte	1 ²²	Si	1	1
Valle D'Aosta	0	non pertinente	0	0
Puglia	1 ²³	Si	1	1
Sardegna	1	Si	1	1
Sicilia	2	No	3	1
Toscana	1 ²⁴	Si	1	1
Umbria	0	non pertinente	0	0
Veneto	2 ²⁵	Si	3	3

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione
Programmi di Screening Neonatale Esteso nelle Regioni e Province Autonome in Italia. Stato dell'arte al 30 giugno 2019 (Rapporto Istisan 20/18)	2019	Output

²¹ Svolge lo screening anche per i neonati della Regione Molise.

²² Svolge lo screening anche per i neonati della Regione Valle d'Aosta.

²³ Svolge lo screening anche per i neonati della Regione Basilicata.

²⁴ Svolge lo screening anche per i neonati della Regione Umbria.

²⁵ Svolge lo screening anche per i neonati della Regione Friuli Venezia Giulia, P.A. Trento e P.A. Bolzano.

Al 30 giugno 2019 erano operativi in totale 15 laboratori di screening neonatale attivi in 13 Regioni. Sul totale di 15 laboratori di screening neonatale, 6 hanno un bacino di utenza interregionale e 9 hanno un bacino di utenza regionale. I 6 laboratori interregionali appartengono alle seguenti Regioni: Veneto (2 laboratori), Lazio, Toscana, Piemonte e Puglia ed effettuano lo screening anche per i neonati delle 7 Regioni sprovviste di laboratorio di screening neonatale. I restanti 9 laboratori hanno un bacino di utenza regionale e sono collocati nelle seguenti Regioni: Abruzzo, Basilicata, Campania, Emilia-Romagna, Liguria, Lombardia, Marche, Sardegna e Sicilia. Le Regioni/Province Autonome che non hanno attivato sul territorio il laboratorio di screening neonatale di primo livello garantiscono la funzione avvalendosi di specifici accordi di collaborazione interregionali (si veda la tabella che segue). A metà 2019 in Italia c'era quindi un laboratorio ogni nuovi 28.005 nati (a fine 2017 erano ogni 18.326 nuovi nati).

Dai dati che emergono dal Rapporto “Programmi di Screening Neonatale Esteso nelle Regioni e Province Autonome in Italia. Stato dell’arte al 30 giugno 2019”, tutti i 15 laboratori di screening neonatale appartengono al Sistema Sanitario Nazionale, eccezion fatta per la Regione Abruzzo che dichiara che il Laboratorio di Biochimica Analitica-Proteomica Endocrinologia (Università di Chieti) sia un laboratorio certificato in convenzione non appartenente al SSN. Dieci laboratori di screening neonatale (Campania, Emilia-Romagna, Lazio, Liguria, Lombardia, Piemonte, Sicilia (Palermo), Toscana, Padova e Verona della Regione Veneto) sono dotati di sistema/i di certificazione e accreditamento regionale; i restanti 5 – Abruzzo, Marche, Puglia, Sardegna e Sicilia (Catania) – hanno dichiarato che al 30.06.2019 era in corso l’attuazione del sistema di certificazione.

Oltre all’adozione di un sistema di certificazione, il laboratorio di screening neonatale deve essere dotato di un sistema di qualità, documentato e specifico per lo screening, sia interno (Controllo di Qualità Interno o CQI), in possesso da 13 centri, che esterno (Valutazione Esterna della Qualità o VEQ), in possesso da tutti i centri, per assicurare la qualità per ogni linea analitica.

10 laboratori di screening neonatale sul totale di 15 (Catania e Palermo della Regione Sicilia, Padova e Verona della Regione Veneto, Emilia-Romagna, Lazio, Marche, Piemonte, Puglia, Toscana) dichiarano un’attività di servizio su 6 giorni settimanali, mentre i restanti 5 laboratori (Abruzzo, Campania, Liguria, Lombardia, Sardegna) dichiarano un’attività di servizio di 5 settimanali.

Tutti i laboratori dichiarano una dotazione di personale dedicata alle attività dello SNE, ma solo 6 laboratori di screening neonatale sul totale di 15 (Abruzzo, Campania, Lombardia, Puglia, Sardegna e Toscana) dichiarano una dotazione adeguata in termini di numero e competenze.

Il laboratorio di screening neonatale garantisce anche l’esecuzione, laddove appropriato, del Second-Tier Test (STT); si tratta di test di seconda istanza effettuati sempre sullo stesso cartoncino contenente lo spot ematico, sono dotati di una più elevata specificità e volti ad una prima conferma o meno dei test di screening. Sul totale di 15 laboratori di screening neonatale, 13 eseguono il Second Tier Test, mentre 2 laboratori (Marche e Sicilia- Catania) non lo eseguono.

Al 30 giugno 2019, come evidenziato dal Rapporto Programmi di Screening Neonatale Esteso nelle Regioni e Province Autonome in Italia. Stato dell’arte al 30 giugno 2019”, erano attivi a livello nazionale 15 laboratori per i **test di conferma diagnostica biochimica**, presenti in 12 Regioni di cui 9 Regioni (Campania, Emilia-Romagna, Liguria, Lombardia, Marche, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana) hanno un solo laboratorio e 3 Regioni (Lazio, Sicilia, Veneto) possiedono due laboratori ciascuna. In 8 Regioni/PA (Abruzzo, Basilicata, Friuli Venezia Giulia, Molise, PA Bolzano, PA Trento, Umbria e Valle d’Aosta) non sono attivi i laboratori per i test di conferma diagnostica biochimica ma la funzione è garantita avvalendosi di specifici accordi di collaborazione interregionali.

Per quanto riguarda invece i laboratori per il **test di conferma genetico-molecolare**, al 30 giugno 2019 erano presenti in 10 Regioni, di cui 7 Regioni (Campania, Emilia-Romagna, Marche, Piemonte, Sardegna, Sicilia e Toscana) hanno un solo laboratorio e 3 Regioni (Lazio, Lombardia, Veneto) possiedono due laboratori.

In ragione dell’indisponibilità al momento attuale dell’ultimo Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in

Italia curato annualmente dalla SIMMESN non è possibile in questa edizione del rapporto procedere con l'aggiornamento dei dati sulla copertura degli screening neonatali e sui relativi esiti. Riteniamo comunque utile riportare alcune considerazioni di sintesi, tratte dal precedente rapporto, rimandando alla prossima edizione di MonitoRare per gli aggiornamenti del caso. Dal 2014 al 2018 si è rilevato un crescente consolidamento della capacità di copertura della popolazione per quanto riguarda i 3 screening neonatale in precedenza obbligatori per legge (anche per la fibrosi cistica il dato è salito dal 90,5% del 2014 al 96,5% del 2018) e una crescita decisa della copertura dello screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie, aumentato di quasi 50 punti percentuali nel quinquennio 2014-2018 (dal 50,4% del 2015 al 98,3% del 2018), ancorché il numero di patologie presenti nel pannello di screening nelle diverse Regioni/PPAA presentasse nel 2018 ancora alcune differenze per il diverso grado di attivazione sul tema da parte dei territori precedentemente alla Legge n. 167/2016 e successivi provvedimenti nonché per la diversa velocità di implementazione delle previsioni della nuova normativa. I casi diagnosticati di iperfenilalaninemia sono stati mediamente 152 all'anno (0,31 per 1.000 nati esaminati); i casi diagnosticati di ipertiroidismo congenito sono stati mediamente 456 all'anno (1,2 per 1.000 nati esaminati), con fisiologiche oscillazioni negli anni in ragione dei piccoli numeri e del diverso grado di copertura delle varie indagini SIMMESN (in particolare per il 2018 non erano disponibili i dati di Regione Lombardia); i casi diagnosticati di Fibrosi cistica sono stati mediamente 128 all'anno (0,37 per 1.000 nati esaminati); infine, i casi diagnosticati di malattia metabolica ereditaria sono stati mediamente 86 all'anno (0,4 per 1.000 nati esaminati).

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

Anno	Totale	... di cui in Italia
2016	1.675	279
2017	1.653	278
2018	1.646	278
2019	1.653	278
2020	1.638	278

<i>Obiettivo informativo</i>				
Numero di geni e di malattie rare che è possibile testare nei laboratori clinici censiti nel sito www.orpha.net				
Anno (dato al 31.12)	N° geni	... di cui in Italia	N° malattie	... di cui in Italia
2016	2.954	1.353 ²⁶	4.464	1.497
2017	3.074	1.371	4.580	1.503
2018	3.130	1.353	4.829	1.999
2019	3.166	1.354	4.873	2.282
2020	3.199	1.368	5.050	2.593

<i>Fonte</i>	<i>Periodo di riferimento</i>	<i>Tipologia di informazione</i>
Dato Orphanet 2016-2020	2016-2020	Output

I dati indicati nelle tabelle evidenziano in maniera chiara la crescita avvenuta in questi ultimi cinque anni, sia a livello europeo che italiano, soprattutto con riferimento al numero di geni e di malattie testate nei più di 1.630 laboratori clinici censiti nel database di Orphanet (di cui 278 italiani), passati rispettivamente da 2.954 a 3.199 (per i geni) e da 4.464 a 5.050 (per le malattie) con un incremento anche nell'ultimo biennio (in particolare nelle malattie testate nei laboratori italiani).

1.3 SCREENING UDITIVO E VISIVO PER LA SORDITÀ CONGENITA E LA CATARATTA CONGENITA

La sordità pre-linguale neonatale rappresenta il difetto sensitivo ereditario più frequente nei neonati con un'incidenza stimata nei paesi occidentali fra 0,5 e 1,5 casi ogni mille nati. La cataratta congenita, ancora oggi rappresenta una delle principali cause di cecità curabile nell'infanzia, con un'incidenza compresa tra 1 e 6 casi su 10.000 nati vivi a seconda dell'autore considerato.

L'OMS considera la prevenzione secondaria, della sordità e dell'ipovisione, effettuata attraverso l'introduzione di programmi di screening neonatali universali, la chiave per ridurre drasticamente gli effetti invalidanti delle patologie neuro-sensoriali congenite più frequenti alla nascita, raccomandando che *"tutti i neonati abbiano accesso allo screening entro il primo mese di vita secondo protocolli standardizzati"*²⁷.

In Italia, lo screening uditivo è stato introdotto per la prima volta nel 1997 solo in alcuni centri nascita. Grazie alla rete realizzata dall'Istituto di Medicina Sociale (oggi confluito nell'Istituto Nazionale di Analisi delle Politiche Pubbliche (INAPP)) tra tutte le neonatologie italiane e in collaborazione con la Società Italiana di Neonatologia, è stato possibile condurre 9 Censimenti nazionali sullo screening uditivo in tutti i centri nascita italiani (nel 2003, 2006, 2008, 2011, 2013, 2014, 2015, 2016 e 2017). I risultati di queste indagini hanno dimostrato una graduale copertura dello screening a livello regionale, ancorché ad oggi non ancora completa: si è, infatti, passati da una percentuale di copertura del 29,9% del 2003 al 95,3% del 2017²⁸. Nell'ultima edizione del censimento risultano essere 391 su 410 i punti nascita che hanno attivato un programma di screening uditivo neonatale universale: mentre la copertura nelle macro-aree geografiche del Nord e del Centro è ormai completa (nel Nord già dal 2011 mentre nel Centro dal 2017), nel Sud e nelle Isole è ancora di poco inferiore al 90%.

²⁶ Dati estratti da Orphanet a Febbraio 2017.

²⁷ World Health Organization, "Neonatal and infant hearing screening. Current issues and guiding principles for action. Outcome of a WHO informal consultation held at WHO headquarters, Geneva, Switzerland, 9-10 November, 2009", Geneva, WHO, 2010.

²⁸ L. Bubbico, "Screening uditivo e visivo neonatale – Italia Report 2020" (Luglio 2020).

Nel 2017, per la prima volta, in contemporanea con il monitoraggio dello screening uditivo è stato attivato anche il censimento dello screening visivo neonatale del riflesso rosso. Sono 305 su 409 (74,3%) i punti nascita che hanno sottoposto a screening visivo universale alla nascita i neonati. In questo caso i livelli di copertura sono maggiori nelle regioni del Centro (86,8%) e nelle Isole (87,5%) rispetto a Nord-Ovest (77,7%), Nord-Est (64,2%) e Sud (60,1%).

La rilevazione promossa da UNIAMO nel 2021 conferma che lo screening audiologico neonatale al 31.12.2020 è attivo in tutte le Regioni/PPAA con la sola eccezione della Puglia dove risulta in via di attuazione. Analogamente lo screening oftalmologico neonatale è attivo in tutte le Regioni/PPAA con la sola eccezione della Campania dove non è ancora attivo, della Puglia e del Veneto dove è in via di attuazione. Molto elevate anche le percentuali di copertura dei punti nascita all'interno delle singole Regioni/PPAA nelle quali i programmi di screening uditivo e visivo sono stati attivati.

Il DPCM 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza" all'art. 38 garantisce a tutti i neonati "le prestazioni necessarie e appropriate per la diagnosi precoce delle malattie congenite previste dalla normativa vigente e dalla buona pratica clinica, incluse quelle per la diagnosi precoce della sordità congenita e della cataratta congenita". Lo screening neonatale uditivo e visivo mira ad individuare precocemente le patologie relative alla sordità congenita e le patologie oculari congenite, che, se non diagnosticate e trattate precocemente, possono produrre gravi deficit particolarmente invalidanti, che incidono negativamente sui processi di sviluppo neurosensoriale, di apprendimento e di inserimento sociale dei bambini.

Per sostenere l'azione sul tema, l'azione Centrale-Progetto esecutivo CCM 2018 "Sordità infantile e patologie oculari congenite. Analisi dell'efficacia ed efficienza dei protocolli di screening uditivo e visivo neonatale" coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare in collaborazione con l'Istituto Italiano di Medicina Sociale/INAPP ha l'obiettivo di:

- ▶ effettuare una ricognizione dei protocolli di esistenti;
- ▶ rilasciare raccomandazioni e/o buone pratiche;
- ▶ promuovere metodologie efficaci e standardizzate su tutto il territorio nazionale;
- ▶ contribuire alla diffusione di informazioni utili alle famiglie ed alla popolazione generale.

Quest'azione centrale, finanziata dal Ministero della Salute, si pone quindi come indispensabile strumento tecnico-scientifico per l'applicazione della norma e un'azione di sanità pubblica orientata da criteri di razionalità.

<i>Obiettivo informativo</i>									
Implementazione della prevenzione precoce della sordità alla nascita attraverso lo screening audiologico neonatale in Italia (2003-2017)									
	2003	2006	2008	2011	2013	2014	2015	2016	2017
% di punti nascita con programma di screening audiologico	29,9%	48,4%	60,6%	78,3%	80,1%	90,9%	93,2%	95,7%	95,3%
Fonte		Periodo di riferimento				Tipologia di informazione			
"Screening uditivo e visivo neonatale – Italia Report 2020"		2003-2017				Output			

<i>Obiettivo informativo</i>				
Stato di attuazione dello screening audiologico e oftalmologico per Regione (al 31.12.2020)				
Regione	Stato di attuazione dello screening uditivo per la sordità congenita	n. Punti nascita che hanno attivato lo screening su totale punti nascita	Stato di attuazione dello screening visivo per la cataratta congenita	n. Punti nascita che hanno attivato lo screening su totale punti nascita
Abruzzo	Attivo	9 / 9	Attivo	9 / 9
Basilicata	Attivo	4 / 5	Attivo	5 / 5
Calabria	-	-	-	-
Campania	Attivo	67 / 67	Non attivo	-
Emilia-Romagna	Attivo	23 / 23	Attivo	n.d.
Friuli-Venezia G.	Attivo	9 / 9	Attivo	9 / 9
Lazio	Attivo	32 / 38	Attivo	32 / 38
Liguria	Attivo	n.i.	Attivo	n.i.
Lombardia	Attivo	53 / 53	Attivo	53 / 53
Marche	Attivo	11 / 12	Attivo	11 / 12
Molise	Attivo	3 / 3	Attivo	3 / 3
PA Bolzano	Attivo	5 / 5	Attivo	5 / 5
PA Trento	Attivo	4 / 4	Attivo	4 / 4
Piemonte	Attivo	27 / 27	Attivo	27 / 27
Puglia	In via di attuazione	-	In via di attuazione	-
Sardegna	Attivo	9 / 11 ²⁹	Attivo	9 / 11 ³⁰
Sicilia	Attivo	45 / 50	Attivo	45 / 50
Toscana	Attivo	23 / 23	Attivo	23 / 23
Umbria	Attivo	7 / 8	Attivo	n.i.
Valle D'Aosta	Attivo	1 / 1	Attivo	1 / 1
Veneto	Attivo	n.i.	In via di attuazione	-
Fonte		Periodo di riferimento		Tipologia di informazione
Rilevazione UNIAMO, 2021		2020		Output

²⁹ In corso di attivazione nel 2021 negli altri 2 punti nascita

³⁰ In corso di attivazione nel 2021 negli altri 2 punti nascita.

Screening audiologico neonatale: i primi dati 2020

Alcune Regioni sono già state in grado di fornire i dati sull'attività di screening audiologico neonatale svolta nel 2020 che sono riportati in tabella.

Regione	N° totale di neonati esaminati nel 2020	N° neonati con diagnosi di sordità congenita nel 2020	N° neonati con diagnosi di sordità congenita su totale neonati esaminati nel 2020 (x 1.000)
Campania	45.424	46	1,01
Emilia-Romagna°	31.395	143	4,55
Friuli Venezia Giulia°°	7.861	21	2,67
Sicilia	36.748	68	1,85
Toscana	22.015	76*	3,45
Umbria	5.344	14	2,62
Valle d'Aosta	766	4	5,22

(NB: il dato di Piemonte e Valle d'Aosta si riferisce ai casi identificati allo screening ed inviati al controllo di secondo livello).

*(comprese ipoacusie lievi monolaterali); °dati relativi al 2019; °°dati relativi al 2018



APPROFONDIMENTO

11 principi chiave sullo Screening Neonatale Esteso

Nell'ambito del progetto "NS² - Nuove Sfide, Nuovi Servizi", UNIAMO ha promosso un percorso di approfondimento e confronto sul tema dello screening neonatale con associazioni delle PcMR e con gli altri portatori di interesse del settore, *in primis* le istituzioni. Gli spunti emersi sono stati raccolti e sistematizzati in un documento di posizione che rappresenta una sorta di "decalogo" di quello che è il percorso ideale proposto dai rappresentanti delle PcMR su questa tematica (il "*Documento di posizione delle associazioni delle persone con malattia rara sullo screening neonatale esteso*" è stato presentato nella precedente edizione del Rapporto).

Nella primavera 2021 EURORDIS, insieme al Consiglio delle Federazioni nazionali, al Consiglio delle Federazioni europee e ai suoi membri, ha stabilito 11 Principi chiave per sostenere un approccio europeo armonizzato allo screening neonatale. Le ampie disparità in tutta Europa, insieme ai progressi tecnologici e scientifici evidenziano l'urgente necessità di andare oltre lo status quo in tale materia.

La richiesta alle istituzioni dell'Unione europea e agli Stati membri è quella di adottare gli 11 principi chiave per garantire elevati standard di salute per tutti i neonati, indipendentemente dal paese di nascita.

Hanno partecipato alla redazione del documento fra gli altri: Simona Bellagambi, membro del Consiglio Direttivo di Eurordis e Delegata ai rapporti Internazionali di UNIAMO, Domenica Taruscio, Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare, Manuela Vaccarotto, Vicepresidente AISMME e Maurizio Scarpa, Coordinatore della Rete di riferimento europea sui disturbi ereditari del metabolismo.

I principi chiave sullo Screening Neonatale Esteso:

- 1.** Lo screening dovrebbe identificare le opportunità per aiutare il neonato e la famiglia nel modo più ampio possibile. Cioè, lo screening dovrebbe identificare le malattie "actionable", cioè su cui si può agire, comprese le malattie curabili.
- 2.** Lo Screening Neonatale (SN) dovrebbe essere organizzato come un sistema con ruoli, responsabilità e percorsi di comunicazione chiaramente definiti, incorporati nel sistema sanitario nazionale e riconosciuti come un meccanismo per una diagnosi precoce di condizioni "actionable" cioè su cui si può agire, come parte del percorso di cura più ampio.
- 3.** La famiglia del neonato diagnosticato con lo SN dovrebbe ricevere supporto psicologico, sociale ed economico dalle autorità sanitarie nazionali competenti.
- 4.** Tutte le parti interessate dovrebbero essere incluse nelle diverse fasi del processo dello SN.
- 5.** È necessaria una governance trasparente e solida per espandere i programmi di SN. Ogni paese / regione dovrebbe avere un processo chiaramente definito, trasparente, indipendente, imparziale e basato su evidenze per decidere quali condizioni sono incluse nel programma di SN che includa tutte le parti interessate.
- 6.** La governance dei programmi di SN dovrebbe essere esplicita, completa, trasparente e responsabile nei confronti delle autorità nazionali
- 7.** Il processo di valutazione sull'inclusione / esclusione di malattie nei programmi dello SN deve essere basato sulle migliori evidenze disponibili, che riflettano le evidenze di economia sanitaria ma non determinate solo da una prospettiva di economia sanitaria.
- 8.** L'informazione e la formazione di tutte le parti interessate sulle malattie rare e sull'intero processo dello SN è essenziale per un'implementazione ampia ed equa dei programmi di SN.
- 9.** Per garantire l'uniformità e la qualità durante tutto il processo sono necessari standard a livello europeo riguardanti i tempi, i metodi di raccolta dei campioni, il follow-up e le informazioni condivise con i genitori.

10. I campioni/spot ematici dovrebbero essere conservati nelle biobanche nazionali a fini di ricerca, assicurando nel contempo che siano in atto adeguate garanzie per la protezione e l'accesso ai dati.
11. I centri affiliati alle ERN - Reti Europee di Riferimento dovrebbero essere integrati nei percorsi assistenziali dei diversi sistemi sanitari e dovrebbero essere considerati partner preferenziali nel fornire raccomandazioni sulle politiche dello SN.

APPROFONDIMENTO

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

Dal 2001 il CNMR-ISS svolge attività di Controllo Esterno di Qualità (CEQ) dei test genetici. In tale contesto, il CNMR organizza annualmente un convegno rivolto al personale dei laboratori di genetica partecipanti al CEQ dei test genetici e del test del sudore. Tali controlli sono riconosciuti come attività istituzionali e rese conto terzi (G.U. serie generale n. 82 del 09/04/2015).

Nell'anno 2020 sono stati attivati tutti gli schemi previsti dal CEQ per le tre macro-aree (genetica molecolare, citogenetica e genetica molecolare oncologica). Sono stati svolti: il XVI turno di CEQ per gli schemi di genetica molecolare e citogenetica; completato il V turno e avviato il VI per la genetica molecolare oncologica. Hanno partecipato 116 laboratori (erano stati 130 nel 2019), di cui 7 alla prima partecipazione. In media, oltre l'86% dei laboratori ha ottenuto un giudizio di performance sufficiente e oltre il 60% ha raggiunto un giudizio con punteggio vicino al massimo. Per promuovere l'importanza del CEQ nella buona pratica di laboratorio e dei suoi risultati, sono stati realizzati due incontri, il primo nell'ambito del master di secondo livello sui Sistemi di Qualità organizzato dall'Università Cattolica del Sacro Cuore, Facoltà di Medicina e Chirurgia di Roma; il secondo nell'ambito del Corso FAD ECM dal titolo “Accreditamento e Certificazione delle strutture di Genetica Medica e Biobanche” organizzato dalla Società Italiana di Genetica Umana (dicembre 2020 – dicembre 2021).

Nel mese di aprile 2020 è stato preparato e lanciato il nuovo sito internet dedicato al CEQ (www.ceqtestgenetici.it) mentre nell'anno 2020, a causa dell'emergenza sanitaria, è stato rinviato il convegno annuale, che si è tenuto il 16 aprile 2021 con la presentazione dei dati del CEQ 2019 e 2020.

Nel corso dell'anno 2020-21 si è svolto un nuovo turno di Controllo Esterno di Qualità del Test del sudore. Hanno partecipato alle attività

VACCINI AI FRAGILI. LA VOCE DEI MALATI RARI

UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare Onlus nel mese di maggio 2021 ha avviato una rilevazione con lo scopo di fotografare la situazione delle persone con patologie rare e dei loro caregiver relativamente all'andamento vaccinale. L'indagine, realizzata tramite un questionario on-line, ha raccolto 971 risposte da parte di persone con malattia rare e loro caregiver. Alle dettagliate domande sui vaccini sono state aggiunte anche alcune altre tese a individuare lo sviluppo della teleassistenza / telemedicina, l'accesso a forme di ristoro, il sostenimento di spese per visite di controllo e la continuità dell'assistenza domiciliare.

Il rapporto è consultabile sul sito di Uniamo.

<https://uniamo.org/wp-content/uploads/2021/07/VACCINI-AI-FRAGILI-la-voce-dei-malati-rari.pdf>



Il percorso dello SNE in Italia

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 gli screening neonatale obbligatori. Ogni anno un neonato su 3 mila circa nasce in Italia con una delle oltre 800 malattie metaboliche congenite e la tempestiva diagnosi consente di adottare, fin dai primi giorni di vita, le terapie necessarie in grado di migliorare il decorso della malattia. Anche in ragione dei progressi tecnologici, negli anni, le Regioni/PPAA hanno cominciato ad offrire, in maniera però disomogenea, la realizzazione di ulteriori screening sulla base di specifici provvedimenti normativi su base regionale. In data 23 gennaio 2014 è stato condiviso su questa tematica uno specifico documento a livello del Tavolo Interregionale Malattie Rare (documento di indirizzo dove viene regolamentata la gestione del paziente e delineato il percorso di screening). Il PNMR 2013-2016 ha affrontato l'ambito della prevenzione con particolare attenzione dedicando un intero paragrafo degli obiettivi del Piano alla necessità di promuovere e potenziare gli interventi di prevenzione primaria, nonché agli interventi di prevenzione secondaria per il miglioramento della diagnosi precoce delle malattie rare e alla diagnosi prenatale per riconoscere precocemente i feti affetti da malattie rare e indirizzare tempestivamente alle competenti strutture per il trattamento.

Anche sulla scorta di importanti iniziative di ricerca finanziate dal Centro Nazionale per il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute – come il progetto “Costruzione di percorsi diagnostico-assistenziali per le malattie oggetto di screening neonatale allargato” (2010-2013) coordinato dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma e il progetto “Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse regioni” (2011-2014) coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità – si è addivenuti ad una crescente consapevolezza della necessità di mettere a punto una strategia per lo sviluppo e l'applicazione di un disegno nazionale per lo screening neonatale esteso che risponda a criteri di omogeneità, coerenza, efficacia e trasferibilità nei differenti contesti regionali. Presso l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas) è stato, inoltre, istituito nel mese di settembre 2013 uno specifico Gruppo di lavoro per la “elaborazione di linee guida cliniche per l'individuazione di protocolli applicativi per lo screening neonatale esteso”.

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

Il percorso di attuazione di questa previsione normativa, che a metà 2016 era arrivato fino alla definizione di una proposta con un elenco di patologie su cui effettuare lo screening neonatale esteso, si è presto intrecciato con





l'iter legato all'approvazione del progetto di legge S. 998 *“Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie”* di cui è stata prima firmataria la sen. Paola Taverna. Il progetto di legge, presentato al Senato in data 06/08/2013, era diretto a rendere obbligatoria, con l'inserimento nei livelli essenziali di assistenza, l'effettuazione dello screening neonatale per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie, già previsto dall'art. 1, co. 229, della legge di stabilità per il 2014. Il progetto di legge, dopo un articolato iter parlamentare, è divenuto poi la legge n. 167 del 19 agosto 2016 *“Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie”*.



Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2016-2020



- ▶ OCSE “Luxembourg declaration and resolutions adopted by the OCSE Parliamentary Assembly at the twenty-eighth annual session”, Luxembourg, 4–8 July 2019



Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2016-2020

- ◆ Legge n. 167 del 19 agosto 2016 “Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie”
- ◆ Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016 “Disposizioni per l’avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie”
- ◆ Legge n. 145 del 30 dicembre 2018 “Bilancio di previsione dello Stato per l’anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021”
- ◆ Legge 28 febbraio 2020, n. 8 di conversione del Decreto Legge 30 dicembre 2019, n. 162 “Disposizioni urgenti in materia di proroga di termini legislativi, di organizzazione delle pubbliche amministrazioni, nonché di innovazione tecnologica”

2 Presa in carico

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

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

I. PIANI E STRATEGIE NEL SETTORE DELLE MALATTIE RARE

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

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

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

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

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

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

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

Con l'approvazione del PNMR 2013-2016, l'Italia ha adempiuto, con un ritardo di un anno, al primo punto della Raccomandazione ovvero l'elaborazione di un piano e/o strategia d'azione nazionale per le malattie rare, pur essendo doveroso ricordare che, prima di altri Paesi, l'Italia, ancora nel 2001, si era data con il DM n.279/2001 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 e Province Autonome, con modalità differenti, sulla base proprio dei criteri definiti dal DM n. 279/2001. Il PNMR 2013-2016 ha previsto che l'implementazione e la qualificazione della rete nazionale procedano nell'ambito di una pianificazione condivisa con le Regioni/PPAA, nel rispetto degli indirizzi generali nazionali, tenendo conto di indicazioni oggettive rispetto all'attività e all'esperienza sulle singole

malattie/gruppi di malattie, auspicando, altresì, l'attivazione di equipe multidisciplinari e la promozione di una logica di collaborazione interregionale. Il tutto con l'obiettivo di ridurre le differenze nell'offerta dei servizi e nella loro accessibilità nelle diverse Regioni/PPAA da raggiungersi anche l'auspicato utilizzo di soluzioni tecnologiche e strumenti amministrativi per riconoscere e garantire l'adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza dei centri di riferimento.

La nuova programmazione di settore, avviata con l'istituzione presso il Ministero della Salute del Gruppo di lavoro per l'aggiornamento del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 (Decreto del Direttore Generale della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute del 20.6.2019), risulta, ad oggi, ancora in fase elaborazione.



Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2016-2020



Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2016-2020



2.1 RETE PER LE MALATTIE RARE E CENTRI DI COMPETENZA

Obiettivo informativo

Presenza di un Piano¹ Regionale per le malattie rare o ambito delle malattie rare presente nel Piano Sanitario o Socio-Sanitario Regionale



Sono 15 le Regioni/PPAA che hanno dedicato uno spazio specifico al tema delle malattie rare nell'ambito degli strumenti di programmazione sanitaria o socio-sanitaria (vigenti o in via di approvazione nel 2020), mentre è meno diffusa l'adozione di uno specifico piano regionale anche in ragione del fatto che il recepimento del PNMR 2013-2016 è stato da molti inteso come esso stesso una programmazione regionale di settore.

¹ 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.

Sono complessivamente 16 le Regioni/PPAA che hanno proceduto a recepire con un proprio atto formale il “Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016” di cui all’Accordo in Conferenza Stato-Regioni del 16 ottobre 2014. Tutte le Regioni hanno, invece, nel tempo recepito i contenuti del DM n. 279/2001 dotandosi di un’organizzazione per il settore delle malattie rare, prima, e più recentemente, del DPCM 12 gennaio 2017 sui nuovi LEA, adeguando la rete regionale malattie rare e il RRMR all’aggiornamento dell’elenco delle malattie rare oggetto di esenzione. Alcune Regioni nel tempo hanno proceduto anche ad operare interventi di “manutenzione straordinaria” dell’originaria organizzazione per adeguare la rete regionale malattie rare in funzione dei cambiamenti istituzionali-organizzativi del Sistema Sanitario Regionale (es. Friuli Venezia Giulia con la DGR n. 1968/2016 prima e la DGR n. 1002/2017 poi e Puglia con la DGR n. 158/2015). Altre Regioni, sulla base dei dati di attività derivanti dai RRMR e da altre fonti informative, hanno, invece, provveduto ad una revisione della composizione della rete di assistenza, con allargamento ad altri attori erogatori di assistenza, adeguandosi alla definizione europea di centro di competenza.

Obiettivo informativo

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



<i>Fonte</i>	<i>Periodo di riferimento</i>	<i>Tipologia di informazione</i>
UNIAMO Rilevazione 2021 UNIAMO, progetto “Carosello” ²	2020 2014 -2015	Output

² Per la Regione Calabria.

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



APPROFONDIMENTO

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

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

Obiettivo informativo
Numero di Centri di Competenza/presidi della rete per Regione/PA in valore assoluto e in rapporto alla popolazione (Anni 2017-2020)

Regione/ PA	2017		2018		2019		2020	
	N° Centri di Competenza/presidi della rete	Tasso ogni 1.000.000 abitanti	N° Centri di Competenza/presidi della rete	Tasso ogni 1.000.000 abitanti	N° Centri di Competenza/presidi della rete	Tasso ogni 1.000.000 abitanti	N° Centri di Competenza/presidi della rete	Tasso ogni 1.000.000 abitanti
Abruzzo	6	4,5	6	4,6	6	4,6	6 ³	4,7
Basilicata	4	7,0	4	7,1	4	7,1	4 ⁴	7,3
Calabria	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	4	2,1	4	2,1
Campania	11	1,9	11	1,9	11	1,9	11	1,9
Emilia-Romagna	11	2,5	11	2,5	11	2,5	11	2,5
Friuli-Venezia G.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	6	4,9	6 ⁵	5,0
Lazio	n.d.	n.d.	19	3,2	19	3,2	19	3,3
Liguria	9	5,7	13	8,3	13	8,4	14	9,3
Lombardia	46	4,6	54	5,4	54	5,4	56 ⁶	5,6
Marche	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2	1,3	2	1,3
Molise	4	12,9	4	13,0	3	9,8	4	13,5
PA Bolzano	1	1,9	1	1,9	1	1,9	1	1,9
PA Trento	1	1,9	1	1,9	1	1,8	1 ⁷	1,8
Piemonte e Valle d'Aosta	24	5,3	24	5,3	24	5,4	24	5,5
Puglia	25	6,2	6	1,5	6	1,5	6	1,5
Sardegna	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	20	12,2	15	9,4
Sicilia	9	1,8	10	2,0	9	1,8	9 ⁸	1,9
Toscana	n.d.	n.d.	9	2,1	9	2,4	9	2,5
Umbria	4	4,5	4	4,5	4	4,5	4	4,6
Veneto	14	2,9	14	2,9	14	2,9	12	2,5
ITALIA	178	4,0	191	2,7	221	3,7	218	3,7

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione
UNIAMO Rilevazione 2018- 2019 -2020-2021	2017-2020	Output

³ Le Unità Operative sono complessivamente 37 (31 accreditate con DGR n. 808 del 22/12/2017 e 6 con DGR n. 717 del 25/11/2019).

⁴ Le Unità Operative sono complessivamente 125.

⁵ Le unità Operative sono complessivamente 54.

⁶ Le Unità Operative sono complessivamente 100.

⁷ Le Unità Operative sono complessivamente 11

⁸ Le Unità Operative sono complessivamente 73.

In accordo alle previsioni dell'art. 2 comma 2 DM 279/2001, «i presidi della Rete per le malattie rare sono individuati tra quelli in possesso di documentata esperienza di attività diagnostica o terapeutica specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedono, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico-molecolare». Per le malattie cd. "rarissime" la cui prevalenza è inferiore a 1 caso su 1.000.000 di abitanti, è successivamente intervenuto il Decreto del Ministro della Salute del 15 aprile 2008 che ha definito centri 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 distribuzione dei complessivi 218 centri di competenza/presidi della rete malattie rare nel territorio a fine 2020 è abbastanza diversificata fra le varie Regioni/PPAA: il numero di centri/presidi per milione di abitanti, a fronte di un dato medio nazionale pari a 3,7, varia dal minimo - 1,3 – in Regione Marche, al 9,4 della Regione Sardegna fino al massimo – 13,5 - della Regione Molise. Ad essere diversi sono, però, anche i criteri operativi utilizzati per la definizione dei centri e alle relative modalità di individuazione come ampiamente argomentato nelle precedenti edizioni di **MonitoRare ai quali si rimanda per una più approfondita trattazione dell'argomento. In particolare**, si rileva come ad oggi, la maggioranza delle Regioni/PPAA abbia individuato Centri costituiti dall'aggregazione di più Unità Operative. Va quindi tenuto presente nel computo globale dei presidi accreditati nel nostro Paese che i Centri non coincidono con i presidi accreditati e che le Unità Operative non coincidono con i Centri, costituendone semmai un'articolazione, caratterizzata in alcune realtà dall'appartenenza di una stessa Unità Operativa o Servizio a più Centri (pensiamo ai Servizi di genetica). Ciò premesso, sebbene permangano differenze a livello territoriale, il numero di Centri ad oggi individuati è complessivamente in linea con quello definito in altri Paesi europei, per esempio la Francia, solitamente citati come Paesi che hanno effettuato accreditamenti restrittivi. In 10 Regioni italiane l'accREDITAMENTO è avvenuto per gruppi di patologie, in 8 Regioni è stato effettuato per singola patologia, in due regioni sia per singola patologia che per gruppo, prevalendo però la logica di gruppo. Questo dato è molto importante perché in linea con l'approccio europeo di istituire reti di riferimento per gruppi di patologie e non per singole entità. Anche in ragione di questi elementi **è evidente la necessità, a quasi vent'anni dall'approvazione del DM n. 279/2001 di un processo di revisione delle modalità di definizione dei centri anche attraverso una valutazione dell'attività da essi svolta, non ultimo funzionale anche al processo di implementazione delle Reti Europee di Riferimento** (vd. box di approfondimento). La crescente disponibilità informativa resa possibile sia dai registri regionali delle malattie rare sia dai registri di patologia che da altri flussi informativi in ambito sanitario consente ora di avere un maggiore controllo dell'attività svolta dai centri e, cosa molto importante, in maniera non auto-referenziale. Questa accresciuta disponibilità informativa (sui nuovi casi diagnosticati, sui pazienti seguiti, sui piani assistenziali elaborati) dovrebbe oggi consentire una migliorata definizione dei centri di competenza.

Obiettivo informativo
Appartenenza dei presidi della Rete Regionale Malattie Rare alle ERN

Regione/PA	Numero di presidi della rete malattie rare della Regione/PA membri di una ERN (al 31.12.2020)	% di presidi della rete malattie rare della Regione/PA membri di una ERN (al 31.12.2020) sul totale dei Presidi della rete malattie rare accreditati in Regione/PA (al 31.12.2020)	% di presidi della rete malattie rare della Regione/PA membri di una ERN sul totale di HCP italiani nelle ERN (al 31.12.2020)	Numero di ERN in cui è presente almeno un presidio della Regione/PA (al 31.12.2020)	% di ERN in cui è presente almeno un presidio della Regione/PA (al 31.12.2020)
Abruzzo	0	0,0%	0,0%	0	0,0%
Basilicata	0	0,0%	0,0%	0	0,0%
Calabria	0	0,0%	0,0%	0	0,0%
Campania	4	36,4%	6,5%	10	41,7%
Emilia-Romagna	7	63,6%	11,3%	9	37,5%
Friuli-Venezia G.	4	66,7%	6,5%	4	16,7%
Lazio	6	31,6%	9,7%	19	79,2%
Liguria	3	21,4%	4,8%	10	41,7%
Lombardia	17	30,4%	27,4%	21	87,5%
Marche	0	0,0%	0,0%	0	0,0%
Molise	0	0,0%	0,0%	0	0,0%
PA Bolzano	0	0,0%	0,0%	0	0,0%
PA Trento	0	0,0%	0,0%	0	0,0%
Piemonte e Valle d'Aosta	4	16,7%	6,5%	8	33,3%
Puglia	1	16,7%	1,6%	2	8,3%
Sardegna	0	0,0%	0,0%	0	0,0%
Sicilia	4	44,4%	6,5%	4	16,7%
Toscana	5	55,6%	8,1%	16	66,7%
Umbria	1	25,0%	1,6%	1	4,2%
Veneto	6	50,0%	9,7%	19	79,2%
ITALIA	62	28,4%	100,0%	23	95,8%

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione
UNIAMO Rilevazione 2021 https://ec.europa.eu/health/ern_it	2020	Output

⁹ Dati consultati il 10.6.2021.

Come già approfonditamente esposto nella Sezione A di questo rapporto, le ERNs sono network europei di Health Care Provider - centri di expertise, prestatori di assistenza sanitaria e laboratori - che forniscono un quadro di riferimento per i percorsi sanitari delle persone con malattia rara integrando un elevato livello di competenze in grado di rafforzare la collaborazione e agevolare la condivisione di conoscenze attraverso l'Unione Europea anche nei Paesi dove l'expertise non è presente. I centri costituenti gli ERNs devono dimostrare di avere competenza, esperienza, capacità di gestire l'informazione, i collegamenti in rete con le altre strutture socio-sanitarie che prendono in carico la persona con malattia rara, un'organizzazione adatta per la presa in carico globale della persona e la risposta ad ogni suo problema di salute attraverso lo sviluppo di linee guida sulle migliori pratiche cliniche per la diagnosi e le cure ed infine delle collaborazioni stabili e pre-strutturate con le associazioni delle persone con malattia rara. La situazione delle Regioni a fine 2020 era abbastanza diversificata su questo punto, infatti si passa da Regioni/PPAA come Abruzzo, Basilicata, Calabria, Marche, Molise, PA di Bolzano, PA di Trento e Sardegna in cui nessuno dei presidi della rete è entrato a far parte di una ERN fino ad arrivare ad oltre la metà dei centri in Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia e Toscana. Si riscontrano forti differenze anche rispetto al grado di copertura delle 24 ERN nelle varie Regioni/PPAA: il numero di ERN in cui è presente almeno un presidio della rete varia da un minimo di 1 per l'Umbria e 2 per la Puglia fino ai 19 della Regione Veneto (79,2% degli ERNs) e al valore massimo pari a 21 (87,5% degli ERN) per la Regione Lombardia con un forte gradiente nord-sud nel grado di copertura delle 24 ERN. La diseguità nella distribuzione geografica degli ospedali italiani che partecipano agli ERNs è evidente: il 66,1% (n= 41) degli ospedali che partecipano ad almeno un ERN si trova nelle regioni settentrionali, il 19,4% (n=12) al centro e appena il 14,5% (n=9) nel mezzogiorno.



APPROFONDIMENTO

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

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

A fine 2020 erano 188 - dato sostanzialmente invariato rispetto all'anno precedente - gli *Health Care Providers* italiani membri di un ERN su un totale di 889 HCP (21,1%), collocando l'Italia al primo posto, seguita da Francia, Germania, Inghilterra, Olanda e Belgio. Se consideriamo come base del calcolo gli ospedali di afferenza degli HCP, i membri italiani sono il 19,9% del totale (62 su 312). Gli HCP italiani sono presenti in tutti gli ERNs ad eccezione della Rete di riferimento europea per le sindromi tumorali di predisposizione genetica (ERN Genturis): solo Francia, Olanda e Belgio sono presenti in tutti gli ERNs. La presenza italiana all'interno dei singoli ERNs raggiunge il valore più elevato – pari a 21 – nel caso della Rete di riferimento europea per le malattie ematologiche (ERN Euro BloodNet); rilevante anche il numero di HCP italiani presenti nella Rete di riferimento europea per i tumori degli adulti (tumori solidi) (ERN EURACAN, n=17), nella Rete di riferimento europea per le malattie respiratorie (ERN LUNG, n=15), nella Rete di riferimento europea per le malattie neuromuscolari (ERN EURO-NMD, n=15) e, infine, nella Rete di riferimento europea per patologie metaboliche ereditarie (MetabERN, n=11) e nella Rete di riferimento europea per le malattie renali (ERKNet, n=11). Più contenuta la presenza negli altri ERNs, con un minimo di una sola presenza nella Rete di riferimento europea per le anomalie ereditarie e congenite (ERNICA): il dato mediano sulla presenza degli HCP italiani negli ERNs è pari a 6.

ID	Acronimo ERN	Descrizione ERN	N° HCP Totale ¹⁰	N° HCP Italia ¹¹	N° ePAG Totale ¹²	N° ePAG Italia ¹³
1	ERN BOND	Rete di riferimento europea per le malattie ossee	38	7	5	0
2	ERN EURACAN	Rete di riferimento europea per i tumori degli adulti (tumori solidi)	66	17	19	2
3	ERN ReCONNECT	Rete di riferimento europea per le malattie del tessuto connettivo e muscoloscheletriche	25	8	7	1
4	ERN CRANIO	Rete di riferimento europea per le anomalie cranio-facciali e le patologie otorinolaringoiatriche	22	6	11	0
5	Endo-ERN	Rete di riferimento europea per le malattie endocrine	63	10	17	5
6	ERN EYE	Rete di riferimento europea per le malattie oculari	28	6	6	0
7	ERNICA	Rete di riferimento europea per le anomalie ereditarie e congenite	19	1	9	1
8	ERN PaedCan	Rete di riferimento europea per i tumori pediatrici (emato-oncologia)	54	9	4	0
9	ERN Euro BloodNet	Rete di riferimento europea per le malattie ematologiche	66	21	8	1
10	ERN RARE-LIVER	Rete di riferimento europea per le malattie epatiche	24	3	11 ¹⁴	0 ²⁰

¹⁰ Fonte: pagina ufficiale di ciascuna ERN (Dati consultati il 10.6.2021).

¹¹ Ibidem

¹² Fonte: pagina ufficiale di ciascuna ERN e <https://www.epag-italia.it> (Dati consultati il 10.6.2021).

¹³ Ibidem.

¹⁴ Dato riferito all'anno 2019

ID	Acronimo ERN	Descrizione ERN	N° HCP Totale ¹⁰	N° HCP Italia ¹¹	N° ePAG Totale ¹²	N° ePAG Italia ¹³
11	MetabERN	Rete di riferimento europea per patologie metaboliche ereditarie	69	11	10 ²⁰	6
12	ERN RITA	Rete di riferimento europea per l'immunodeficienza, le malattie autoinfiammatorie e autoimmuni	24	5	16	4
13	ERN ITHACA	Rete di riferimento europea per le malformazioni congenite e le disabilità intellettive rare	39	9	20 ²⁰	2 ²⁰
14	VASCERN	Rete di riferimento europea per le malattie vascolari multisistemiche	26	5	32	5
15	ERN-RND	Rete di riferimento europea per le malattie neurologiche	31	4	8	1
16	ERN EURO-NMD	Rete di riferimento europea per le malattie neuromuscolari	46	15	10	3
17	ERKNet	Rete di riferimento europea per le malattie renali	33	11	18	1
18	ERN Skin	Rete di riferimento europea per le malattie cutanee	56	6	13	1
19	ERN eUROGEN	Rete di riferimento europea per le malattie e i disturbi urogenitali	23	4	10	3
20	ERN LUNG	Rete di riferimento europea per le malattie respiratorie	51	15	29	4
21	ERN GENTURIS	Rete di riferimento europea per le sindromi tumorali di predisposizione genetica	20	0	9	2
22	ERN EpiCARE	Rete di riferimento europea per l'epilessia	24	5	15	5
23	ERN TRANSPLANT-CHILD	Rete di riferimento europea per i trapianti pediatrici	18	4	12 ²⁰	1 ²⁰
24	ERN GUARD HEART	Rete di riferimento europea per le malattie cardiache	24	6	13	1
Totale			889	188	312	49

Assistenza Sanitaria Transfrontaliera

I dati che seguono sono relativi all'applicazione da parte degli Stati Membri della Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativamente all'assistenza sanitaria transfrontaliera e sono tratti dalle annuali pubblicazioni della Commissione Europea per il periodo 2015-2019¹⁵. Il grado di collaborazione all'indagine estesa complessiva a 30 Paesi - i 28 Paesi dell'Unione Europea più Islanda e Norvegia – dopo alcune difficoltà registrate nel primo anno di applicazione è stato generalmente quasi completo negli anni successivi come indicato in figura, pur dovendosi segnalare come diversi Stati Membri abbiano evidenziato delle difficoltà nel riportare tutti i dati richiesti.

¹⁵ Fonti: European Commission, "Member State data on cross-border healthcare following Directive 2011/24/EU" Year 2015; European Commission, "Member State data on cross-border patient healthcare following Directive 2011/24/EU" Year 2016; European Commission, "Member State data on cross-border patient healthcare following Directive 2011/24/EU" Year 2017; European Commission, "Member State data on cross-border patient healthcare following Directive 2011/24/EU" Year 2018; European Commission, "Member State data on cross-border patient healthcare following Directive 2011/24/EU" Year 2019.

Anno	Paesi Rispondenti	Mancate risposte
2015	23/30	Austria, Finlandia, Francia, Islanda, Lettonia, Lituania e Portogallo
2016	30/30	-
2017	28/30	Cipro e Islanda
2018	29/30	Islanda
2019	30/30	-

Pur non essendo disponibili dati specifici per le malattie rare, le indicazioni fornite attraverso la rilevazione annuale sono sicuramente interessanti per farsi una prima idea dello stato dell'arte dell'assistenza sanitaria transfrontaliera che ha riguardato nell'ultimo anno disponibile – 2019 - oltre 250.000 persone a livello europeo, di cui poco più di 200 in Italia. A livello italiano, il numero di richieste di informazioni per l'assistenza transfrontaliera ricevute dal National Contact Point (NCP) istituito presso il Ministero della Salute si aggira intorno alle 515 unità all'anno con un rilevante incremento nell'ultimo biennio (media di 662 contatti annui) rispetto al triennio 2015-2017 (media di 416 contatti annui).

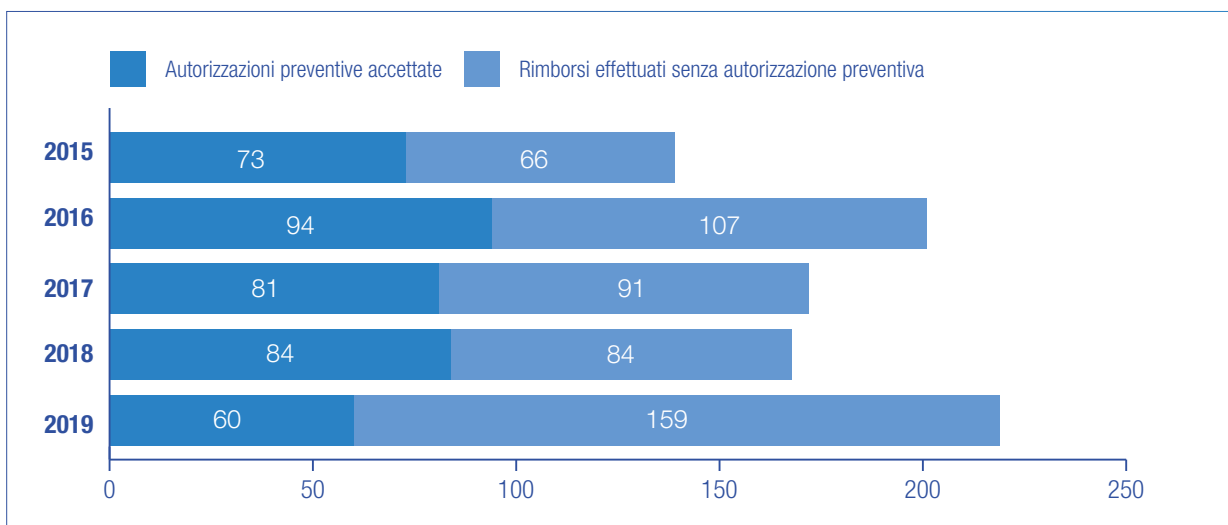
Numero di richieste di informazioni (totali)		
Anno	Italia	Totali
2015	428	59.351
2016	446	69.723
2017	375	71.396
2018	669	95.565
2019	655	115.459 ¹⁶

L'Italia si caratterizza per un livello decisamente più elevato di mobilità *attiva* (pazienti in entrata, circa 7.470 all'anno nel quinquennio considerato, ma con una media di quasi 9.500 nell'ultimo biennio rispetto al poco più di 6.100 del triennio 2015-2017) rispetto alla mobilità *passiva* (pazienti in uscita, circa 180 all'anno) per la quale si registra una leggera prevalenza delle richieste di rimborso per mobilità sanitaria non richiedenti l'autorizzazione preventiva (72,6% nel 2019) rispetto a quelle che invece richiedono un'autorizzazione preventiva¹⁷. Considerando i dati del quinquennio 2015-2019 si può osservare come mediamente sia stata autorizzata 1 richiesta su 2 per l'assistenza sanitaria transfrontaliera richiedente l'autorizzazione preventiva¹⁸ mentre la percentuale di approvazione sale a più di 3 su 4 per le richieste di rimborso (entrambe le percentuali sono leggermente inferiori rispetto alla media europea). Se si eccettua l'anno 2016, l'ammontare complessivo dei rimborsi effettuati oscilla fra i 220.000 € e i 250.000 €.

¹⁶ Più della metà degli Stati Membri riporta meno di 1.000 richieste all'anno mentre Estonia, Lituania, Polonia e Svezia (a cui si deve in gran parte l'aumento rilevato dal 2018 al 2019 non avendo in precedenza mai fornito il dato per questo aspetto) dichiarano di ricevere oltre 10.000 richieste di informazioni all'anno. La forte differenza è sicuramente legata alle diverse modalità di conteggio adottate in quanto alcuni NCP non sono in grado di distinguere fra le richieste di informazioni relative a possibili cure rimborsate attraverso la Direttiva 2011/24 da quelle riconducibili ad altre possibilità di cura in altri Paesi Membri (di cui al Regolamento 2004/883 e alle sue regole di implementazione di cui al Regolamento 2009/883).

¹⁷ Il sistema di richiesta di autorizzazione preventiva è stato previsto da 20 Stati Membri e dall'Islanda.

¹⁸ Nei 30 Paesi considerati il motivo principale del rifiuto della richiesta di autorizzazione preventiva è da ricondursi alla disponibilità dell'intervento medico nel Paese di residenza entro un ragionevole lasso di tempo.



Fonte: elaborazione Sinodè su dati rapporti annuali Commissione Europea, "Member State data on cross-border healthcare following Directive 2011/24/EU" (Anni 2015-2019)

Anno	Numero di pazienti in entrata – ITALIA (valore assoluto e % su totale)	Numero di pazienti in uscita – ITALIA (valore assoluto e % su totale)	Numero di pazienti - Totale EU
2015	1.011 (1,6%)	139 (0,2%)	62.266
2016	9.335 (4,4%)	201 (0,1%)	213.096
2017	8.002 (3,9%)	172 (0,1%)	204.832
2018	9.829 (4,1%)	168 (0,1%)	240.334
2019	9.167 (3,7%)	219 (0,1%)	250.868

Fonte: elaborazione Sinodè su dati rapporti annuali Commissione Europea, "Member State data on cross-border healthcare following Directive 2011/24/EU" (Anni 2015-2019)

Anno	Mobilità sanitaria richiedente l'autorizzazione preventiva per l'assistenza transfrontaliera			Mobilità sanitaria non richiedente l'autorizzazione preventiva per l'assistenza transfrontaliera			
	ITALIA	N° di richieste	% di richieste autorizzate	Ammontare complessivo del rimborso	N° di richieste	% di rimborsi autorizzati	Ammontare complessivo del rimborso
2015		194	37,6%	196.320,6 €	127	51,9%	21.633,7 €
2016		208	45,2%	383.369,6 €	138	77,5%	83.641,0 €
2017		142	57,0%	n.d.	108	84,3%	n.d.
2018		139	60,4%	226.621,1 €	100	84,0%	25.619,0 €
2019		120	50,0%	212.398,0 €	190	83,7%	26.770,2 €

Fonte: elaborazione Sinodè su dati rapporti annuali Commissione Europea, "Member State data on cross-border healthcare following Directive 2011/24/EU" (Anni 2015-2019)

2.2 PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

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

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

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

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

V. RIUNIRE A LIVELLO EUROPEO LE COMPETENZE SULLE MALATTIE RARE

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

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

- ▶ **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. Scopo dei PDTA è di favorire l'integrazione fra gli operatori, ridurre la variabilità clinica, contribuire a diffondere la medicina basata sulle evidenze, utilizzare in modo congruo le risorse e permettere di valutare le prestazioni erogate mediante indicatori¹⁹
- ▶ **Piani Terapeutici Assistenziali Individuali Integrati:** strumento attraverso il quale si definiscono gli obiettivi e i contenuti della presa in carico della persona con malattia rara da parte della rete dei servizi.

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

¹⁹ Questa definizione è stata condivisa durante i lavori del progetto europeo Europlan da tutti gli stakeholders e inglobata nel Piano Nazionale Malattie Rare).

 **Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2016-2020**

<i>Obiettivo informativo</i>						
Numero di PDTA approvati sulle malattie rare per Regione (2016-2020)						
Regione	N° di PDTA per le malattie rare approvati al 31.12.2016	N° di PDTA per le malattie rare approvati al 31.12.2017	N° di PDTA per le malattie rare approvati al 31.12.2018	N° di PDTA per le malattie rare approvati al 31.12.2019	n° di PDTA per le malattie rare approvati al 31.12.2020	N° di PDTA per le malattie rare approvati nel 2020
Abruzzo	0	0	0	0	0	0
Basilicata	4	4	4	n.d.	4	0
Calabria	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Campania	n.d.	0	0	0	5	5
Emilia-Romagna	8	8	7	8	9	1
Friuli-Venezia G.	4	1	1	1	3	2
Lazio	50	57	55	56	61	6
Liguria	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2	1
Lombardia	111	113	113	114	114 ²⁰	6
Marche	1	1 ²¹	3	n.d.	n.d.	n.d.
Molise	0	0	0	0	0	0
PA Bolzano	14	14	14	15	15	0
PA Trento	5	1	1	1	1	0
Piemonte e Valle d'Aosta	5	5	5	14	19	5
Puglia	0	0	1	1	1	0
Sardegna	0	1	2	n.d.	1	0
Sicilia	5	5	3	3	4	1
Toscana	17	17	17	19	39	20
Umbria	1	0	0	0	0	0
Veneto	14	14	14	15	15	0
Fonte	Periodo di riferimento		Tipologia di informazione			
UNIAMO Rilevazione 2017-2021	2016-2020		Output			

²⁰ Di cui 1 PDTA per malattia non esente "Ipertensione polmonare cronica trombo-embolica". Nel 2020 inoltre 6 PDTA hanno subito aggiornamenti e revisioni rispetto alla prima versione.

²¹ Dato al 2016.

A parte la Sclerosi Laterale Amiotrofica, beneficiaria di una linea di finanziamento dedicata derivante dall'Accordo n. 56 Conferenza Unificata del 25 maggio 2011 concernente "presa in carico globale delle persone con malattie neuromuscolari e malattie analoghe dal punto di vista assistenziale" che prevedeva espressamente la definizione di Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali, la realizzazione dei PDTA non è ancora una pratica omogeneamente diffusa nel territorio, seppure si possa facilmente osservare una lenta ma continua crescita del numero di PDTA definiti complessivamente: dai 186 del 2015 ai circa 260 del 2020, un dato in ulteriore crescita rispetto a quello dell'anno precedente nonostante il periodo di emergenza epidemiologica. Complessivamente, il numero di PDTA approvati nell'anno 2020 sono 47, di cui 20 in Toscana, 6 in Lazio e Lombardia e 5 in Campania e in Piemonte/Valle d'Aosta. L'approvazione formale di un PDTA è, però, solo l'ultima tappa di un complesso percorso di confronto fra tutti gli stakeholder interessati (non ultimi i rappresentanti delle associazioni dei pazienti): per questo è importante segnalare anche come in Lombardia nel corso del 2020, oltre ai 6 nuovi PDTA elaborati siano state apportate aggiornamenti e revisioni sostanziali ad altri 6 rispetto alla precedente versione. Analogamente è utile ricordare che Basilicata si sta attendendo il provvedimento regionale relativo all'approvazione del PDTA per le Distrofie Muscolari di Duchenne e Becker, mentre il Centro di Coordinamento della Regione Abruzzo, invece, sta lavorando al PDTA del "Percorso del malato raro in Abruzzo".

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. Data la natura delle malattie rare, i relativi PDTA dovrebbero, inoltre, prevedere, oltre al percorso sanitario, anche quello sociale (oggi largamente assente), contenente tutti gli adempimenti/tutele ai quali il paziente può accedere (ottenimento dell'esenzione, riconoscimento di invalidità, assegni di cura etc.) nonché i servizi socio-sanitari e sociali di riferimento.



Obiettivo informativo

Esistenza di provvedimenti per la prescrizione, impiego ed erogazione di farmaci e/o integratori extra-LEA alle persone con malattia rara per Regione²²



Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione
UNIAMO Rilevazione 2021	2020	Output

²² Si intende riferirsi ad atti da parte della Regione/Provincia Autonoma per la fornitura di farmaci e/o integratori extra-LEA per alcune specifiche malattie o forme di malattia rara: sono esclusi i provvedimenti a carattere individuale

Obiettivo informativo

Esistenza di provvedimenti per rendere disponibili ausili e protesi extra-LEA alle persone con malattia rara per Regione



Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione
UNIAMO Rilevazione 2021	2020	Output

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 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 ulteriori elementi di diversità nell'accessibilità delle prestazioni per le persone con malattia rara con riferimento: a) alle patologie per le quali le prestazioni extra-LEA sono rese disponibili; b) alla tipolo-

gia di farmaci disponibili: in alcune Regioni sono tutti i farmaci in fascia C, mentre in altre sono solo alcuni farmaci; c) all'eventuale processo di verifica dei requisiti da ottemperare per beneficiare delle prestazioni in questione: mentre in alcuni casi l'accesso è riservato a tutte le persone con una determinata malattia rara, in altri la prestazione extra-LEA è condizionata al possesso di alcune specifiche caratteristiche (ovvero su base di ulteriori criteri).

Obiettivo informativo

Esistenza di provvedimenti per la prescrizione, impiego ed erogazione off-label²³ di farmaci per le malattie rare per Regione



Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione
UNIAMO Rilevazione 2021	2020	Output

²³ 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.

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 rare, fermo restando che, generalmente, tale assunzione deve essere prescritta da parte di specialisti di riferimento per la patologia ed essere compresa nel piano terapeutico. In particolare, si notano differenze regionali rispetto: a) alle patologie per le quali è possibile prescrivere l'assunzione off-label di farmaci; b) alle modalità di autorizzazione. In alcuni casi l'accesso alla prestazione extra-LEA non è soggetto ad ulteriori verifiche, in altri casi è stato definito un percorso autorizzativo, attraverso la cui valutazione è necessario passare, per poter accedere alla prestazione in questione. Da segnalare che gruppi di lavoro interregionali coinvolgenti i clinici dei Centri, i Servizi Farmaceutici regionali e i Coordinamenti regionali hanno portato alla definizione di protocolli per interi gruppi di malattie rare comuni a più Regioni e Province Autonome, in particolare tra Regione Veneto, Emilia-Romagna, PA di Trento e Bolzano, supportati da Delibere di Giunta di uguale contenuto, al fine di arrivare ad una progressiva omogeneizzazione basata sulle evidenze, anche per quanto riguarda l'accesso ai benefici extra-LEA, in ambito interregionale.



2.3 SERVIZI SOCIO-SANITARI, SOCIALI, SCOLASTICI E DEL LAVORO

Nell'ambito dell'EUCERD Joint Action uno dei work-package è stato espressamente dedicato all'approfondimento del tema dei servizi sociali specializzati per le malattie rare. I risultati di questa azione sono stati presentati nel 2015 al gruppo di esperti sulle malattie rare della Commissione Europea (CEGRD) che ad aprile 2016 ha adottato le "Raccomandazioni per sostenere l'integrazione delle malattie rare nelle politiche e nei servizi sociali". Queste raccomandazioni hanno lo scopo di guidare gli Stati membri dell'UE e la Commissione Europea stessa sull'organizzazione delle cure per le persone che vivono con una malattia rara, all'interno dei sistemi sanitari e 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 e l'inserimento nei piani nazionali per le malattie rare di misure relative alle politiche sociali.

Su questo argomento va ricordato che il 19 maggio 2017 a Parigi sono stati presentati i risultati della prima indagine a livello europeo sull'impatto sociale delle malattie rare che ha rivelato come le malattie rare producano un grave effetto sulla vita quotidiana per oltre l'80% delle persone con malattia rara e le loro famiglie²⁴. Oltre 3.000 persone con malattie rare in tutta Europa hanno risposto all'indagine "Gestire la cura e la quotidianità: l'impegno della Comunità delle malattie rare per un giusto equilibrio", condotto tramite Rare Barometer Voices (<https://www.eurordis.org/voices>) nell'ambito del progetto INNOVCare, finanziato dall'UE, incentrato sulla promozione dell'assistenza centrata sulla persona con malattia rara. I risultati dell'indagine mostrano che il carico di tempo assorbito dalla gestione quotidiana dell'assistenza e dal coordinamento dell'assistenza alla persona con malattia rara sia notevole. Il 42% dei rispondenti spende più di 2 ore al giorno per la cura della malattia. Il 62% dei caregiver ha dichiarato di spendere più di 2 ore al giorno per attività correlate alla malattia mentre quasi un terzo spende più di 6 ore al giorno per la cura di un paziente (in confronto i dati OCSE mostrano che il 50% dei caregiver - per i pazienti con qualsiasi tipo di malattia o condizioni di dipendenza - fornisce meno di 1,4 ore di assistenza al giorno). Almeno il 64% dei caregiver sono donne. Il 38% degli intervistati dichiara di essere stato assente dal lavoro a causa di problemi di salute per oltre 30 giorni negli ultimi 12 mesi. Il 41% dei pazienti e caregiver hanno dichiarato di aver avuto bisogno di congedi speciali al lavoro, ma di non essere riusciti ad ottenerli.

Più recentemente, nell'ambito del progetto "integRARE – Interventi e servizi per l'inclusione delle persone con malattie rare" (vd. box di approfondimento nel par. B.6 Formazione), UNIAMO ha promosso una nuova indagine sui bisogni assistenziali e i costi sociali a cui devono far fronte le famiglie per l'assistenza alle persone con malattia rara, i cui principali risultati sono stati presentati in occasione della Giornata delle Malattie Rare 2021. All'indagine, lanciata in occasione della Giornata internazionale delle persone con disabilità – 3 dicembre 2020 – e proseguita fino a fine gennaio 2021, hanno collaborato a livello nazionale 615 persone (in circa la metà dei casi a rispondere è stata direttamente la persona con malattia rara). Per poter generalizzare le risposte all'universo delle persone con malattia rara, le risposte ottenute sono state preliminarmente ponderate utilizzando, come termine di riferimento per l'attribuzione dei pesi, la distribuzione per gruppo di afferenza delle malattie rare risultante dagli ultimi dati disponibili dai registri regionali delle malattie rare²⁵. Alcuni dati descrittivi preliminari sulla popolazione dei rispondenti: il 31,5% delle persone con malattia rara a cui si riferiscono i risultati dell'indagine ha meno di 18 anni, il 62% è donna e il 45,4% ha gravi limitazioni nelle attività quotidiane abitualmente svolte²⁶ mentre una percentuale sostanzialmente analoga - il 44,8% - ha comunque delle limitazioni anche se non gravi; praticamente quasi 3 persone su 4 (72,5%) sono in rapporto con un'associazione di persone con malattie rare. Sei persone con malattia rara su 10 di quelle coinvolte nell'indagine hanno ricevuto la diagnosi definitiva in età pediatrica: il 18,9% ha ricevuto la diagnosi definitiva alla nascita e un altro 16,8% ha conosciuto la diagnosi definitiva nel primo anno di vita; il tempo mediano di diagnosi dall'insorgenza dei primi sintomi è stato di circa 2 anni. Nel 66,7% dei casi la diagnosi definitiva è stata formulata nella regione di residenza. Il 74,5% delle persone con malattia rara dichiara di

²⁴ *Juggling care and daily life. The balancing act of the rare disease community. A Rare Barometer survey. 2017.*

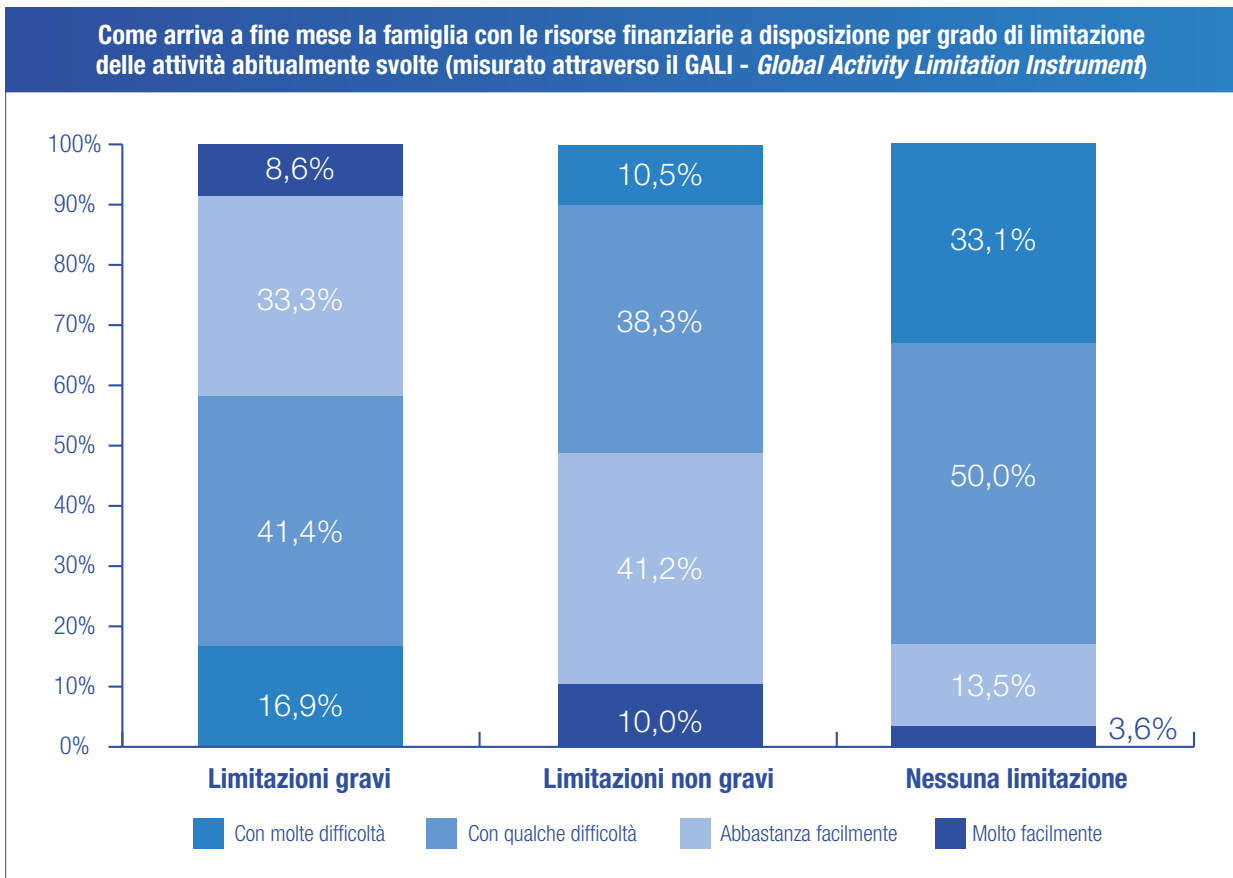
²⁵ Fonte: UNIAMO, "MonitoRare 2020 – Il VI Rapporto sulla condizione della persona con malattia rara in Italia" (dati al 31.12.2019).

²⁶ Condizione rilevata attraverso la scala GALI – Global Activity Limitation Instrument.

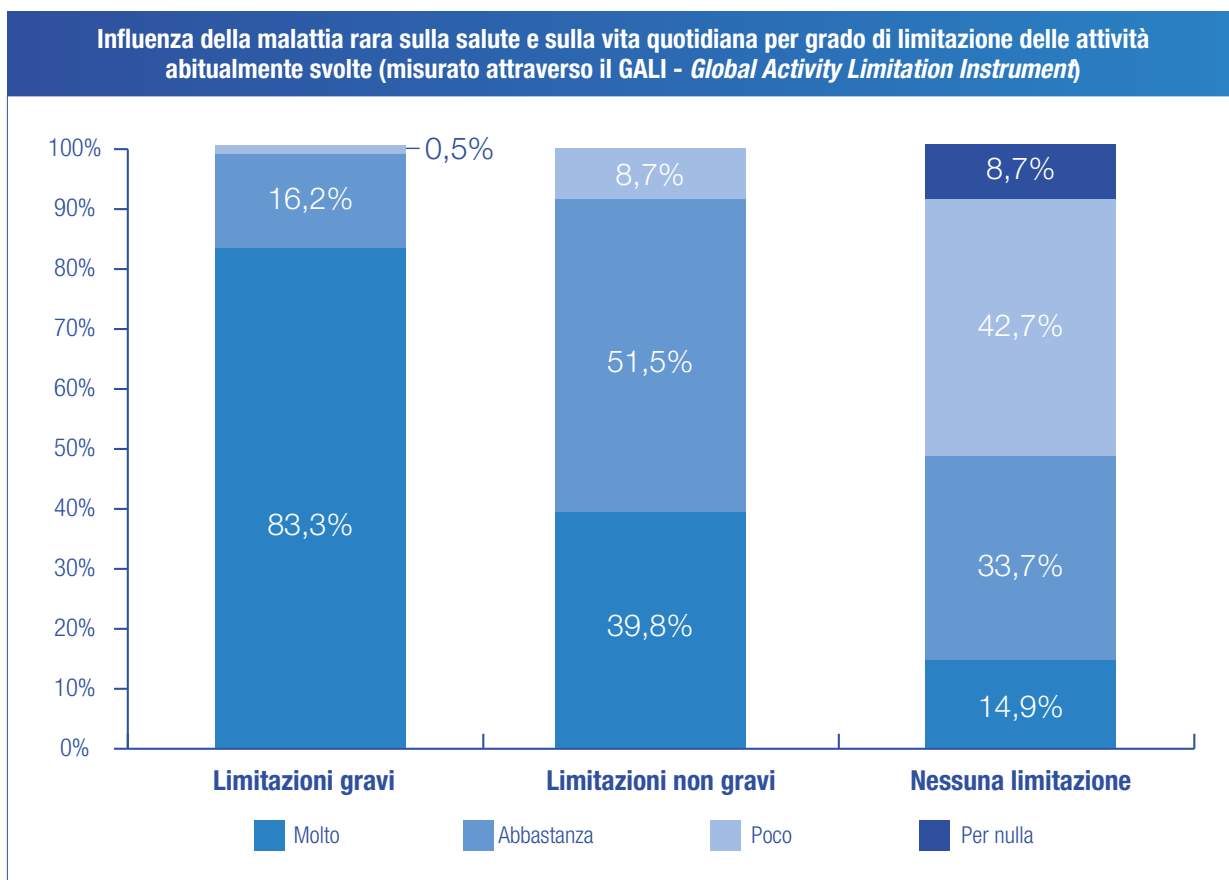
avere un centro di riferimento per la sua patologia che, nel 60,9% dei casi si trova nella regione di residenza (nel 21,8% dei casi nella città di residenza), nel 15,8% in una regione confinante a quella di residenza e nel 20,3% in una regione non confinante; nel 3% dei casi il centro di riferimento si trova all'estero. Un terzo delle persone con malattia rara con un centro di riferimento per la propria patologia, vi si reca per i controlli una volta l'anno (37,4%); nel 12,5% dei casi si reca presso il centro mensilmente o più di una volta al mese e nel 37,9% trimestralmente o semestralmente. Nell'ultimo anno, il 30,9% delle persone con malattia rara ha dovuto pernottare fuori casa per recarsi al centro di riferimento. Nel caso degli accompagnatori, il 62% si è dovuto assentare da lavoro ogni volta che doveva accompagnare al centro la persona con malattia rara. Oltre alla specificità del rapporto con il presidio di riferimento, l'indagine ha reso evidente come le persone con malattia rara ricorrano in misura molto maggiore ai servizi sanitari di utilizzo comune rispetto alla popolazione generale: confrontando, infatti, i dati dell'indagine con quelli dell'Indagine multiscope sulle famiglie dell'Istat²⁷ si può osservare che gli accessi al Pronto Soccorso negli ultimi 3 mesi abbiano riguardato un numero di persone con malattia rara molto più alto rispetto a quello della popolazione generale (12,3% PcMR vs. 7,9% popolazione generale). Nel caso di ricoveri in ospedale/istituti di cura (esclusi gli eventuali ricoveri per i controlli presso il presidio di riferimento di cui sopra) il dato delle persone con malattia rara è quasi 5 volte superiore rispetto alla media della popolazione generale (13,4% PcMR vs. 2,9% popolazione generale) e per quanto riguarda gli accessi alla Guardia Medica il dato è più che doppio (9,2% PcMR vs. 3,9% popolazione generale). Nonostante si tratti di prestazioni generalmente gratuite per l'utenza, che non comportano quindi un aggravio di costi per la famiglia, si tratta comunque di dati molto significativi in quanto danno una chiara evidenza del tempo che assorbe la famiglia nei compiti di cura e assistenza della persona con patologia rara e che vengono sottratti ad altre attività (*in primis* quelle lavorative, ma non solo), senza dimenticare l'aggravio di stress e affaticamento generalmente correlato a questi eventi. L'assistenza sanitaria e socio-sanitaria a livello territoriale rappresenta uno degli aspetti più critici riscontrati nell'indagine. Mentre, infatti, la soddisfazione per l'assistenza ricevuta dai presidi di riferimento, espressa su di una scala di valutazione 1-5 (dove 1=per nulla soddisfatto, 5=molto soddisfatto) è pari a 3,9, la soddisfazione relativa all'assistenza sanitaria e socio-sanitaria ricevuta negli ultimi 12 mesi è pari a 3, un dato leggermente inferiore anche alla soddisfazione per l'assistenza ricevuta da medici di medicina generale e pediatri di libera scelta (media=3,2) e superiore, invece, al grado di soddisfazione per l'assistenza fruita dal distretto socio-sanitario (2,5) e dai servizi sociali dei Comuni (2,0). In linea con il dato di soddisfazione media per il centro di riferimento, invece, il livello di gradimento rispetto alle attività delle associazioni di patologia che è pari a 3,8, a conferma dell'importanza che le associazioni rivestono sia in termini di orientamento rispetto alla rete dei servizi che di sostegno alle famiglie. Entrando nel particolare dei servizi usufruiti, la grande maggioranza dei rispondenti all'indagine (82,6%) ha fruito di esami e visite specialistiche per i quali, nel 47,7% dei casi ha dovuto sostenere i costi del servizio (e nel 64,3% ha avuto difficoltà a sostenere i costi del servizio). Il 74,7% delle persone con malattia rara rispondenti hanno utilizzato farmaci e/o medicinali, i cui costi nel 62,7% dei casi sono stati a carico delle famiglie (che nella metà dei casi ha avuto difficoltà a sostenerli). Seguono gli integratori alimentari e gli alimenti particolari, utilizzati dal 51,9% delle persone con malattia rara rispondenti al questionario, che hanno sostenuto autonomamente i costi della relativa spesa nel 86,5% dei casi. Complessivamente, l'80% delle famiglie di persone con malattia rara ha dovuto sostenere i costi di almeno un servizio negli ultimi 12 mesi. Il 17,4% delle famiglie ha coperto il costo di alcuni servizi fruiti attraverso un'assicurazione sanitaria e il 15,3% delle famiglie rispondenti ha avuto bisogno dell'aiuto di parenti e/o amici per sostenere i costi dell'assistenza della persona con malattia rara. In ragione di queste esigenze assistenziali e grazie al confronto con i dati Istat²⁸ è possibile evidenziare come le famiglie delle persone con malattia rara (specie quelle con gravi limitazioni) abbiano una maggiore difficoltà ad arrivare a fine mese rispetto alla popolazione generale: il 12,6% dichiara infatti di arrivare a fine mese con molte difficoltà contro il 7,9% della popolazione generale. Se consideriamo anche la voce "con qualche difficoltà" vediamo che anche in questo caso la differenza fra la percentuale dei rispondenti all'indagine (38,8%) e quella della popolazione generale (14,6%) è ancora più rilevante. La presenza di una malattia rara in famiglia si conferma quindi come un fattore che incide chiaramente sulla situazione economica delle famiglie.

²⁷ Istat 2019. Indagine Multiscope sulle famiglie: aspetti della vita quotidiana.

²⁸ Istat, Indagine Multiscope sulle famiglie: aspetti della vita quotidiana, 2019.



Ma l'impatto della malattia rara sulla situazione familiare non è esclusivamente di natura economica. La quasi totalità (99,8%) delle persone con malattia rara che ha partecipato all'indagine vive in famiglia e, nel 10,2% dei casi la persona con malattia rara non è l'unica ad avere una patologia rara all'interno del nucleo familiare, dato in linea con quello emerso dall'indagine europea Rare Barometer (12,3%) di cui si è detto sopra. A livello familiare, chi si occupa principalmente dell'organizzazione e del coordinamento dell'assistenza alla persona con malattia rara è la madre nel 39,4% dei casi, il padre (9,1%) e nel 40% dei casi la persona con malattia rara stessa. Il tempo speso dai familiari per l'organizzazione e il coordinamento dell'assistenza alla persona con malattia rara è, nella maggior parte dei casi, considerato rilevante e difficile da gestire (64,9%), in particolar modo per i familiari che si occupano di persone la cui malattia rara porta a delle limitazioni gravi nelle attività quotidiane. Il tempo impiegato dai familiari per le attività quotidiane di supporto alla persona con malattia rara è nel 32,2% dei casi superiori alle 6 ore, nel 12,7% dei casi varia dalle 4 alle 6 ore, nel 15,2% dei casi fra le 2 e le 4 ore mentre è inferiore alle due ore al giorno nel rimanente 39,9% dei casi. L'impatto della malattia rara ha avuto delle evidenti ripercussioni sulle scelte di vita della persona con malattia rara e dei suoi familiari: ha, infatti, limitato le scelte professionali per il 69% delle persone con malattia rara e per il 73% dei familiari, ha costretto a ridurre o interrompere l'attività lavorativa per il 57% delle persone con malattia rara e per il 72% dei familiari e ha causato una diminuzione dei guadagni per il 54% delle persone con malattia rara e per il 66% dei familiari. Anche questi dati risentono del grado di limitazione nelle attività quotidiane causate dalla malattia rara: al crescere delle limitazioni crescono anche le percentuali di persone con malattia rara e familiari che dichiarano che la malattia rara ha condizionato le relative scelte di vita.



Da un punto di vista familiare, emerge chiaramente quanto la malattia rara abbia un impatto importante sulla socialità e sul benessere familiare: in un caso su due l'insorgenza della malattia rara ha causato o amplificato tensioni all'interno del nucleo familiare, ha comportato l'isolamento sociale della famiglia e il sentirsi trascurati da parte di alcuni membri della famiglia. La situazione appare più critica per i casi di maggiore gravità per i quali il livello di soddisfazione della vita è molto più basso di quello della popolazione generale (4,6 verso 7 su una scala 1-10 in cui 1= per nulla soddisfatto e 10= molto soddisfatto). Anche i risultati di questa recente ricerca sembrano quindi confermare come la presenza di una malattia rara, specie nelle sue manifestazioni più gravi, possa essere considerata un elemento di forte rischio di affaticamento e di impoverimento del nucleo familiare; non solo perché le necessità assistenziali rappresentano un impegno gravoso - che può determinare anche processi di isolamento sociale della famiglia a cui tale onere è principalmente demandato - e comportano una oggettiva riduzione delle potenzialità lavorative, e quindi di produzione del reddito (della persona con malattia rara e della sua famiglia) ma anche per i notevoli costi aggiuntivi che la famiglia si trova a dover affrontare.

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 per le persone con malattia rara sia relativo all'assistenza territoriale, confermando, a qualche anno di distanza, le difficoltà esistenti sul versante dell'assistenza sociale e socio-sanitaria che erano già state evidenziate negli anni precedenti²⁹. Nel nostro Paese, in ragione dei bisogni assistenziali che esprimono, le persone con malattia rara vengono generalmente indirizzate al più generale sistema dei servizi per le persone con disabilità, in maniera analoga a quanto avviene nella generalità dei Paesi Europei. Sul grado di fruizione di queste opportunità da parte delle persone con malattia rara non ci sono, però, dati

²⁹ UNIAMO F.I.M.R. Onlus, "MonitoRare. Primo rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia", 2015 e 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.

disponibili dai flussi informativi esistenti – come evidenziato anche negli approfondimenti dedicati in questo rapporto al mondo della scuola e del lavoro - e questo limita la possibilità di fare considerazioni più approfondite ma non riduce la centralità del tema.

L'integrazione fra le cure sanitarie e le cure sociali è stata il focus sul quale è stata incentrata la Giornata delle Malattie Rare del 28 febbraio 2019 e a maggio 2019 è stato lanciato il documento di posizione di EURORDIS e dei suoi membri sulla presa in carico olistica della persona con malattia rara (EURORDIS, Documento programmatico "Accesso all'assistenza centrata sulla globalità della persona per non lasciare indietro nessuno"). Sulla scia di queste iniziative e considerata la trasversalità dei bisogni assistenziali che accomunano le persone con malattia rara, nella seconda metà del 2019 UNIAMO ha avviato un tavolo di confronto, assieme ad altre associazioni di rappresentanza delle persone con malattie rare, con l'obiettivo di focalizzare i bisogni assistenziali delle persone con malattie rare e gravi disabilità e di individuare possibili proposte di intervento (vd. box di approfondimento). La necessità di questo impegno di natura "trasversale" è divenuto ancora più centrale nel periodo di emergenza epidemiologica: al riguardo, le alleanze strette nel corso del 2020 con altri Enti del Terzo Settore come FAVO (Federazione delle Associazioni di volontariato oncologico), AIL (Associazione Italiana Leucemie e linfoblastomi), FISH (Federazione Italiana Superamento Handicap) e ANFASS (Associazione Nazionale Famiglie di Persone con Disabilità Intellettiva e/o Relazionale) hanno permesso di rappresentare in maniera più completa in sede istituzionale le esigenze delle persone con malattia rara e di ottenere anche il riconoscimento di importanti risultati, frutto di questo prezioso lavoro di squadra. A solo titolo esemplificativo si ricorda il decreto legge n. 18/2020 (cd. "Cura Italia") che ha introdotto - per il periodo dal 5 marzo 2020 al 31 agosto 2020 - una serie di misure (in particolare congedi speciali) volte a fronteggiare la sospensione dei servizi educativi per l'infanzia e delle attività didattiche nelle scuole di ogni ordine e grado conseguente all'emergenza epidemiologica. Le suddette misure sono poi state prorogate ed integrate dal decreto legge n. 34/2020 (cd. "Decreto rilancio"). In particolare, accanto alle misure di interesse della platea generale dei lavoratori, sono stati previsti ulteriori complessivi ventiquattro giorni, fruibili nei mesi da marzo a giugno 2020, di permesso retribuito per l'assistenza di familiari disabili, che si aggiungono ai tre giorni di permesso mensile riconosciuti dalla legge n. 104/1992. L'articolo 2 del decreto legge n. 30/2021 ha poi reintrodotto dal 13 marzo fino al 30 giugno 2021 la possibilità per i lavoratori dipendenti di ricorrere al lavoro agile o, in alternativa, ad un congedo straordinario retribuito, per il periodo corrispondente ad alcune fattispecie relative al figlio convivente minore, rispettivamente, di 16 o di 14 anni (o ad un congedo non retribuito per figli tra i 14 e i 16 anni): fino alla medesima data del 30 giugno 2021, il diritto al lavoro agile è stato riconosciuto cumulativamente ad entrambi i genitori e a prescindere dall'età in caso di figli disabili, con DSA o BES in DAD, quarantena o affetti da Covid o in caso di chiusura dei centri assistenziali diurni.

La necessità di mantenere alta l'attenzione sull'integrazione fra sociale e sanitario è legata anche al fatto che i traguardi raggiunti dal punto di vista normativo, come ad esempio, nel caso italiano l'approvazione del Decreto Legislativo n. 151 del 14 settembre 2015 - che ha di fatto riformato la Legge n. 68/1999 attraverso l'aggiornamento di norme ormai datate e l'adeguamento dei servizi di mediazione e di supporto all'inclusione lavorativa (alla quale in questa edizione del rapporto è stato dedicato uno specifico approfondimento) - oppure l'approvazione della Legge 22 giugno 2016 n. 112 "Disposizioni in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare" - che ha disposto la creazione di un fondo integrativo³⁰ 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 - non sempre sono stati tempestivamente seguiti dall'approvazione di tutti i relativi provvedimenti attuativi o sono stati implementati con velocità differenziate sul territorio nazionale³¹. Analogamente dicasi per quanto riguarda il complesso processo di riforma del Terzo Settore, di cui l'associazionismo

³⁰ Fondo per l'assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare (vd. Sezione A par. 1 per maggiori informazioni sulla dotazione del Fondo).

³¹ La seconda Relazione al Parlamento sullo stato di applicazione della legge n. 112/2016 è stata diffusa solo ad inizio 2020 e, in premessa, specifica che lo stato di attuazione non è ancora tale da permettere una compiuta rappresentazione degli interventi programmati in quanto per 6 Regioni su 19 le informazioni raccolte sono ancora parziali, in particolare rispetto a beneficiari e strutture finanziate.

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" che è oggi ancora di là dall'essere pienamente completato. Al 10 ottobre 2020 il 50% dei provvedimenti attuativi doveva essere ancora approvato (era l'80% nel 2018 e il 75% nel 2019), un dato che, al momento, rappresenta ancora un forte limite alla portata innovativa della riforma avviata nel 2016. Fra i provvedimenti più recenti è da ricordare l'intervenuta approvazione del Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del 31 marzo 2021 n. 72 con il quale sono state adottate le Linee guida sul rapporto tra pubbliche amministrazioni ed enti del terzo settore negli artt. 55-57 del d.lgs. n.117/2017 (Codice del Terzo Settore).

In fatto di tempi lunghi di attuazione va ricordato come anche il "Secondo programma di azione biennale per la promozione dei diritti e l'integrazione delle persone con disabilità" sia stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale solo a fine 2017 (n. 289 del 12 dicembre 2017), praticamente un anno e mezzo dopo l'elaborazione della prima bozza da parte dell'Osservatorio Nazionale sulla condizione delle persone con disabilità che lo approvò poi in data definitiva il 18 ottobre 2016, dopo lo svolgimento della V Conferenza nazionale sulle politiche per la disabilità, svoltasi a Firenze il 16 e 17 settembre 2016. La novità più rilevante contenuta nel programma era 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 ONU³²". Ma ad oggi non ci sono particolari novità al riguardo.

Il fatto che le malattie rare siano un fattore di impoverimento delle famiglie (e conseguentemente di esclusione sociale) rende doveroso prestare attenzione affinché le famiglie possano effettivamente accedere al sistema di protezione e tutele sociali che è stato definito negli anni dal legislatore, a cominciare dal problema dell'adeguata valutazione della complessità delle malattie rare in sede di commissione di invalidità³³. Il numero e l'eterogeneità delle patologie rare richiedono chiaramente di approcciare il problema in maniera sistemica, non solo prevedendo una Comunicazione Tecnico Scientifica sulle malattie rare, sull'esempio di quanto avvenuto già nel 2013 per la sclerosi multipla³⁴ e nel 2015 per l'autismo³⁵ ma anche valorizzando le previsioni del Decreto 2 agosto 2007 del Ministro dell'Economia e delle Finanze che definisce l'elenco delle patologie, di cui è prevista la revisione annuale, rispetto alle quali sono escluse visite di controllo sulla permanenza dello stato invalidante. Importanti, al riguardo, sono le "Linee guida sulla previsione di rivedibilità in caso di malattie rare" elaborate a cura della Commissione Medica Superiore dell'INPS e diffuse a luglio 2018, facendo seguito alla precedente comunicazione del 23/2/2017. Preso atto dell'eterogeneità della gravità clinica delle malattie rare con conseguente variabilità del relativo giudizio medico legale che non consente di generalizzare linee guida valutative, l'INPS ha ritenuto necessario ribadire alcune indicazioni operative in tema di rivedibilità, sottolineando in particolare di evitare di prevedere revisioni nel caso di malattie rare, certificate dal SSN/SSR, con quadro clinico stabilizzato. Un altro segnale importante, che si aggiunge alla Legge n. 114/2014 art. 25, comma 6 bis, grazie alla quale, a differenza di quanto accadeva in precedenza prima, infatti, non sono più revocati, alla scadenza del certificato, i benefici, le prestazioni e le agevolazioni di qualsiasi natura a vantaggio dell'invalido. Con la nuova disposizione la persona con invalidità mantiene tutte le agevolazioni fino a quando non si conclude la visita di revisione. La stessa Legge n. 114/2014 ha introdotto un'altra importante novità a favore della persona con invalidità, stabilendo che il minorenni titolare dell'indennità di accompagnamento non è più tenuto a presentare la domanda all'INPS al compimento della maggiore età. Grazie a questa riforma sono attribuite al compimento della maggiore età le prestazioni economiche erogabili agli invalidi maggiorenni, senza ulteriori accertamenti sanitari e senza bisogno di presentare una nuova domanda. I provvedimenti in questione hanno aperto la strada ad una stagione di particolare interesse da parte dell'INPS al settore delle malattie rare: a settembre 2018 sono state diffuse le "Linee guida valutative per le emoglobinopatie" (settembre 2018) mentre sono, rispettivamente, del 28 febbraio 2019 la Comunicazione Tecnico Scientifica sulle distrofie muscolari (distrofia di Du-

³² Il riferimento è ovviamente alla Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità (2006).

³³ La difficoltà di riconoscimento dei diritti esigibili (pensione di invalidità, indennità di accompagnamento, ...) è il principale problema relativo all'assistenza delle persone con malattia rara segnalato da quasi 1 intervistato su 2 nell'ultima indagine di UNIAMO sopra ricordata.

³⁴ INPS "Comunicazione Tecnico Scientifica per l'accertamento degli stati invalidanti correlati alla sclerosi multipla", 16 gennaio 2013.

³⁵ INPS, Coordinamento Generale Medico Legale, "Comunicazione Tecnico Scientifica Autismo", 2 marzo 2015.

chenne e di Becker) e del 4 marzo 2019 le linee Guida per la valutazione di invalidità civile ed handicap per i portatori di sindrome di Williams (che prevede sempre il riconoscimento della connotazione di gravità di cui all'art. 3, comma 3 della Legge 104/1992 fino a 18 anni). Tutti i provvedimenti hanno visto un forte coinvolgimento delle associazioni dei pazienti di riferimento. Questi interventi predisposti dall'INPS rientrano nel più generale programma di rinnovata attenzione con la quale l'Ente sta guardando alla comunità delle persone con malattia rara. È, inoltre, doveroso ricordare in questa sede il programma sperimentale avviato dall'INPS nel 2018 con 3 grandi Policlinici pediatrici in base al quale le certificazioni di malattia rara redatte dagli Ospedali coinvolti vengono accolte dagli organi preposti dell'INPS come certificato specialistico introduttivo senza dovere più immettere le persone in percorsi ridondanti e burocraticamente inutili. Il progetto riguarda l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer di Firenze e l'Ospedale Pediatrico Istituto Giannina Gaslini di Genova. In questo quadro sono di particolare interesse i dati forniti dal Coordinamento Generale Medico Legale dell'INPS con riferimento al riconoscimento dell'invalidità civile per le malattie rare nel periodo 2014-2018 che sono stati presentati nella precedente edizione del rapporto MonitoRare alla quale si rimanda per maggiori dettagli. Sul tema giova, infine, ricordare che con la Conversione in legge del Decreto-Legge 16 luglio 2020, n. 76 (cd. "Decreto Semplificazioni"), in tutti i casi in cui sia presente una documentazione sanitaria che consenta una valutazione obiettiva, le commissioni mediche pubbliche preposte all'accertamento delle invalidità civili e dell'handicap sono autorizzate a redigere verbali sia di prima istanza che di revisione anche solo sugli atti. La valutazione sugli atti, che consente di evitare la visita di accertamento, può essere richiesta dal diretto interessato o da chi lo rappresenta sia presentando documentazione adeguata, sia in sede di redazione del certificato medico introduttivo. Nelle ipotesi in cui la documentazione non sia sufficiente per una valutazione obiettiva, l'interessato potrà essere convocato a visita diretta. Da sottolineare, sempre nel quadro delle provvidenze erogate dall'INPS, come sia sempre più difficile per i medici legali preposti trovare rispondenza fra le tabelle di invalidità e la realtà delle patologie. Il Decreto Ministeriale del 5 febbraio 1992 ha al suo interno l'**unica tabella valida** ai fini della valutazione del grado di invalidità in ambito di "invalidità civile". La tabella è organizzata per gruppi anatomico-funzionali, ad ogni menomazione è assegnata un codice e per ciascuna menomazione è indicata in alternativa o una percentuale fissa oppure due valori di riferimento, il minimo ed il massimo. Da notare però che il valore fisso spesso rappresenta esso stesso un valore di riferimento che può essere ridotto o aumentato in rapporto alla condizione specifica del soggetto in esame secondo appropriate logiche medico-legali. In 30 anni sono cambiati, oltre che il linguaggio (si parla di menomazioni, infermità), anche le definizioni di patologie, che spesso interessano, come nel caso della malattie rare, più organi: è necessario quindi che sia fatta una revisione su questa tabella riportandola all'attualità.



Cercando di venire incontro alle esigenze delle persone con disabilità, specie di quelle con gravi limitazioni, la legge di bilancio 2018 (Legge 27 dicembre 2017, n. 205) ha istituito un primo **Fondo per il sostegno dei caregiver familiari** con una dotazione iniziale prevista di 20 milioni di euro per ciascuno degli anni 2018, 2019 e 2020. La successiva legge di bilancio 2019 ha confermato questa previsione incrementandola di 5 milioni di euro per ciascuno degli anni 2019, 2020, 2021. Pertanto, la rimodulazione complessiva della dotazione del Fondo prevedeva 25 milioni nel 2019 e 2020 e 5 milioni per il 2021. Da ultimo la legge di bilancio 2021 (legge n. 178/2020), ha dotato il fondo, per il 2021, di risorse pari a circa 23,7 milioni di euro. Il sostegno è destinato alla persona che assiste e si prende cura del coniuge, di una delle parti dell'unione civile tra persone dello stesso sesso o del convivente di fatto, di un familiare o di un affine entro il secondo grado, o di familiare fino al terzo grado che non sia autosufficiente, sia ritenuto invalido o sia titolare di indennità di accompagnamento. Inizialmente il Fondo era finalizzato a sostenere gli interventi legislativi per il riconoscimento del valore sociale ed economico dell'attività di cura non professionale del prestatore di cure familiare. Il decreto legge n. 86/2018, di riordino delle competenze dei ministeri, ne ha successivamente disposto il trasferimento dal Ministero del lavoro e delle politiche sociali al bilancio della Presidenza del Consiglio dei ministri e ha previsto che la dotazione del Fondo fosse destinata ad interventi in materia, adottati secondo criteri e modalità stabiliti con decreto del Presidente del Consiglio, ovvero del Ministro delegato per la famiglia e le disabilità, di concerto con il Ministro del lavoro e delle politiche sociali, sentita la Conferenza unificata. Recentemente, il decreto di riparto del 22 ottobre 2020 ha previsto che le risorse del Fondo (pari a circa 68,3 milioni per gli anni 2018, 2019 e 2020) siano destinate alle Regioni per interventi di sollievo

e sostegno destinati al caregiver familiare, secondo i seguenti criteri e priorità:

- ▶ ai *caregiver* di persone in condizione di disabilità gravissima (ivi inclusi quelli a sostegno delle persone affette da SLA), così come definita dall'art. 3 del decreto 26 settembre 2016 recante «Riparto delle risorse finanziarie del “Fondo nazionale per le non autosufficienze, anno 2016”, tenendo anche conto dei fenomeni di insorgenza anticipata delle condizioni previste dall'art. 3, del medesimo decreto
- ▶ ai caregiver di coloro che non hanno avuto accesso alle strutture residenziali a causa delle disposizioni normative emergenziali, comprovata da idonea documentazione;
- ▶ a programmi di accompagnamento finalizzati alla deistituzionalizzazione e al ricongiungimento del *caregiver* con la persona assistita

Con la legge di bilancio 2021 (legge n. 178/2020) è stato istituito un secondo Fondo per il sostegno del ruolo di cura e di assistenza del caregiver presso il Ministero del lavoro e delle politiche sociali che è destinato alla copertura finanziaria degli interventi legislativi per il riconoscimento dell'attività non professionale del prestatore di cure familiari, come definita dall'articolo 1, comma 255, della legge di bilancio per il 2018 (legge n. 205/2017), con una dotazione di 30 milioni per ciascun anno del triennio di programmazione di bilancio 2021-2023.

Da ricordare che la legge di bilancio 2018 (legge n. 205/2017), ha istituito, per il triennio 2018-2020, anche un **Fondo per l'assistenza dei bambini affetti da malattia oncologica**, con una dotazione di un 1 milione di euro annui per ciascuno degli anni 2018 e 2019 e di 5 milioni di euro per l'anno 2020. Al fondo possono accedere le associazioni che svolgono attività di assistenza psicologica, psico-sociologica e sanitaria in tutte le forme a favore dei bambini affetti da malattia oncologica e delle loro famiglie. L'utilizzo del fondo è disciplinato dal Regolamento adottato con Decreto del Ministero del lavoro e delle politiche sociali 9 ottobre 2019 n. 175. La legge di bilancio 2021 ha operato, a decorrere dal 2021, il rifinanziamento del Fondo con risorse pari a 5 milioni di euro annui. L'art. 4, comma 8-quater, del decreto legge n. 183 del 2020 di proroga termini ha incrementato per l'anno 2021 da 5 a 7 milioni di euro la dotazione del Fondo. Nel corso del 2020 è stato pubblicato il primo bando al termine del quale sono stati selezionati 18 progetti ai quali è stato assegnato un contributo complessivo di poco superiore ai 4 milioni di euro (sui 6 milioni disponibili); nella primavera del 2021 è stato promosso un nuovo bando (con una dotazione di 5 milioni di euro).

Come riferito nella precedente edizione di MonitoRare la legge di bilancio 2019 (art. 1, commi 489-491 della Legge n. 145/2018) ha inoltre istituito, presso il Ministero delle infrastrutture e dei trasporti, il **Fondo per l'accessibilità e la mobilità delle persone con disabilità**, in attuazione della Legge n. 18/2009 di ratifica della Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità. Il Fondo, la cui dotazione era di 5 milioni di euro per il 2019, è destinato alla copertura finanziaria di interventi volti alla innovazione tecnologica delle strutture, contrassegno e segnaletica per la mobilità delle persone con disabilità di cui all'articolo 381, comma 2 del decreto del Presidente della Repubblica 16 dicembre 1992, n. 495. Per emanare il decreto il Ministro delle infrastrutture e dei trasporti dovrà operare di concerto con il Ministro per la famiglia e le disabilità, il Ministro dell'economia e delle finanze e il Ministro dell'interno, previa intesa in sede di Conferenza unificata (Stato/Regioni/Enti locali), sentiti l'Automobile Club d'Italia (ACI) e le associazioni delle persone con disabilità comparativamente più rappresentative a livello nazionale. L'articolo 29, comma 2, lettere a), del decreto-legge 16 luglio 2020, n. 76, convertito, con modificazioni, dalla legge 11 settembre 2020, n. 120, recante “Misure urgenti per la semplificazione e l'innovazione digitale”, al fine di agevolare la mobilità sull'intero territorio nazionale delle persone titolari di Contrassegno Unificato Disabili Europeo, ha finalizzato le risorse del Fondo all'istituzione di una piattaforma unica nazionale informatica, presso il Ministero delle infrastrutture e dei trasporti, nell'ambito dell'archivio nazionale dei veicoli previsto dall'articolo 226, del decreto legislativo 30 aprile 1992, n. 285, per consentire la verifica delle targhe associate a permessi di circolazione dei titolari di contrassegni, rilasciati ai sensi dell'articolo 381, comma 2 del DPR n. 495/1992. Il Garante per la protezione dei dati personali ha espresso il previsto parere sullo schema di decreto del Ministero delle Infrastrutture e della mobilità sostenibile in data 15 aprile 2021, mentre l'intesa in sede di

Conferenza unificata è stata raggiunta in data 3 giugno 2021.

La legge di bilancio 2019 (art. 1, commi da 456 a 458 della legge 145/2018) ha istituito, nello stato di previsione del MEF, un **Fondo per l'inclusione delle persone sorde e con ipoacusia** il cui stanziamento è trasferito al bilancio autonomo della Presidenza del Consiglio dei Ministri. Il Fondo è finalizzato, tra l'altro, a dare attuazione alla Risoluzione del Parlamento europeo n. 2952 del 23 novembre 2016 sulle lingue dei segni e gli interpreti di lingua dei segni professionisti, ovvero a promuovere la piena ed effettiva inclusione sociale delle persone sorde e con ipoacusia, anche attraverso la realizzazione di progetti sperimentali per la diffusione di servizi di interpretariato in Lingua dei segni italiana (LIS), video-interpretariato a distanza, nonché per favorire l'uso di tecnologie innovative finalizzate all'abbattimento delle barriere alla comunicazione. La dotazione prevista è di 3 milioni per il 2019, 1 milione per il 2020 e 3 milioni per il 2021. Il DPCM del 6 marzo 2020 ha stabilito i criteri e le modalità per l'utilizzazione delle risorse relative agli anni 2019 e 2020 del Fondo per l'inclusione delle persone sorde e con ipoacusia: i progetti potevano essere presentati da Regioni/PA di concerto con gli ETS maggiormente rappresentativi delle categorie beneficiarie. La legge 21 maggio 2021 n. 69 di conversione del cd. "Decreto Sostegni" all'art. 34 ter *"riconosce, promuove e tutela la lingua dei segni italiana (LIS) e la lingua dei segni italiana tattile (LIST)"*. L'articolo con le *"Misure per il riconoscimento della lingua dei segni italiana e l'inclusione delle persone con disabilità uditiva"* riconosce, inoltre, le figure dell'interprete LIS e dell'interprete LIST quali professionisti specializzati nella traduzione e interpretazione rispettivamente della LIS e della LIST. Un successivo decreto definirà i percorsi formativi per l'accesso alle professioni di interprete LIS e di interprete LIST e le norme transitorie per chi già esercita tali professioni. Nel testo si legge anche che *"per favorire l'accessibilità dei propri servizi, le pubbliche amministrazioni promuovono la diffusione dei servizi di interpretariato in LIS e in LIST, la sottotitolazione e ogni altra modalità idonea a favorire la comprensione della lingua verbale nonché iniziative di formazione del personale"*. Infine, per favorire l'inclusione sociale delle persone con disabilità uditiva, si legge che *"la Presidenza del Consiglio dei ministri promuove campagne di comunicazione"*.

La legge di bilancio 2020 (art. 1, comma 330, della legge 160/2019) ha istituito, nello stato di previsione del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, un fondo denominato **"Fondo per la disabilità e la non autosufficienza"**, con una dotazione pari a 29 milioni di euro per il 2020, a 200 milioni di euro per il 2021, a 300 milioni di euro annui a decorrere dal 2022. Le risorse di tale fondo sono indirizzate all'attuazione di interventi a favore della disabilità finalizzati al riordino e alla sistematizzazione delle politiche di sostegno in materia. Tali interventi, ai sensi della norma istitutiva, dovranno essere attuati con appositi provvedimenti normativi, nei limiti di spesa previsti. Come indicato nel documento del 16 giugno 2020 "Le misure a sostegno della famiglia e i fondi per le politiche sociali" elaborato dal Servizio studi della Camera dei Deputati, la Nota di aggiornamento al Documento di Economia e Finanza, a completamento della manovra di bilancio 2020-2022, prevede quale collegato, un disegno di legge in materia di disabilità al quale sembrano destinate le risorse accantonate nel Fondo. Al riguardo è da ricordare che il Decreto legge del 19 marzo 2021 n. 41 "Misure urgenti in materia di sostegno alle imprese e agli operatori economici, di lavoro, salute e servizi territoriali, connesse all'emergenza da Covid-19" (cd. "decreto Sostegni") convertito con modificazioni dalla L. 21 maggio 2021, n. 69 ha istituito un ulteriore Fondo per l'inclusione delle persone con disabilità con una dotazione di 100 milioni di euro per l'anno 2021.

La legge di bilancio 2021 (legge n. 178/2020, art. 1, comma 365) ha previsto un contributo, originariamente indirizzato a sostegno delle madri disoccupate con figli disabili. La Legge 21 maggio 2021, n. 69 recante la "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 22 marzo 2021, n. 41, recante misure urgenti in materia di sostegno alle imprese e agli operatori economici, lavoro, salute e servizi territoriali, connesse all'emergenza da Covid-19" ha previsto che il contributo in oggetto sia accordato, sulla base di un decreto del Ministro del lavoro e delle politiche sociali, ad uno dei genitori disoccupati o monoreddito facenti parte di nuclei familiari monoparentali con figli a carico aventi una disabilità riconosciuta in misura non inferiore al 60 per cento. Il contributo è concesso nella misura massima di 500 euro netti/al mese per ciascuno degli anni 2021, 2022 e 2023 con una dotazione di 5 milioni di euro per ogni anno.

La stessa legge di bilancio 2021 ha previsto un incremento dell'organico degli insegnanti di sostegno di 5.000 posti a partire dall'anno scolastico 2021/2022; di 11.000 posti a partire dall'anno scolastico 2022/2023 e di 9.000 posti a partire dall'anno scolastico 2023/2024. Con lo stesso provvedimento è stato incrementato di 10 milioni di euro il **“Fondo per l'attuazione del Piano nazionale di formazione”**, destinato alla formazione obbligatoria del personale docente impegnato nelle classi con alunni con disabilità.



A questo [link](#) le principali misure del Governo per le persone con disabilità.



APPROFONDIMENTO

L'inclusione scolastica

Nel 2017 è stato approvato, in attuazione della legge sulla “buona scuola” (Legge 107/2015), il Decreto legislativo n. 66/2017 che fissa nuove “Norme per la promozione dell’inclusione scolastica degli studenti con disabilità”. Il provvedimento introduce numerose novità: dalla valutazione della disabilità, al nuovo profilo di funzionamento, alle modalità per l’elaborazione dei piani educativi individualizzati, alla costituzione di diversi referenti operativi quali il Gruppo territoriale per l’inclusione e il Gruppo di lavoro interistituzionale regionale presso gli Uffici scolastici regionali. La portata innovativa delle modifiche ha fatto ritenere opportuno, con la Legge di Bilancio 2019 (art. 1 comma 1138), rimandare al 12 settembre 2019 l’entrata in vigore del Decreto legislativo n. 66/2017 con il Decreto legislativo 96/2019, “Disposizioni integrative e correttive al decreto legislativo 13 aprile 2017, n. 66”.

Nell’anno scolastico 2019/2020³⁶ gli alunni con disabilità che hanno frequentato le scuole di ogni ordine e grado sono stati quasi 300 mila, pari al 3,5% del totale degli iscritti con un incremento percentuale, ormai costante negli ultimi, di circa il 6%. Solamente una scuola su tre risulta accessibile per gli alunni con disabilità, con una situazione che appare migliore nel Nord (36% di scuole accessibili) e nettamente peggiore al Sud (27% di scuole accessibili). Sempre nello stesso anno scolastico, solamente il 2% delle scuole dispone di ausili senso-percettivi per favorire l’orientamento all’interno della struttura per gli alunni con disabilità sensoriali e solo il 18% dispone di almeno un ausilio. Anche in questo caso è evidente il gradiente Nord-Sud. Una scuola su quattro, inoltre, è priva di postazioni informatiche adatte alle esigenze degli alunni con disabilità.

Nell’anno scolastico 2019/2020, gli insegnanti per il sostegno nelle scuole italiane sono stati quasi 176 mila e il rapporto alunno-insegnante (pari a 1,7 alunni ogni insegnante per il sostegno) è migliore di quello previsto dalla Legge 244/2007 che prevede un valore pari 2. Tuttavia, mancano gli insegnanti specializzati e il 37% dei docenti per il sostegno viene selezionato dalle liste curricolari; sono docenti che rispondono ad una domanda di sostegno non soddisfatta, ma non hanno una formazione specifica per supportare al meglio l’alunno con disabilità. Questo fenomeno è più frequente nelle regioni del Nord, dove la quota di insegnanti curricolari che svolge attività di sostegno sale al 47%, e si riduce nel Mezzogiorno attestandosi al 24%. Al riguardo è importante ricordare l’azione promossa da UNIAMO nei primi mesi del 2021 per la formazione e sensibilizzazione degli insegnanti sulle malattie rare nell’ambito del progetto “*integRARE - Interventi e servizi per l’inclusione delle persone con malattie rare*”³⁷.

	Anno scolastico 2017/2018		Anno scolastico 2018/2019		Anno scolastico 2019/2020	
	N° Alunni con disabilità	% sul totale degli alunni	N° Alunni con disabilità	% sul totale degli alunni	N° Alunni con disabilità	% sul totale degli alunni
ITALIA	272.167	3,1%	283.856	3,3%	297.000	3,5%

Fonte: Istat

³⁶ Istat “L’inclusione scolastica degli alunni con disabilità. Anno Scolastico 2019-2020”, 9 dicembre 2020

³⁷ Per una descrizione più approfondita di questa iniziativa si rimanda al par. B6. Formazione.

La scuola in ospedale

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

Nell'anno scolastico 2019/2020 il servizio di scuola in ospedale è stato attivo in 138 ospedali, distribuiti in tutto il territorio nazionale, con la sola esclusione delle Province Autonome di Trento e Bolzano e della Regione Valle d'Aosta, per un totale di 214 sezioni ospedaliere. Gli studenti sono stati complessivamente 41.367, in forte calo (-32,8%) rispetto all'a.s. 2018/2019, quando erano stati 61.516, per ragioni principalmente riconducibili alla situazione di emergenza epidemiologica da Covid-19. La maggior parte degli studenti è iscritta alla scuola prima primaria (42,5%) e, a seguire, alla scuola dell'infanzia (26,8%) mentre gli ordini di scuola successiva sono residuali (20,5% per la scuola secondaria di primo grado e 10,3% per la scuola secondaria di secondo grado). Gli studenti delle scuole dell'infanzia in ospedale sono stati l'1,9% del totale degli alunni delle scuole dell'infanzia. Al crescere dell'ordine di scuola questa percentuale tende a diminuire: 0,5% nella scuola primaria, 0,5% nella scuola secondaria di primo grado e, infine, 0,2% nella scuola secondaria di secondo grado (a fronte di un dato medio complessivo pari allo 0,5%). Praticamente 1 studente su 2 (55,3%) ha avuto una degenza breve (da 2 a 7 giorni) mentre quasi 1 su 3 (28,2%) ha frequentato la scuola in ospedale in day-hospital; 9,9% le degenze di media durata (da 8 a 15 giorni) e 7,8% quelle che hanno superato i 15 giorni di durata.



L'istruzione domiciliare

Il servizio di istruzione domiciliare può essere erogato nei confronti di alunni, iscritti a scuole di ogni ordine e grado (esclusa la scuola dell'infanzia), i quali siano sottoposti a terapie domiciliari che impediscono la frequenza della scuola per un periodo di tempo non inferiore a 30 giorni (anche non continuativi). Rispetto alle procedure di attivazione, il consiglio di classe dell'alunno elabora un progetto formativo, indicando il numero dei docenti coinvolti, gli ambiti disciplinari cui dare la priorità, le ore di lezione previste. Tale progetto dovrà essere approvato dal collegio dei docenti e dal consiglio d'Istituto e inserito nel Piano triennale dell'offerta formativa. In generale, il monte ore di lezioni è indicativamente di 4/5 ore settimanali per la scuola primaria; 6/7 ore settimanali per la secondaria di primo e secondo grado e comunque è modulato in base ai bisogni formativi, d'istruzione e di cura del bambino/ragazzo malato contemplando, ove possibile, l'utilizzo delle tecnologie e un'efficace didattica a distanza. Il numero di studenti che hanno fruito dell'istruzione domiciliare nell'anno scolastico 2019/2020 sono stati complessivamente 1.147, in leggera diminuzione rispetto all'a.s. precedente (in cui gli studenti erano 1.396).

REGIONE/P.A.	Scuola in Ospedale (a.s. 2019/2020)			Istruzione domiciliare
	N° ospedali	N° sezione ospedaliere	Studenti	Studenti
Abruzzo	8	9	2.120	17
Basilicata	2	2	972	8
Calabria	5	5	1.854	33
Campania	12	23	5.711	105
Emilia-romagna	11	12	1.630	73
Friuli venezia giulia	4	5	102	41
Lazio	5	19	3.750	79
Liguria	1	4	2.428	72
Lombardia	32	40	7.238	205
Marche	1	1	1.077	58
Molise	1	1	47	3
P.A. Bolzano	-	-	-	-
P.A. Trento	-	-	-	-
Piemonte	12	14	2.063	39
Puglia	5	8	1.364	56
Sardegna	7	7	980	22
Sicilia	13	24	5.087	93
Toscana	6	9	736	121
Umbria	2	2	672	27
Valle d'aosta	-	-	-	-
Veneto	11	17	3.536	95
Totale	138	214	41.367	1.147

Fonte: MIUR

	Anno scolastico 2017/2018		Anno scolastico 2018/2019		Anno scolastico 2019/2020	
	N° Alunni scuola in ospedale	% sul totale degli alunni	N° Alunni scuola in ospedale	% sul totale degli alunni	N° Alunni scuola in ospedale	% sul totale degli alunni
ITALIA	68.724	0,8%	61.516	0,7%	41.367	0,5%

(Fonte: MIUR)

	Anno scolastico 2017/2018		Anno scolastico 2018/2019		Anno scolastico 2019/2020	
	N° Alunni in istruzione domiciliare	% sul totale degli alunni	N° Alunni in istruzione domiciliare	% sul totale degli alunni	N° Alunni in istruzione domiciliare	% sul totale degli alunni
ITALIA	1.306	0,015%	1.396	0,016%	1.147	0,014%

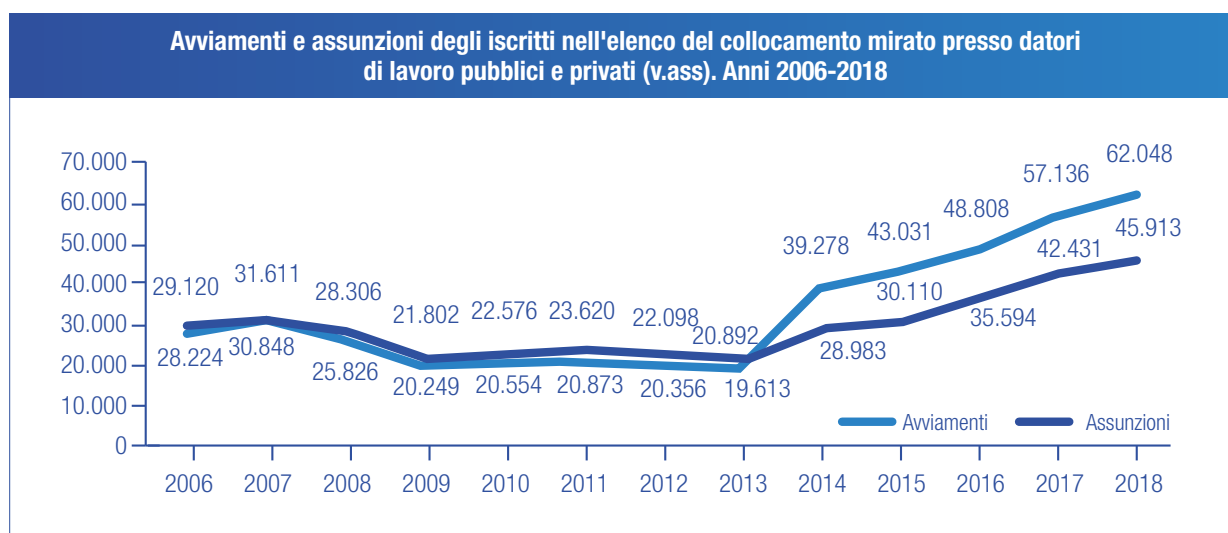
(Fonte: MIUR)



APPROFONDIMENTO

L'inserimento lavorativo delle persone con disabilità

La legge n. 68 del 12 marzo 1999 “Norme per il diritto al lavoro dei disabili”, all’art. 1 esplicita “*come finalità la promozione dell’inserimento e della integrazione lavorativa delle persone disabili nel mondo del lavoro attraverso servizi di sostegno e di collocamento mirato.*” A gennaio 2021, ai sensi dell’articolo 21 della medesima legge, è stata presentata al Parlamento la relazione³⁸ sullo stato di attuazione della legge, sulla base dei dati trasmessi dalle Regioni e dalle Province Autonome relativamente al triennio 2016-2018³⁹. La nona relazione fornisce un quadro aggiornato del sistema di collocamento mirato in Italia analizzando l’inserimento nel mondo del lavoro delle persone con disabilità, un aspetto centrale al fine di consentirne l’autonomia economica e la piena inclusione sociale. Secondo i dati pubblicati nella relazione, dal 2016 al 2018 il numero degli iscritti alle liste di collocamento mirato è in costante crescita, passando da 700 mila nel 2006 a 900 mila nel 2018 (+28,6%), con una netta prevalenza di invalidi civili (94%) e di iscrizioni nel Sud Italia, che da solo detiene circa il 60% del totale degli iscritti. In linea con questo dato, anche l’andamento delle persone avviate al lavoro e assunte tra il 2014 e il 2018 risulta in crescita costante, raggiungendo il tetto di 62.048 assunzioni nel 2018 – con un significativo +216% rispetto al 2013, anno in cui era stato raggiunto il valore minimo e +119% rispetto al 2006 – e di 45.913 avviamenti (+119,8% rispetto al 2013 e +57,7% rispetto al 2006).



Fonte: Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali. Elaborazioni INAPP 2020

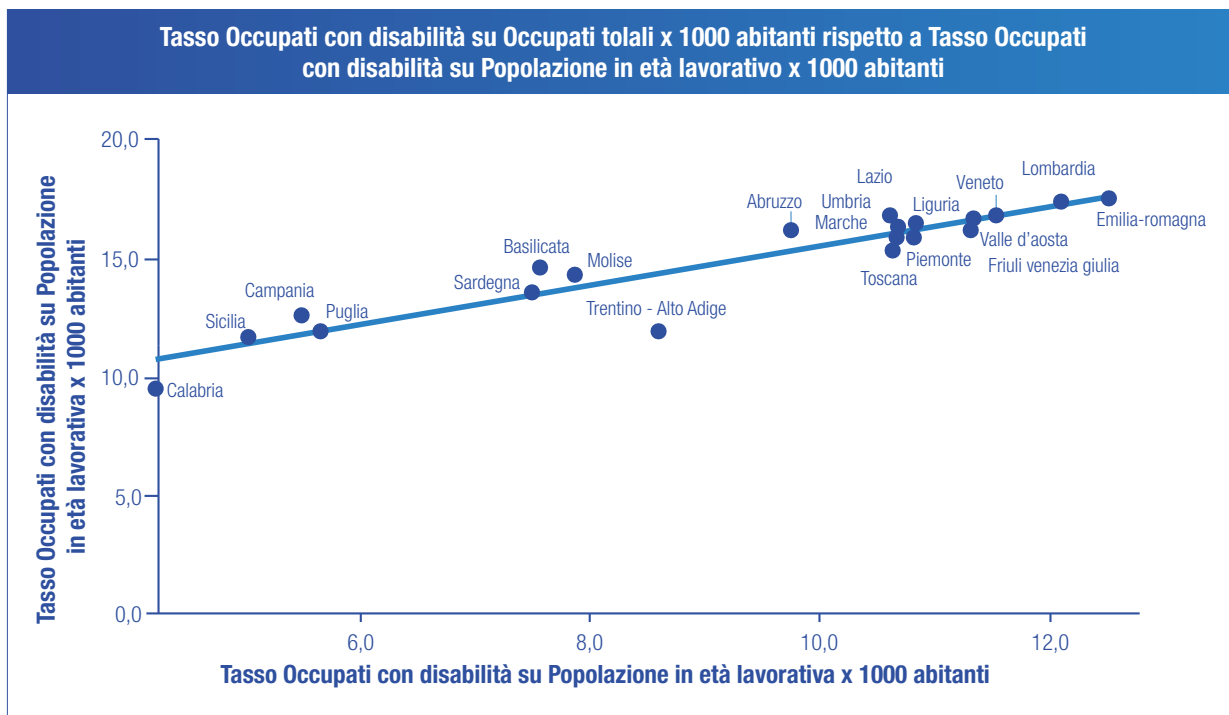
Tale crescita è stata probabilmente favorita anche dai processi di riforma normativa introdotti dal Decreto Legislativo n. 151/2015 che hanno modificato il contesto regolativo del collocamento mirato. Nel 2015 si segnala la possibilità di utilizzo cumulato da parte dei datori di lavoro degli incentivi ex art. 13 della Legge n. 68/1999, con l’esonero contributivo triennale per le assunzioni a tempo indeterminato effettuate nel corso di quell’anno. Sono state inoltre introdotte l’adozione generalizzata della richiesta nominativa e, a decorrere dal 2016, la nuova modalità di corresponsione degli incentivi di cui all’art. 13 della legge 68/1999.

Tuttavia, nonostante questi primi incoraggianti dati, approfondendo l’analisi sull’inserimento lavorativo delle persone con disabilità in Italia per territorio, emerge chiaramente l’esistenza di un forte divario geografico. Infatti nelle regioni del Nord e del Centro, il numero di persone con disabilità occupate ogni 1.000 abitanti in età lavorativa, si attesta attorno alle

³⁸ Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, *Relazione al Parlamento sullo stato di attuazione della legge 12 marzo 1999, n. 68 “Norme per il diritto al lavoro dei disabili” (anni 2016 - 2017 - 2018), Gennaio 2021.*

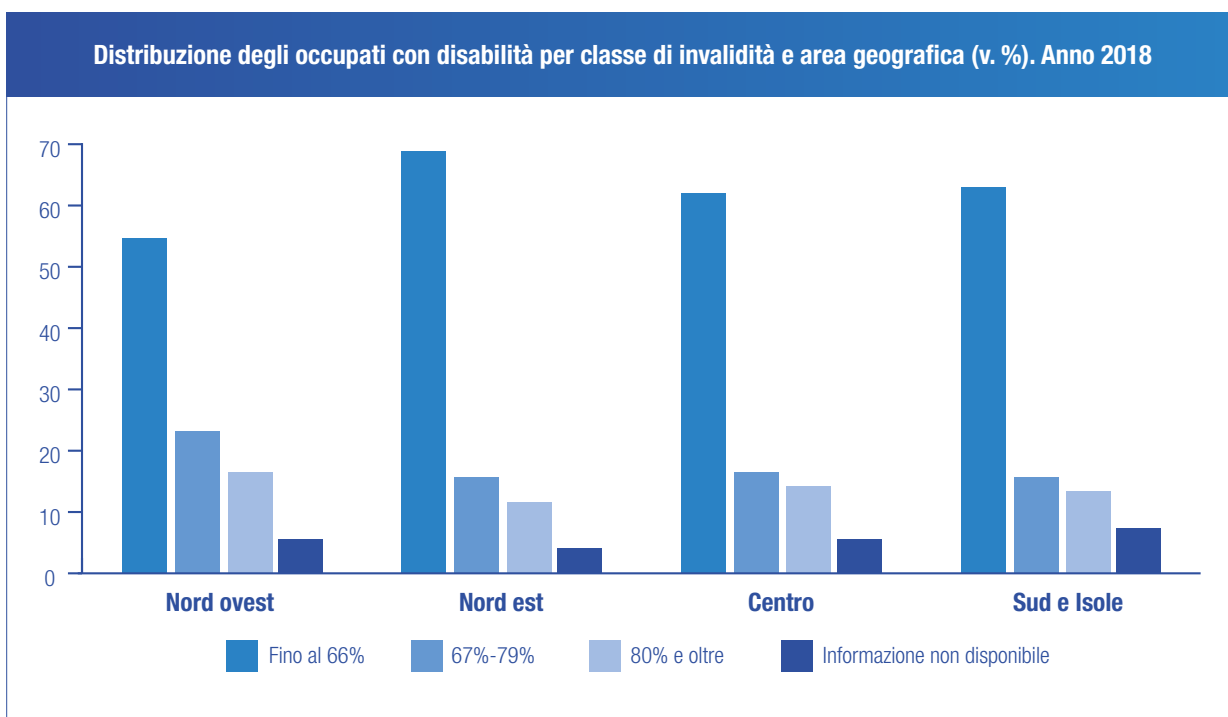
³⁹ La relazione è stata realizzata dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali (MLPS) e l’Istituto Nazionale per l’Analisi delle Politiche Pubbliche (INAPP) nell’ambito dell’apposita convenzione sottoscritta da INAPP e Direzione Generale per la lotta alla povertà e per la programmazione sociale del MLPS.

11 unità, con Emilia Romagna e Lombardia che superano quota 12, mentre in diverse regioni del Sud Italia si arresta a valori inferiori al dato medio nazionale pari a 9,4 con il dato più basso registrato in Calabria (4,2), nonostante proprio in queste stesse regioni il numero di iscritti alle liste del collocamento mirato sia maggiore. La forte disparità di opportunità lavorative per le persone con disabilità tra Italia meridionale e settentrionale, che riflette le caratteristiche più generali del mercato del lavoro a livello nazionale, emerge anche considerando il numero di persone con disabilità occupate rispetto al totale dei lavoratori.



Fonte: elaborazione Sinodè su dati Istat e Nona Relazione al Parlamento sullo stato di attuazione della legge 12 marzo 1999, n. 68 "Norme per il diritto al lavoro dei disabili" (anni 2016 - 2017 - 2018)

Un ulteriore elemento di criticità è rappresentato dalle maggiori difficoltà che si riscontrano nell'inserimento lavorativo delle persone con disabilità con un maggior grado di invalidità: i dati dell'ultima relazione, infatti, evidenziano un maggiore impiego di persone con disabilità con percentuali di invalidità inferiori (fino al 66%) mentre, oltre tale soglia, per le persone con disabilità gravi o gravissime, come molte persone con malattia rara, le opportunità occupazionali si riducono fortemente, diminuendone di conseguenza anche il grado di inclusione sociale. Diversamente da quanto osservato in precedenza, l'ampio divario occupazionale in relazione al grado di invalidità, è una situazione che si presenta in modo omogeneo su tutto il territorio nazionale, andando così a delineare una problematica comune a tutte le persone con disabilità gravi o gravissime sul fronte dell'inserimento lavorativo. Tale dato costituisce uno spunto di riflessione utile per strutturare delle politiche di inserimento e di inclusione aventi come focus le persone con disabilità grave e gravissima, che, ad oggi, faticano, più delle altre, a trovare un loro posto all'interno del mondo del lavoro e, più in generale, della comunità.



Fonte: elaborazione INAPP da Fondazione Studi Consulenti del Lavoro su dati Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali 2019

È, infine, utile analizzare l'inserimento lavorativo delle persone con disabilità con riferimento alle potenziali opportunità offerte dal mercato del lavoro considerando gli obblighi di assunzione che la normativa prevede al riguardo per le aziende con almeno 15 dipendenti e per le pubbliche amministrazioni, a cui si applica la stessa disciplina prevista per i datori di lavoro privati. Secondi i dati più recenti, nel 2018 sarebbero pari a quasi 502.000 le posizioni lavorative destinate alle cd. "quote di riserva": il livello di non copertura è pari a circa il 29% sia per il settore privato che per le pubbliche amministrazioni⁴⁰. A fine 2018 risulta quindi ancora una quota consistente di posti riservati a persone con disabilità non ancora coperti, la qual cosa suggerisce un mancato incontro tra domanda e offerta di lavoro e una ancora troppo bassa attenzione alla tematica dell'inserimento lavorativo, spesso visto come un onere e non come un diritto esigibile della persona. Questo dato assume ancora una maggiore rilevanza se consideriamo che nel triennio 2016-2018 si è osservata una contrazione in termini percentuali delle assunzioni da parte dei soggetti non tenuti all'obbligo dell'inserimento lavorativo di persone con disabilità (una misura indiretta del grado di sensibilizzazione sul tema della disabilità e della capacità del sistema di attrarre le imprese a prescindere dagli obblighi di legge) il cui valore sul totale degli inserimenti lavorativi passa dall'8,4% del 2016 al 5,8% del 2018, andando così a ridurre ulteriormente le opportunità di accesso al mondo del lavoro.

Un ultimo aggiornamento sulla tematica delle quote di riserva è giunto durante la pandemia, con la Circolare n. 19 del 21 dicembre 2020, emanata dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, che ha sospeso l'obbligo di assunzione delle persone con disabilità per tutte quelle realtà aziendali che abbiano fatto ricorso ai vari interventi di integrazione salariale per emergenza Covid-19⁴¹. Ovviamente, resta fermo il fatto che l'obbligo sarà prontamente ripristinato una volta che l'attività cessi di usufruire dei vari strumenti integrativi predisposti per rispondere all'emergenza sanitaria. Non sono ancora disponibili i dati degli ultimi anni⁴² tuttavia si può facilmente ipotizzare come la situazione di emergenza epidemiologica che si protrae dall'inizio del 2020, prima, e la sopra richiamata sospensione dell'obbligo di assunzione

⁴⁰ Da tenere presente che nel 2018 è divenuto obbligatorio per le aziende dai 15 ai 35 dipendenti assumere un lavoratore con disabilità nel proprio organico (in precedenza l'obbligo scattava solo in caso di nuove assunzioni).

⁴¹ Circolare numero 19, 21 dicembre 2020, Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali.

⁴² È da sottolineare il ritardo temporale con il quale queste importanti informazioni vengono messe a disposizione: fino alla pubblicazione della IX relazione, avvenuta ad inizio 2021, gli ultimi dati noti a livello nazionale erano relativi al 2014-2015.

derivato dalla legge n. 68/1999 per le aziende che abbiano fatto ricorso ai vari interventi di integrazione salariale per l'emergenza Covid-19, poi, rischiano di produrre un effetto negativo sulle possibilità di inserimento nel mondo del lavoro di persone con disabilità. Si auspica che, con la fine dell'emergenza sanitaria, si torni ad investire con ancora maggiore vigore nell'inserimento lavorativo al fine di dare piena attuazione ai diritti sanciti dalla legge n. 68/1999, rispetto ai quali, ad oggi, pur riconoscendo l'accresciuto impegno da parte di tutti gli attori del sistema, si segnalano ancora degli aspetti particolarmente problematici.

APPROFONDIMENTO

Il tavolo di lavoro “Le persone con malattia rara e disabilità grave”

Nell'autunno del 2019 Uniamo ha promosso un tavolo di riflessione e di condivisione, tuttora attivo e in fase di conclusione, assieme ad altre associazioni di rappresentanza delle persone con malattie rare con l'obiettivo di focalizzare i bisogni assistenziali delle persone con malattie rare con gravi disabilità e di stendere un documento condiviso che evidenzia esigenze specifiche da porre all'attenzione di interlocutori adeguati ad implementare le proposte di soluzioni individuate dal gruppo di lavoro. Partecipano al tavolo di lavoro i rappresentanti delle seguenti associazioni:

- ▶ AIALD Associazione Italiana Adrenoleucodistrofia Onlus
- ▶ AILU Associazione Italiana Leucodistrofie Unite e Malattie Rare
- ▶ AISED Associazione Italiana Sindrome Ehlers-Danlos Onlus
- ▶ ASAMSI Associazione per lo Studio delle Atrofie Muscolari Spinali Infantili Onlus
- ▶ Associazione Italiana Niemann Pick Onlus
- ▶ EEC INTERNATIONAL
- ▶ FAMIGLIE SMA
- ▶ FSHD Italia Aps Associazione Distrofia Muscolare Facio-Scapolo-Omerale
- ▶ MITOCON Insieme per lo studio e la cura delle Malattie Mitocondriali Onlus
- ▶ Parent Project Aps
- ▶ UILDM Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare Onlus
- ▶ Viva la Vita Onlus Associazione di Familiari e Malati di Sclerosi Laterale Amiotrofica

La problematicità più importante che è emersa dal gruppo di lavoro e che racchiude in sé la gran parte dei bisogni rilevati e relativi obiettivi che ne sono emersi, riguarda la disomogeneità territoriale (a livello inter e intra regionale) nelle fasi salienti del percorso che le persone con malattia rara e disabilità grave devono affrontare dalla diagnosi, presa in carico, fino alla cura e assistenza.

In risposta a questa problematica, il tavolo di lavoro ha individuato due macro-obiettivi generali:

1. Favorire la maggiore omogeneità di intervento nel territorio nazionale nei confronti delle persone con malattia rara e disabilità grave attraverso la verifica e il monitoraggio dell'attuazione dei percorsi di presa in carico, di assistenza e di cura in base alle disposizioni di legge sulle malattie rare a livello regionale, assicurando l'integrazione delle politiche sanitarie con le altre politiche di interesse della disabilità grave (sociale, abitativa, educativa e occupazionale);

3. Garantire la promozione della vita indipendente, il sostegno all'autodeterminazione e alla dignità e qualità di vita come criteri ispiratori complessivi del sistema di welfare e non solo come "settori" di interventi specifici.

Nel testo che segue sono presentati gli 11 obiettivi specifici individuati, per ciascuno dei quali è stata definita la priorità di intervento e identificati i soggetti responsabili e/o interessati:

1. Provvedere, con il coinvolgimento delle associazioni di patologia, alla determinazione dei Livelli Essenziali delle Prestazioni Sociali (LEPS) o dei Livelli Essenziali di Assistenza Sociale (LIVEAS), alla loro applicazione omogenea fra Regioni/PA e all'interno della stessa Regione/PA, prevedendo un idoneo stanziamento di fondi, che includa: assistenza sociale, assistenza/inclusione scolastica e supporto all'inserimento lavorativo, trasporto e mobilità, prestazioni economiche.
2. Garantire standard di qualità e di competenza, omogenei su tutto il territorio nazionale, per la definizione dei Centri di Competenza regionali e interregionali per le malattie rare.
3. Garantire la presa in carico globale della persona con malattia rara e disabilità grave incentivando il lavoro di rete fra Centri di Competenza, presidi territoriali, medici di medicina generale/pediatri di libera scelta, anche attraverso l'utilizzo condiviso di strumenti informativi (es. cartella clinica elettronica). È quindi necessario garantire, su tutto il territorio nazionale, la definizione da parte delle Regioni/PA di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali, preferibilmente basati su Linee Guida condivise a livello nazionale e/o internazionale.
4. Garantire la piena attuazione, su tutto il territorio nazionale, degli standard qualitativi ospedalieri con un'attenzione particolare alla dotazione strumentale e alla riduzione delle disparità fra centri pubblici e privati.
5. Garantire un Piano Individualizzato per ogni persona con malattia rara con disabilità grave che sia dinamico e flessibile, capace di adattarsi alle nuove esigenze e necessità che possano insorgere e che permetta la possibilità di accedere a tutti i servizi sanitari necessari, attivando quando opportuno anche i servizi sociali necessari.
6. Garantire la presa in carico globale e la gestione della patologia per le persone con malattia rara e disabilità grave "non collaboranti" e non autosufficienti attraverso: l'attivazione di percorsi dedicati per ricoveri programmati, emergenze/urgenze ma anche per visite di "routine", analisi di laboratorio e altre prestazioni, come già in atto in alcune sperimentazioni sul territorio nazionale; la redazione di procedure per la gestione della cura e dell'assistenza per i pazienti "non collaboranti" e non autosufficienti; la formazione degli operatori sanitari (operatori ospedalieri, medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, specialisti dei centri di riferimento) riguardo alle possibilità dei percorsi dedicati.
7. Garantire la gestione tempestiva e più idonea delle emergenze e urgenze delle persone con malattia rara e grave disabilità attraverso: l'implementazione e l'aggiornamento tempestivo delle informazioni contenute nella tessera sanitaria per permettere agli operatori della rete di emergenza/urgenza di essere informati riguardo alla patologia; la redazione di procedure per la gestione delle emergenze e urgenze; la previsione di momenti formativi per gli operatori della rete di emergenza/urgenza sulla gestione delle emergenze per le persone con grave disabilità (es. come "interrogare" la tessera sanitaria, con che canali contattare il centro di competenza, ...); incentivare il lavoro di rete fra centri di competenza, presidi territoriali, punti di emergenza/urgenza e medici di medicina generale/pediatri di libera scelta.
8. Garantire un'adeguata valutazione della complessità delle malattie rare in sede di commissione di invalidità attraverso la redazione, assieme all'INPS, di linee guida specifiche.
9. Garantire il pieno processo di inclusione scolastica per gli alunni e studenti con disabilità grave dai servizi per la prima infanzia all'istruzione universitaria, anche attraverso l'istruzione domiciliare, la scuola in ospedale e la didattica a distanza. Attenzione particolare dovrebbe essere posta anche alla transizione al lavoro e alle opportunità formative degli adulti con grave disabilità.

10. Garantire l'inclusione lavorativa delle persone con malattia rara e disabilità grave anche attraverso la piena attuazione degli interventi previsti dalla Legge 68/1999.
11. Garantire l'attuazione delle attività e progettualità sul "Dopo di noi" previste dalla Legge 22 giugno 2016 n. 112 recante "Disposizioni in materia di assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare".

APPROFONDIMENTO

Il Programma 'Come a Casa' di Fondazione Telethon

Nato nel 2016, si tratta di un progetto di accoglienza per chi arriva in Italia presso l'Istituto San Raffaele-Telethon di Milano per sottoporsi al trattamento di terapia genica. L'accoglienza e l'assistenza in loco del paziente e della sua famiglia – sia per il periodo del trattamento che poi per i successivi periodi di follow-up - da parte del team "Come a casa" di Fondazione Telethon favoriscono il successo della terapia stessa, perché garantiscono alla famiglia di ambientarsi nella comunità e di poter dedicare tempo al bambino trattato trasmettendogli maggiore serenità, grazie ai servizi offerti tra cui il supporto logistico, il supporto psicologico e il supporto linguistico-culturale.

In totale, fino al 2020, i pazienti (con le famiglie) accolti dal programma sono stati 62, provenienti da 29 paesi diversi, di cui nel 2020 sono stati accolti e trattati 9 nuovi pazienti provenienti da 8 paesi.

HEALTH HUMANITIES

116 |



Un interessante filone di attività perseguito dal Centro Nazionale Malattie Rare sono le **Health Humanities** alle quale il Centro ha dedicato uno specifico laboratorio nel cui ambito si svolgono iniziative di ricerca, formazione e comunicazione, principalmente nella sfera della medicina narrativa, più correttamente medicina basata sulla narrazione (narrative based-medicine). Le Health Humanities, mettono al centro l'arte e la cultura umanistica e tramite i loro linguaggi, metodi e strumenti (es. narrazione, musica), facilitano la conoscenza, l'indagine e la cura di aspetti riguardanti la salute e il benessere, non soltanto le patologie, cui è dedicato un focus specifico relativo alle malattie rare (es. vissuti di pazienti e famiglie, studio di fenotipi comportamentali). Inoltre, un focus specifico è riservato sul concorso letterario, artistico e musicale **"Il Volo di Pegaso"**.





Principali provvedimenti a livello europeo nel periodo 2016-2020:

- ◆ 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
- ◆ Decisione delegata della Commissione 2014/286/UE del 10 marzo 2014 relativa ai criteri e alle condizioni che devono soddisfare le reti di riferimento europee e i prestatori di assistenza sanitaria che desiderano aderire a una rete di riferimento europea
- ◆ Decisione di esecuzione della Commissione 2014/287/UE del 10 marzo 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
- ◆ Decisione di esecuzione della Commissione 2019/1269/UE del 26 luglio 2019 che modifica la decisione di esecuzione 2014/287/UE della Commissione 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 2016-2020:

- ▶ 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 Conferenza Stato Regioni 21 dicembre 2017 “Intesa ai sensi dell’art. 19 del Decreto Legislativo 4 marzo 2014, n. 38, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sulla proposta del Ministero della salute concernente le “Linee guida sull’assistenza sanitaria transfrontaliera””
- ▶ Ministero della Salute Decreto 16 aprile 2018, n. 50 “Regolamento in materia di assistenza sanitaria transfrontaliera soggetta ad autorizzazione preventiva”



Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2016-2020

- ◆ 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
- ◆ Accordo n. 215 Conferenza Stato-Regioni del 17 dicembre 2020 sul documento recante “Indicazioni nazionali per l’erogazione di prestazioni in telemedicina”



Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2016-2020

- ◆ 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 2016-2020:

- ◆ Linee guida INPS per l’accertamento degli stati invalidanti, Luglio 2012;
- ◆ 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”;
- ◆ Decreto Legislativo n. 151 del 14 settembre 2015, recante “Disposizioni di razionalizzazione e semplificazione delle procedure e degli adempimenti a carico di cittadini e imprese e altre disposizioni in materia di rapporto di lavoro e pari opportunità, in attuazione della legge 10 dicembre 2014, n. 183”;
- ◆ Legge 6 giugno 2016, n. 106 “Delega al Governo per la riforma del Terzo Settore, dell’impresa sociale e per la disciplina del servizio civile universale”
- ◆ Legge n.112 del 22 giugno 2016 “Disposizioni in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare”;
- ◆ Decreto del Ministero del Lavoro del 23 novembre 2016 “Requisiti per l’accesso alle misure di assistenza, cura e protezione a carico del Fondo per l’assistenza alle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare, nonché ripartizione alle Regioni delle risorse per l’anno 2016”
- ◆ Decreto Legislativo 3 luglio 2017, n. 117/2017 “Codice del Terzo settore, a norma dell’articolo 1, comma 2, lettera b), della legge 6 giugno 2016, n. 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”, luglio 2018;
- ◆ INPS Commissione Medica Superiore “Linee guida valutative per le emoglobinopatie”, settembre 2018;
- ◆ Legge 30 dicembre 2018, n. 145 (Legge di Bilancio 2019);
- ◆ INPS, Coordinamento Generale Medico Legale, “Comunicazione Tecnico Scientifica: le distrofie muscolari”, 28 febbraio 2019;
- ◆ INPS “Comunicazione tecnico-scientifica: la sindrome di Williams. Aspetti clinici e valutazione medico legale in ambito assistenziale”, 4 marzo 2019.
- ◆ Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del 4 luglio 2019 “Adozione delle Linee guida per la redazione del bilancio sociale degli Enti del Terzo Settore”
- ◆ Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali 23 luglio 2019 “Linee guida per la realizzazione di sistemi di valutazione dell’impatto sociale delle attività’ svolte dagli Enti del Terzo settore”
- ◆ Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali 28 novembre 2019 “Erogazioni liberali in natura a favore degli Enti del Terzo Settore”
- ◆ Legge 23 dicembre 2019, n. 160 (Legge di Bilancio 2020)





- ◆ Decreto legge 17 marzo 2020 n. 18 “Misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da Covid-19”.
- ◆ Decreto legge 19 maggio 2020, n. 34 “Misure urgenti in materia di salute, sostegno al lavoro e all'economia, nonché di politiche sociali connesse all'emergenza epidemiologica da Covid-19”
- ◆ Legge 11 settembre 2020, n. 120 “Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 16 luglio 2020, n. 76, recante misure urgenti per la semplificazione e l'innovazione digitale”
- ◆ Legge 30 dicembre 2020, n. 178 (Legge di Bilancio 2021)
- ◆ Decreto legge 13 marzo 2021, n. 30 “Misure urgenti per fronteggiare la diffusione del Covid-19 e interventi di sostegno per lavoratori con figli minori in didattica a distanza o in quarantena”
- ◆ Decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del 31 marzo 2021 n. 72 “Linee guida sul rapporto tra pubbliche amministrazioni ed enti del terzo settore negli artt. 55-57 del d.lgs. n.117/2017 (Codice del Terzo Settore)”
- ◆ Legge 21 maggio 2021, n. 69 “Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 22 marzo 2021, n. 41, recante misure urgenti in materia di sostegno alle imprese e agli operatori economici, lavoro, salute e servizi territoriali, connesse all'emergenza da Covid-19



3 Trattamenti

3.1 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. Negli anni Novanta, 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.

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.

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 di prezzi e rimborsabilità dei farmaci orfani a livello nazionale, riducendo i tempi di attesa per l'accesso ai medicinali per i pazienti che soffrono di malattie rare.

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

V. RIUNIRE A LIVELLO EUROPEO LE COMPETENZE SULLE MALATTIE RARE



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

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

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

L'Italia a differenza di altri paesi europei ha da tempo mostrato 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, laddove ne ricorrano le condizioni, accedere al farmaco anche attraverso una delle seguenti procedure:

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

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

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

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

Infine, con il Decreto legge 69/2013, art. 44 "*Disposizioni per la classificazione dei farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica*", l'AIFA valuta, ai fini della classificazione e della rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale, i farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica, per i quali è stata presentata la relativa domanda corredata della necessaria documentazione, in via prioritaria e dando agli stessi precedenza rispetto ai procedimenti pendenti alla data di presentazione della domanda di classificazione. In tal caso, il termine per la valutazione è ridotto a cento giorni

(cd. «fast track autorizzativo»). In caso di mancata presentazione entro trenta giorni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco orfano e di eccezionale rilevanza terapeutica, l'AIFA sollecita l'azienda titolare della relativa autorizzazione all'immissione in commercio a presentare la domanda di classificazione e di rimborsabilità entro i successivi trenta giorni. Decorso inutilmente tale termine, viene data informativa nel sito istituzionale dell'AIFA e viene meno la collocazione nell'apposita classificazione "Cnn" (fascia C non negoziata).

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

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

Il **Decreto 16 gennaio 2015** "Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva" ha disciplinato l'accesso, previa autorizzazione dell'AIFA alla produzione e all'impiego e con monitoraggio obbligatorio, a medicinali di terapia avanzata al di fuori dei trial clinici e dei programmi di uso compassionevole per uso nel singolo paziente su richiesta del medico curante, con somministrazione in centro ospedaliero sotto la responsabilità del medico.

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

Principali provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2016-2020

- ▶ Decreto del Ministero della Salute 7 settembre 2017 “Disciplina dell’uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”
- ▶ Legge 30 dicembre 2018, n. 145 (Legge di Bilancio 2019)

Obiettivo informativo		
Numero di farmaci orfani autorizzati nell’Unione Europea e disponibili in Italia negli ultimi 5 anni (dato al 31.12 di ogni anno)		
Anno	Numero di farmaci orfani complessivamente disponibili in Italia (dato al 31.12)	Numero di farmaci orfani autorizzati dall’EMA inseriti nel registro comunitario
2015	66 (75,9%)	87
2016	71 (78,0%)	91
2017	92 ¹ (92,9%)	99
2018	109 (80,7%)	135
2019	71 ² (64,0%)	111 ³
2020	75 ⁴ (68,2%)	110 ⁵

Obiettivo informativo				
Spesa e consumo di farmaci orfani in Italia negli ultimi 5 anni e confronto con il totale dei consumi e della spesa farmaceutica ⁶				
Anno	Consumi di farmaci orfani (in DDD) (Mln)	% sul totale d ei consumi	Totale della spesa per farmaci orfani (Mln €)	% sul totale della spesa
2015	10,3	0,04%	1.212	5,49%
2016	11,4	0,04%	1.393	6,12%
2017	12,7	0,05%	1.599	7,19%
2018	12,2	0,05%	1.781	8,10%
2019	9,7	0,04%	1.547	6,60%

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione
AIFA, Rapporto OSMED 2016-2020 AIFA, Lista farmaci orfani al 31.12.2020	2015-2019 2020	Output

¹Il 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.

² 6 farmaci sono inclusi sebbene la scadenza brevettuale sia terminata in corso d’anno: ne rimangono attivi 65.

³ Di cui 6 sono usciti dalla lista dei farmaci orfani, perché la scadenza brevettuale è terminata nel corso del 2019; ne restano, dunque, attivi 105.

⁴ 4 farmaci sono inclusi sebbene la scadenza brevettuale sia terminata in corso d’anno: ne rimangono attivi 71.

⁵ Dato aggiornato a settembre 2020.

⁶ 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. A partire dal 2019 si osserva un’ulteriore interruzione della serie storica per effetto delle modifiche introdotte dalla Legge di Bilancio 2019 che ha cambiato la definizione della lista di farmaci orfani in Italia e, analogamente, i dati non sono più confrontabili con quelli degli anni precedenti. I dati relativi all’anno 2020 non sono ancora disponibili.

Nei 20 anni trascorsi dall'introduzione a livello europeo della normativa sui farmaci orfani - Regolamento CE n. 141/2000 - sono state ben 3.678 le richieste di designazione di farmaco orfano (di cui 235 nel 2020, 233 nel 2019 e 236 nel 2018): di queste 2.282 (62%) risultavano essere state accolte al 31 dicembre 2020: 149 nel 2020, 113 nel 2019 e 169 nel 2018⁷. In ragione del complesso iter che va dalla designazione di farmaco orfano all'autorizzazione sono ancora, però, pochi i farmaci designati orfani che hanno raggiunto successivamente l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC): al 31 dicembre 2020 erano poco più del 8%⁸. Nel 2020 sono state concesse dalla Commissione Europea 21 nuove autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali orfani (erano state 5 nel 2019 e 22 nel 2018) portando a 190 il totale complessivo dei farmaci designati orfani con un'autorizzazione all'immissione in commercio valida in tutta l'Unione Europea⁹.

Secondo le più recenti elaborazioni dell'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR¹⁰), a livello Europeo si è assistito ad un raddoppio del tempo che mediamente intercorre tra la designazione orfana e la richiesta di autorizzazione, attraverso la procedura centralizzata all'EMA: dai 34 mesi per i farmaci autorizzati dall'EMA fra il 2003 ed il 2004, ai 73 mesi per i farmaci autorizzati tra il 2015 ed il 2016 ai 76 mesi per i farmaci autorizzati nel biennio 2017-2018. L'incremento dei tempi del procedimento è, però, principalmente riconducibile alla presentazione della richiesta di designazione di farmaco orfano in una fase più precoce dello sviluppo del farmaco: conseguentemente intercorre un maggior tempo fra la designazione e la richiesta di autorizzazione da parte delle Aziende, mentre rimane sostanzialmente stabile il tempo necessario a EMA per concedere l'autorizzazione, confermando i progressi già segnalati in precedenza su questo fronte¹¹⁻¹². Dalla stessa fonte si ricava che, anche grazie alle modifiche normative intervenute negli ultimi anni per facilitare l'accessibilità del farmaco che sono state sopra richiamate, 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 26 mesi nel triennio 2009/2011 a 10 mesi nel biennio 2018/2019¹³. Va tuttavia, osservato, come esplicitato nell'ultimo Rapporto OSSFOR che *“solo il 15% dei farmaci orfani termina il processo “interno” di negoziazione entro 100 giorni”*.

A fine 2019 erano 71 i farmaci orfani disponibili in Italia su 111 autorizzati dall'EMA¹⁴ (64,0%): erano 109 (inclusi 9 prodotti classificati con la fascia di rimborsabilità Cnn¹⁵) su 135 (80,7%) al 31.12.2018. Dei 40 rimanenti, a fine 2019 per 11 medicinali non era stata mai presentata la domanda di negoziazione della rimborsabilità e del prezzo da parte dell'azienda farmaceutica mentre per 9 era stata fatta domanda ma l'iter di negoziazione non si era ancora concluso a fine 2019. Tuttavia, 5 di essi erano comunque disponibili, perché in classe Cnn, e 7 in classe C (quindi disponibili, ma non rimborsati dal SSN), mentre gli altri 13 farmaci erano comunque accessibili sul territorio tramite ulteriori canali di erogazione che l'AIFA mette a disposizione dei pazienti (Legge 648/96 e Art. 8 della Legge 326/2003). Nel corso del 2020 AIFA ha approvato la determina di definizione di prezzo e rimborsabilità per ulteriori 10 farmaci orfani autorizzati dall'EMA: a fine 2020 erano quindi complessivamente 75 i farmaci orfani disponibili in Italia (di cui 4 con scadenza brevettuale in corso d'anno; ne rimangono dunque attivi 71).

⁷ EMA, “Annual report on the use of the special contribution for orphan medicinal products – Year 2020”, 15 febbraio 2021.

⁸ Fonte: European Medicines Agency/Rare disease (orphan) designations

⁹ EMA, “Annual report on the use of the special contribution for orphan medicinal products – Year 2020”, 15 febbraio 2021.

¹⁰ Osservatorio Farmaci Orfani, “IV Rapporto Annuale OSSFOR – Accesso al mercato, spesa e innovatività dei farmaci orfani”, Novembre 2020.

¹¹ Osservatorio Farmaci Orfani, “III Rapporto Annuale OSSFOR – La presa in carico dei pazienti con MR: l'impatto dei nuovi LEA e l'accorpamento delle ASL”, Novembre 2019

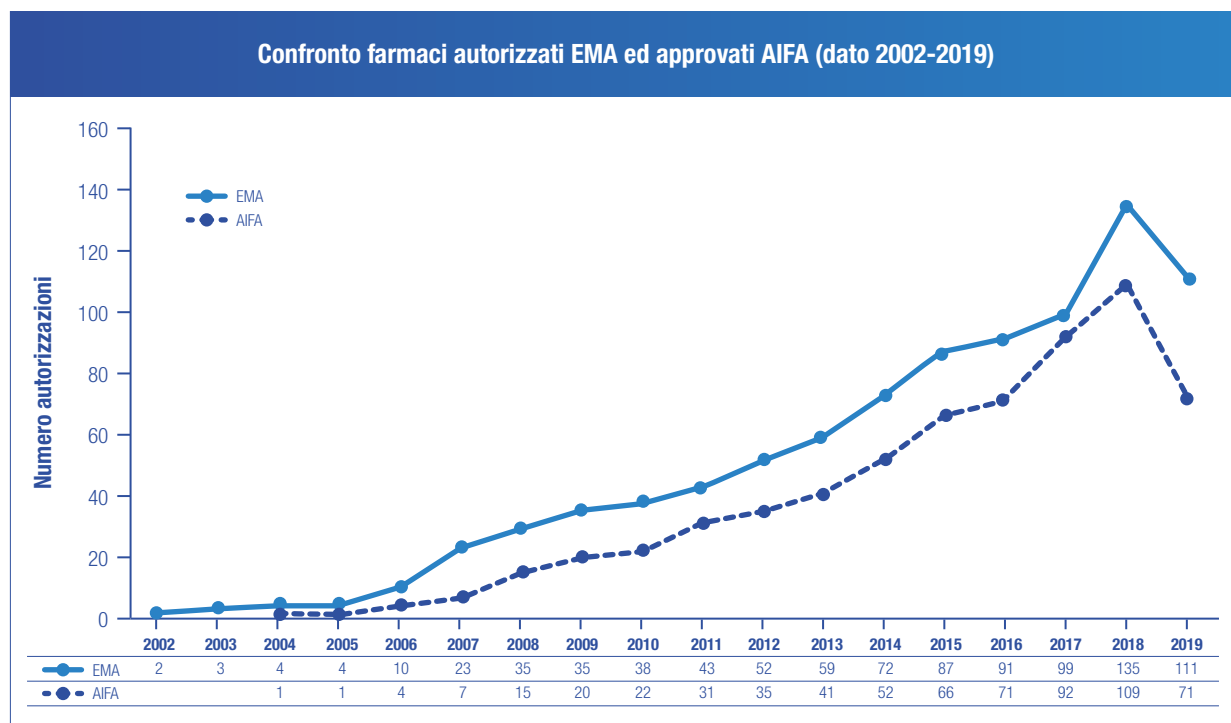
¹² Osservatorio Farmaci Orfani, “I Rapporto Annuale OSSFOR – Impatto e Governance delle malattie rare e dei farmaci orfani”, Novembre 2017.

¹³ The European House – Ambrosetti (2019), Meridiano Sanità 2019.

¹⁴ Di cui 6 sono usciti dalla lista dei farmaci orfani, perché la scadenza brevettuale è terminata nel corso del 2019; al 31.12.2019 ne rimanevano, dunque, attivi 105 a livello europeo (65 in Italia).

¹⁵ Il medicinale classificato Cnn (classe C non negoziata) può essere commercializzato in Italia, anche prima della presentazione della domanda di negoziazione e prezzo da parte dell'azienda produttrice, ma la spesa per l'acquisto non è rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale.

Negli anni precedenti si era assistito ad un aumento del numero di farmaci orfani che era stato accompagnato da un incremento sia dei consumi di farmaci orfani, misurati in termini di *Defined Daily Dose* (DDD¹⁶), che era passato dai 8,5 milioni del 2014 ai 12,2 milioni del 2018 (+44%, anche se in leggero calo rispetto ai 12,7 milioni del 2017), sia della spesa per i farmaci orfani che era passata dai 1.060 milioni di € del 2014 ai 1.781 milioni di € del 2018 (+68%), con un trend in continua crescita. In termini di DDD/1000 abitanti die, nel 2018 si era osservato un maggior consumo di farmaci orfani nelle Regioni del Sud, e conseguentemente anche una maggiore spesa. Nel quinquennio 2014-2018, l'incidenza del consumo dei farmaci orfani sul totale del consumo di farmaci era passata dallo 0,03% allo 0,05% mentre l'incidenza della spesa per i farmaci orfani sul totale della spesa era salita dal 5,3% al 8,1%, con un'ulteriore crescita nel 2018 rispetto all'anno precedente, anche se con un incremento marginale decrescente. Nel 2019 sono evidenti gli effetti della sopra citata Legge di Bilancio 2019 (Legge 31 dicembre 2018, n. 145) la quale ha previsto che i farmaci orfani che beneficeranno dell'esclusione del pagamento degli oneri di ripiano saranno solo quelli autorizzati dall'EMA e inclusi nel Registro europeo dei medicinali orfani. Coerentemente con la previsione normativa, a partire dall'anno 2019, la lista dei farmaci orfani AIFA ha subito delle modificazioni nei criteri di inclusione rispetto alle liste pubblicate negli anni precedenti. I dati sulla spesa non sono quindi confrontabili con quelli degli anni precedenti. Nel 2019 la spesa dei farmaci orfani, comprensiva dell'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche e dell'erogazione in regime di assistenza convenzionata, è stata pari a circa 1,5 miliardi di euro, corrispondente al 6,6% della spesa farmaceutica a carico del SSN. Per quanto riguarda i consumi, sono state erogate 9,7 milioni di dosi di farmaci orfani, vale a dire lo 0,04% del consumo farmaceutico totale. Nel 2019 si osserva un maggior consumo in termini di DDD/1000 abitanti die di farmaci orfani nelle Regioni del Centro e del Nord e, conseguentemente, anche una maggiore spesa: la sola PA di Bolzano presenta un trend di spesa in contro-tendenza rispetto alla generale diminuzione determinata dalla variazione dei criteri di inclusione nella lista AIFA dei farmaci orfani (vd. box di approfondimento). I farmaci orfani con il requisito dell'innovatività sono stati 10 nel 2019 (erano 8 nel 2018) con una spesa complessiva di oltre 428,3 milioni di euro (345,1 milioni di euro nel 2018).



Fonte: Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2019. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020.

¹⁶ La defined daily dose (DDD) o dose definita giornaliera è l'unità di misura standard della prescrizione farmaceutica, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come la "dose di mantenimento giornaliera media di un farmaco utilizzato per la sua indicazione principale nell'adulto" (http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/).

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) ¹⁷	Numero di nuovi inserimenti nell'anno
2015	27	5 ¹⁸
2016	27	1
2017	28	2
2018	31 ¹⁹	4 ²⁰
2019	29	1
2020	35	12

Obiettivo informativo					
Richieste di riconoscimento di utilizzo off-label di farmaci per malattie rare presentate negli ultimi 5 anni e stato delle relative richieste al 31.12 di ogni anno					
Anno	Numero di farmaci per i quali è stato richiesto il riconoscimento dell'uso off-label per malattia rara	Stato delle richieste per tipologia di esito			
		N			
2016	15	1	Accolte		
		4	In valutazione		
		10	Rifiutate		
2017	13	5	Accolte		
		0	In valutazione		
		8	Rifiutate		
2018	14	6 ²¹	Accolte		
		2	In valutazione (approfondimento)		
		6	Rifiutate		
2019	17	9	Accolte		
		4	In valutazione		
		4	Rifiutate		
2020	23	4	Accolte		
		0	In valutazione		
		19	Rifiutate		
Fonte		Periodo di riferimento		Tipologia di informazione	
AIFA		2016-2020		Output	

¹⁷ Il dato è riferito solo ai medicinali inseriti nella lista 648/1996 e soggetti a monitoraggio clinico e di spesa e non a quelli con uso consolidato.

¹⁸ Nel dato è inclusa la Cladribina inserita nella lista dei farmaci 648/96 con uso consolidato per il trattamento dell'istiocitosi a cellule di Langerhans.

¹⁹ Il dato non è comprensivo di 2 farmaci per i tumori rari.

²⁰ Nel 2018 è stata accolta 1 richiesta di inserimento per tumori rari ma il relativo provvedimento non è stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale. Il dato non è comprensivo di questa richiesta.

²¹ Il dato non coincide con quello relativo al numero di nuovi inserimenti nell'elenco della Legge 648/1996 per le malattie rare nell'anno 2018 in quanto per 2 richieste di inserimento non è stato pubblicato nel corso dell'anno in GU il relativo provvedimento di inserimento.

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 pazienti, 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 27 del 2015 ai 35²² del 2020 (sul totale complessivo di 119; 29,4%) con 12²³ nuovi inserimenti nel corso del 2020.

Nell'anno 2020 sono stati inclusi nell'elenco i seguenti medicinali per le malattie rare con le indicazioni terapeutiche di seguito specificate:

1. Bevacizumab (originator o biosimilare) per il trattamento della neurofibromatosi di tipo 2;
2. l'associazione di Carboplatino + Paclitaxel per il trattamento del carcinoma del timo;
3. Ibrutinib per il trattamento dei linfomi non Hodgkin B della zona marginale recidivati/refrattari dopo almeno una linea di chemio-immunoterapia con anti-CD20;
4. Infliximab (originator o biosimilare) per il trattamento dei pazienti con sarcoidosi severa e/o con localizzazioni potenzialmente fatali che hanno fallito la I e II linea di trattamento (steroidi e agenti citotossici);
5. Peginterferone alfa 2 a per le forme refrattarie della malattia di Behçet;
6. Lenvatinib per il trattamento del carcinoma adenoide cistico;
7. Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) per il trattamento entro i primi sei mesi di vita di pazienti con diagnosi genetica (mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 2 copie del gene SMN2) o diagnosi clinica di atrofia muscolare spinale di tipo 1 (SMA 1);
8. Plasminogeno per il trattamento della congiuntivite lignea;
9. Regorafenib per il trattamento del glioblastoma multiforme recidivato;
10. Rituximab (originator o biosimilare) per il trattamento della leucemia linfoblastica;
11. Trastuzumab (originator o biosimilare) per il trattamento dei tumori sierosi dell'endometrio metastatico, HER2 amplificati in associazione con Carboplatino e Paclitaxel;
12. Venetoclax per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi non candidabili a chemioterapia intensiva di induzione o con età ≥ 75 anni, in combinazione con Azacitidina o Decitabina;

²² Di cui 10 per tumori rari.

²³ Di cui 8 per tumori rari.

Nell'anno 2020 sono, invece, stati esclusi dalla lista di cui della Legge n. 648/1996 due medicinali per malattie rare²⁴ per le motivazioni di seguito specificate:

1. isteamina cloridrato (Cystaran e Cystadrops) per la prevenzione e rimozione dei depositi corneali di cristalli di cistina nella cistinosi nefropatica: i medicinali Cystaran e Cystadrops stati esclusi a seguito della pubblicazione del provvedimento relativo alla definizione del prezzo e della rimborsabilità del medicinale Cystradrops per la medesima indicazione inserita nella lista 648/1996;
2. Edaravone per il Trattamento della sclerosi laterale amiotrofica: il medicinale è stato escluso in quanto in data 24 maggio 2019 la ditta farmaceutica Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH, che aveva presentato a EMA la domanda di autorizzazione per il medicinale Radicava, a base di Edaravone, ha notificato al CHMP il ritiro della domanda. In particolare, il CHMP al momento di tale ritiro era del parere che, a causa della mancanza di comprovata efficacia, i benefici di Radicava non fossero superiori ai suoi rischi.

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 82 con una media in lieve crescita nel 2020: sono infatti state 23 le richieste (di cui 4 accolte e 19 rifiutate). L'elenco dei medicinali inclusi nella Legge n. 648/1996 erogabili a totale carico del SSN è pubblicato dall'AIFA (<https://www.aifa.gov.it/legge-648-96>) 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 appropriatezza²⁵.

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
2016	20	7.410.210
2017	82	14.086.684
2018	164 ²⁶	n.d.
2019	991 ²⁷	n.d.
2020	1.361 ²⁸	n.d.

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione
AIFA,	2016-2020	Output

Come ricordato sopra la Legge 326/2003, Art. 48 (Fondo AIFA), ha disciplinato l'istituzione di un **Fondo Nazionale per l'impiego di farmaci orfani per le malattie rare e di medicinali che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie**. Il fondo nel 2016 ammontava 32 milioni di euro nel 2016, per poi crescere fino a 35,5 milioni di euro nel 2017 e circa 36 milioni di euro nel 2018, e quindi calare

²⁴ Nessuno dei due aveva un'indicazione terapeutica per tumori rari.

²⁵ Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016.

²⁶ I dato sale a 575 includendo anche i tumori rari.

²⁷ Il dato sale a 1.751 includendo anche i tumori rari.

²⁸ Il dato sale a 2.298 includendo anche i tumori rari.

a 33,5 milioni di euro nel 2019. Nel 2020 il fondo è stato pari a 32,6 milioni di euro: la metà di queste risorse (circa 16,3 milioni di euro) è destinata all'acquisto di farmaci orfani per malattie rare e farmaci non ancora autorizzati, ma che rappresentano una speranza di cura per patologie gravi.

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

L'accesso a questa opportunità (di cui ad inizio 2019 è stata ridefinita la relativa modulistica di riferimento disponibile al [link](https://www.aifa.gov.it/fondo-nazionale-aifa) <https://www.aifa.gov.it/fondo-nazionale-aifa>) da parte delle persone con malattia rara fino all'anno 2016 era stato decisamente residuale: un numero medio annuo di pazienti inferiore alla decina nel triennio 2013-2015 e una spesa contenuta rispetto all'ammontare del fondo disponibile. L'anno 2016 ha evidenziato una prima decisa crescita rispetto al passato: sia in termini assoluti (20 richieste accolte nel 2016 a fronte, però, di 75 richieste (26,7%) per 72 pazienti, considerato che 3 sono rinnovi) che, soprattutto, in termini di spesa (la media di 165.000 € nel biennio 2013-2014, salita nel 2015 a 1.094.130 € ha toccato il picco dei 7.410.210 € nel 2016, una cui parte è legata a richieste approvate nel 2015 ma autorizzate nel 2016). I dati relativi al 2017 hanno confermato e amplificato questo trend di crescita: sono state 82 le persone con malattia rara che hanno usufruito del fondo AIFA – a fronte di 126 richieste (65,1%²⁹) - per un importo complessivo di spesa superiore ai 14 milioni di euro (saturando quasi l'80% della quota del Fondo AIFA disponibile per l'acquisto di farmaci orfani per malattie rare e farmaci non ancora autorizzati). Nel corso del 2018 si era già registrato un forte aumento delle richieste di accesso al fondo: 774 in tutto, di cui 605 nell'ambito delle malattie rare (423 delle quali solo per i tumori rari). La maggior parte delle richieste pervenute (circa il 33% del totale) ha riguardato il trattamento con il medicinale Venetoclax di pazienti affetti da leucemia mieloide acuta recidivata/refrattaria. Le PcMR beneficiarie del Fondo AIFA nel 2018 erano raddoppiate rispetto all'anno precedente: si è passati, infatti, da 82 persone a 164 (a fronte di 182 richieste; 90,1%): il dato sale a 575 (a fronte di 774 richieste; 74,3%) includendo anche i tumori rari (411 beneficiari a fronte di 592 richieste; 69,4%). Nel corso del 2019 si è registrato un aumento ancora più marcato del numero di pazienti che hanno avuto risposta positiva alla richiesta di accesso al fondo AIFA: 991 con malattia rara (cui vanno aggiunti 760 persone con tumori rari per un totale di 1.751 pazienti) su un totale di 2.151 pazienti (di cui 1.248 con malattia rara) che hanno presentato richiesta di accesso al fondo (l'81,4% delle richieste è stato accolto 79,4% per le malattie rare e 84,1% per i tumori rari). Nel 2020 assistiamo, ancora una volta, ad un aumento di pazienti a cui è stata accettata la richiesta di accesso al fondo AIFA: 1.361 persone con malattia rara su 1.641 facenti richiesta³⁰ (82,9%) e 937 pazienti con tumori rari su 1.293 facenti richiesta (72,4%): complessivamente 2.298 beneficiari su 2.934 persone che ne hanno fatto richiesta (78,3%). Il dato relativo alla spesa riferita agli accessi al fondo 5% per l'anno 2020 al momento della pubblicazione non è disponibile in quanto è in fase di elaborazione. **È facile attendersi che il trend di crescita evidenziato possa a breve portare ad una saturazione del fondo, una volta esaurito anche l'utilizzo degli avanzi degli anni precedenti.**

²⁹ 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.

³⁰ Per la stessa persona possono essere presentate una o più richieste di rinnovi per l'accesso al fondo per il beneficio ottenuto.

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). ³¹		
Anno	Numero di pazienti inseriti nei programmi di uso compassionevole	Numero di principi attivi considerati nei programmi di uso compassionevole
2015	306	10 ³²
2016	328	13
2017	213	10
2018	n.d.	n.d.
2019	975 ³³	n.d.

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
2016	234	3
2017	9	3
2018	211	n.d.
2019	16	n.d.
2020	31	n.d.

Obiettivo informativo			
Uso non ripetitivo di terapie avanzate di cui al D.M. 16 gennaio 2015 (anni 2016-2020)			
Anno	Numero di richieste presentate ai sensi del D.M. 16 gennaio 2015	Numero di autorizzazioni AIFA ai sensi del D.M. 16 gennaio 2015	Numero di autorizzazioni AIFA ritirate ai sensi del D.M. 16 gennaio 2015
2016	7	7	0
2017	11	10	1
2018	10	9	1
2019	16	16	0
2020	31	31	0

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione
AIFA, Rapporto OSMED 2015-2019 AIFA	2016-2020 2019-2020	Output

³¹ I dati relativi all'anno 2020 non sono ancora disponibili

³² Uno di questi principi attivi ha quattro indicazioni terapeutiche diverse.

³³ Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" di cui al D.M. 7 settembre 2017 (cd. "uso compassionevole"): programmi aperti nel corso del 2019.

Nonostante i notevoli progressi della medicina nella diagnosi e nella terapia di molte malattie, esistono ancora delle aree terapeutiche cosiddette 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 cosiddetto “uso compassionevole dei medicinali”, intendendo con questo termine, ai sensi dell’art. 83 comma 2 del Regolamento CE n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 Marzo 2004, attualmente vigente in ambito comunitario, “*la messa a disposizione, per motivi umanitari, di un medicinale ad un gruppo di pazienti affetti da una malattia cronica o gravemente invalidante o la cui malattia è considerata potenzialmente letale, e che non possono essere curati in modo soddisfacente con un medicinale autorizzato. Il medicinale in questione deve essere oggetto di una domanda di autorizzazione all’immissione in commercio a norma dell’art. 6 del Regolamento o essere sottoposto a sperimentazione*”. In Italia il D.M. 8/5/2003 “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica” rappresenta lo strumento normativo che stabilisce le procedure e le modalità di accesso a terapie farmacologiche sperimentali per il trattamento di patologie gravi, di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche. L’accesso al medicinale sperimentale prevede un’autorizzazione all’uso da parte del Comitato Etico nel cui ambito di competenza tale richiesta ha avuto origine, stante la preventiva dichiarata disponibilità dell’Azienda farmaceutica produttrice alla fornitura gratuita del medicinale. L’applicazione del decreto ha lo scopo di assicurare la possibilità di accesso a terapie farmacologiche innovative e ancora sperimentali, ai farmaci orfani per le malattie rare, in linea con gli scopi terapeutici e non sperimentali propri del D.M. 8/5/2003, per il trattamento di pazienti gravi, in pericolo di vita, oppure affetti da malattie rare laddove a giudizio del medico non esistano ulteriori valide opportunità terapeutiche. Nel quadriennio 2014 - 2017 si assiste ad una crescita del numero di pazienti inseriti e dei principi attivi considerati nei programmi di trattamento con farmaci orfani ai sensi del D.M. 8 maggio 2003, anche se va evidenziato come l’ultima annualità segnali una flessione (213 pazienti inseriti e 10 principi attivi considerati nel 2017). Il dato relativo all’ultimo anno, riferito alla disciplina ridefinita con l’approvazione del Decreto del Ministero della Salute 7 settembre 2017 “*Disciplina dell’uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica*”, riporta un totale di quasi 1.000 persone per le quali sono state aperte dei programmi di uso compassionevole nel corso del 2019. I dati relativi ai programmi di uso compassionevole aggiornati al 11 giugno 2021 (<https://www.aifa.gov.it/farmaci-a-uso-compassionevole>) evidenziano l’esistenza di 48 programmi di uso compassionevole di cui 13 avviati nel 2019, 16 nel 2020 e 14 finora nel 2021: di questi 41 sono in corso mentre 2 risultano chiusi all’inserimento di nuovi pazienti e 5 sono chiusi per l’inclusione di nuovi pazienti.

Per quanto attiene ai programmi di cd. “uso compassionevole” con farmaci destinati alle malattie rare pur non avendo ricevuto la qualifica di farmaco orfano, dopo il 2017, anno in cui si era assistito ad un deciso calo del numero di pazienti inseriti, il 2018 aveva fatto registrare un’inversione di tendenza ritornando su livelli di poco inferiori a quelli del 2016 (n=211). Nel 2019 c’è stato un nuovo sensibile calo del numero di pazienti inseriti in programmi di cd. “uso compassionevole” con farmaci destinati alle malattie rare pur non avendo ricevuto la qualifica di farmaco orfano segnala un nuovo consistente calo e si attesta a che viene solo parzialmente invertito nel 2020 con 31 pazienti inseriti (a fronte dei 16 del 2019).

Infine, il Decreto 16 gennaio 2015 “*Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva*” ha disciplinato l’accesso, previa autorizzazione dell’AIFA alla produzione e all’impiego e con monitoraggio obbligatorio, a medicinali di terapia avanzata al di fuori dei trial clinici e dei programmi di uso compassionevole per uso nel singolo paziente su richiesta del medico curante, con somministrazione in centro ospedaliero sotto la responsabilità del medico. I numeri dei primi 4 anni di applicazione sono stati molto bassi - una media di meno di 10 richieste nel quadriennio - ma con un elevato livello di approvazione (superiore al 90%), che raggiunge il massimo - 100,0% - nel 2020 dove le richieste sono state in tutto 31.

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 2016	Quantità prodotte 2017	Quantità prodotte 2018	Quantità prodotte 2019	Quantità prodotte 2020
Ketoconazolo 200 mg capsule	Sindrome di Cushing	Si	2008	/	/	/	/	/
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	934.950	1.000.000	1.100.000	1.390.000	1.405.900
Colestiramina 3 g buste	Sindrome di Crigler Najjar	Si	2010	3.021	5.000	5.200	5.300	5.270
D-Penicillamina 150 mg - capsule	Terapia Morbo di Wilson	No	2011	1.309.100	1.250.000	1.300.000	1.100.00	1.200.000
Niaprazina bustina polvere per soluzione orale 15 mg/5ml	P. Neurologiche Infantili - Disturbi del sonno	No	2014	5.031	6.700	7.000	7.500	9.530
Tiopronina 250 mg compresse	Cistinuria	No	2014	691.500	700.000	800.000	600.000	700.000
Mexiletina 50 mg capsule	Miotonie - Aritmie	N.A.	5/2014	-	166.250	-	-	220.650
Tremaril	Distonie Focali	Si	2015	-	-	-	-	-
Fonte		Periodo di riferimento			Tipologia di informazione			
Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare		2016-2020			Output			

Il ruolo dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare³⁴ Unità produttiva dell'Agencia Industrie Difesa è andato gradualmente affermandosi nel tempo fino a d essere pienamente riconosciuto anche nel PNMR 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 farmaci e altri trattamenti per le malattie rare". Il numero 4 del 2012, 6 nel 2016 e le quantità di produzioni autorizzate ai sensi del D.Lgs. 24.4.2016 n° 219 Articolo 5 non fanno altro che confermare questo quadro. Attività che non si è arrestata in epoca Covid-19.

Dal mese di gennaio 2017 è iniziata e continua la distribuzione della cannabis terapeutica sulla base di un accordo quadro tra il Ministero della Difesa e della Salute del 18 settembre 2014.

³⁴ www.farmaceuticomilitare.it

APPROFONDIMENTO

Consumi e spesa per farmaci orfani (lista AIFA) per Regione nel 2019³⁵ e variazione percentuale rispetto al 2018³⁶

Regione	Spesa	DDD	Incidenza % su totale spesa nazionale per FO	Spesa pro capite (e variazione % su 2018)	DDD/1.000 abitanti die (e variazione % su 2018)
Piemonte	115.913.954	757.234	7,5	25,3 (-5,9%)	0,45 (-11,8%)
Valle d'Aosta	1.872.112	13.150	0,1	14,5 (-1,4%)	0,28 (-12,5%)
Lombardia	236.261.267	1.366.839	15,3	23,6 (-4,5%)	0,37 (-15,9%)
PA Bolzano	14.445.972	83.477	0,9	29,0 (+18,9%)	0,46 (-8,0%)
PA Trento	10.707.391	63.521	0,7	20,1 (-9,9%)	0,33 (-13,2%)
Veneto	127.273.354	767.067	8,2	25,8 (-12,5%)	0,43 (-17,3%)
Friuli VG	35.427.534	220.093	2,3	27,4 (-8,4%)	0,47 (-16,1%)
Liguria	46.150.552	284.008	3,0	26,8 (-7,6%)	0,45 (-21,1%)
Emilia-Romagna	131.268.219	760.639	8,5	28,8 (-10,3%)	0,46 (-25,8%)
Toscana	104.233.516	636.909	6,7	26,7 (-9,8%)	0,45 (-13,5%)
Umbria	29.236.735	190.138	1,9	31,6 (-9,2%)	0,56 (-24,3%)
Marche	47.065.143	315.568	3,0	29,8 (-7,7%)	0,55 (-19,1%)
Lazio	143.962.477	927.857	9,3	24,9 (-19,7%)	0,44 (-22,8%)
Abruzzo	32.935.200	243.368	2,1	24,7 (-20,6%)	0,50 (-20,6%)
Molise	7.983.385	50.008	0,5	25,3 (-8,3%)	0,43 (-34,8%)
Campania	137.198.055	927.857	8,9	25,7 (-23,1%)	0,48 (-18,6%)
Puglia	120.433.691	755.803	7,8	30,5 (-13,4%)	0,52 (-26,8%)
Basilicata	14.897.976	100.252	1,0	26,4 (-22,0%)	0,49 (-30,0%)
Calabria	49.048.417	307.339	3,2	26,0 (-21,7%)	0,45 (-27,4%)
Sicilia	105.680.903	657.462	6,8	22,0 (-21,7%)	0,37 (-24,5%)
Sardegna	35.068.249	235.246	2,3	20,8 (-5,5%)	0,38 (-26,9%)
Italia	1.547.064.100	9.663.700	100,0	25,6 (-12,9%)	0,44 (-20,0%)
Nord	719.320.354	4.316.028	46,5	25,4 (-7,6%)	0,42 (-17,6%)
Centro	324.497.871	2.070.338	21,0	26,6 (-14,2%)	0,46 (-20,7%)
Sud e Isole	503.245.876	3.277.335	32,5	25,3 (-19,2%)	0,45 (-25,0%)

³⁵ Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2019. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020

³⁶ Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019

I preparati galenici

La peculiarità dei preparati galenici è quella di creare un farmaco personalizzato, su misura del paziente con forma e dosaggio personalizzati, nonché la possibilità di venire incontro alle esigenze dei pazienti con celiachia, intolleranze alimentari o allergie a un particolare principio attivo. I preparati galenici offrono quindi la possibilità di fornire farmaci, non in commercio, ma necessari al trattamento di alcune malattie rare. Questo compito viene spesso esercitato dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare, che ha come missione istituzionale la produzione di medicinali e presidi di interesse strategico ed etico. Altre volte a intervenire è la farmacia ospedaliera per rispondere alle esigenze dei pazienti ma con un grado di risposta fortemente differenziato nel territorio nazionale.

I preparati galenici si suddividono in:

- ▶ preparato magistrale o formula magistrale: il medicinale preparato in farmacia in base ad una prescrizione medica (da qui *magister*) destinata ad un determinato paziente;
- ▶ preparato officinale o formula officinale: il medicinale preparato in farmacia in base alle indicazioni di una farmacopea di un Paese membro dell'Unione Europea e destinato ad essere fornito direttamente ai pazienti che si servono in tale farmacia.

Al 31.12.2020 sono 10 le Regioni/Province Autonome ad aver disciplinato la materia della preparazione e distribuzione dei prodotti galenici per le malattie rare, mentre in numerose altre regioni, nonostante la materia non sia stata specificatamente normata, viene comunque garantita la preparazione del prodotto galenico tramite le farmacie ospedaliere (ad esempio in Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia, Umbria).

REGIONE/PA	Ha disciplinato la materia della preparazione e distribuzione dei prodotti galenici per le malattie rare (al 31.12.2020)
Abruzzo	SI
Basilicata	SI
Calabria	n.d.
Campania	NO
Emilia-Romagna	NO
Friuli-Venezia Giulia	NO
Lazio	NO
Liguria	NO
Lombardia	SI
Marche	NO
Molise	NO
Piemonte	SI
P.A. Bolzano	SI
P.A. Trento	SI
Puglia	NO
Sardegna	SI
Sicilia	NO
Toscana	SI
Umbria	NO
Valle d'Aosta	SI
Veneto	SI

Fonte: rilevazione UNIAMO 2021

3.2 TERAPIE AVANZATE E INNOVATIVE³⁷

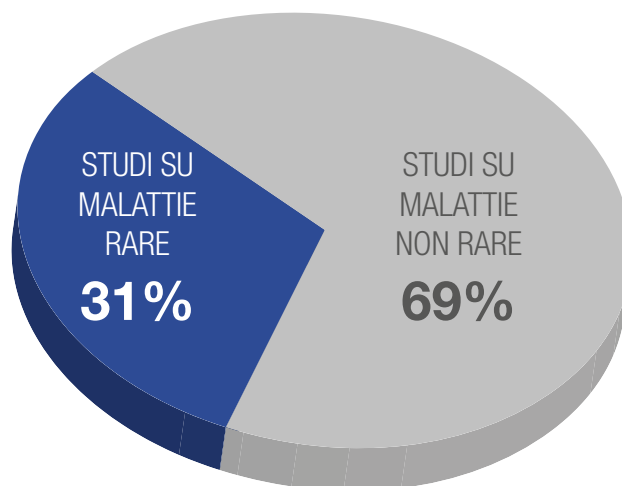
Le Terapie Avanzate o ATMP (Advanced Therapy Medicinal Product) rappresentano una grande innovazione medica. Le ATMP includono una molteplicità di prodotti medicinali definiti dal Regolamento (CE) N. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della Direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004. L'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) distingue tre tipologie di terapie avanzate:

- ▶ terapie geniche: medicinali che contengono acidi nucleici, ricombinati, allo scopo di andare a rimpiazzare, riparare, regolare, modificare sequenze genetiche inducendo un effetto profilattico, diagnostico, terapeutico;
- ▶ prodotti medicinali di terapia cellulare somatica: consistono in cellule o tessuti manipolati, non più destinati alle loro funzioni originali;
- ▶ prodotti di ingegneria tissutale: cellule o tessuti fortemente manipolati allo scopo di riparare, rigenerare, sostituire tessuto umano.

All'interno dell'Unione Europea tutte le Terapie Avanzate vengono autorizzate dall'EMA tramite una procedura centralizzata che prevede una valutazione preliminare da parte del CAT (Committee for Advanced Therapies). Tale comitato, composto da personale altamente qualificato, ha lo scopo di valutare l'efficacia, la sicurezza e la qualità delle terapie avanzate per le quali viene fatta richiesta di essere inserite in commercio. Svolta la propria valutazione, il CAT invia il parere al CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) che prende poi la decisione definitiva. Una volta che il farmaco riceve l'autorizzazione per l'immissione in commercio da parte di EMA, deve seguire le procedure stabilite internamente da ogni singolo Stato Membro. Attualmente, in Italia, questi farmaci vengono considerati parimenti a tutti gli altri medicinali, e quindi ne seguono il medesimo iter procedurale.

Il "Primo report italiano sulle Advanced Therapy Medicinal Product" predisposto dall'ATMP Forum nel 2018, ha fornito un interessante approfondimento sullo stato degli studi clinici interventistici in fase più avanzata (II/III e III) in cui la ATMP rappresenta la terapia sperimentale. Dei 158 studi clinici interventistici di fase III e II/III, attivi o completati nel periodo giugno 2016-novembre 2018, specifici sulle ATMP, la maggioranza è finanziata da aziende farmaceutiche (54%), mentre il restante 46% è finanziato da enti pubblici o enti di ricerca senza fini di lucro. Più della metà degli studi (55%) è mirato sulla terapia cellulare mentre il 24% riguarda l'ingegneria tissutale e il 21% la terapia genica. Per quel che concerne invece gli ambiti in cui vertono gli studi, solamente il 31% riguarda specificatamente le malattie rare. Le aree terapeutiche su cui si concentrano maggiormente gli studi sono quella oncologica-oncoematologica (28%) seguita dalle patologie cardiovascolari (20%) e le patologie muscoloscheletriche-cartilaginee (12%). Uno studio su 5 (20%) risultava essere già completato mentre quasi 1 su 2 (47%) risultava in fase di reclutamento.

³⁷ Si ringrazia l'ATMP Forum dai cui report – "Primo report italiano sulle Advanced Therapy Medicinal Product, 2018", "Secondo report italiano sulle Advanced Therapy Medicinal Product, 2019" e "Terzo report italiano sulle Advanced Therapy Medicinal Product, 2020" – sono tratti i principali dati contenuti in questo approfondimento. L'ATMP Forum (www.atmpforum.com) è il primo centro studi nato in Italia nel 2017 con focus sulle ATMP e composto da esperti con competenze complementari: farmacologia, clinica, politiche del farmaco, valutazioni di farmacoeconomia.

**Studi clinici relativi alle ATMP attivi o completati nel periodo giugno 2016-novembre 2018
effettuati su malattie rare e su malattie non rare**


Fonte: ATMP Forum, Primo report italiano sulle Advanced Therapy Medicinal Product, 2018

Andando ad analizzare la partecipazione italiana negli studi clinici sulle ATMP, si nota come i centri italiani siano stati coinvolti nel 15% degli studi clinici di fase II/III e III considerati nell'analisi relativa agli anni 2016-2018 (n=24). Nel panorama italiano è maggiore l'intervento da parte delle imprese (75% vs. 54% della globalità degli studi). La distribuzione per stato di avanzamento dello studio non si discosta molto dal profilo generale, mentre per le aree terapeutiche di intervento si conferma la rilevanza delle patologie dell'area oncologica-oncoematologica, mentre assumono un peso maggiore rispetto alla media complessiva le patologie neurologiche e neuro-muscolari (17% vs. 9%) e quelle ematologiche (17% vs. 4%). Per quel che riguarda, infine, la distribuzione territoriale dei vari centri di ricerca italiani coinvolti negli studi sulle ATMP, emerge una marcata disomogeneità sul territorio nazionale: 10 centri, dei 50 globalmente coinvolti negli studi considerati, si trovano in Lombardia (e sono coinvolti nel 71% dei 24 studi), 8 centri in Lazio (coinvolti nel 50% degli studi) e 6 in Emilia-Romagna (46%), mentre 5 Regioni sono completamente assenti.

Per quanto riguarda l'iter necessario affinché il farmaco venga immesso in commercio, una volta superata la fase di studio e ottenuta l'autorizzazione all'immissione in commercio dalle autorità competenti in Europa, il farmaco può essere immesso nel mercato. Ad Ottobre 2020 l'EMA aveva complessivamente approvato 15 ATMP (di cui oltre la metà negli ultimi 5 anni: 1 nel 2020, 1 nel 2019, 4 nel 2018, 1 nel 2017 e 2 nel 2016): di queste 5 risultano ritirate per motivi commerciali (da notare come 4 di queste 5 siano state autorizzate dall'EMA prima del 2014), portando quindi a 10 le terapie avanzate presenti sul mercato Europeo (dato aggiornato a fine ottobre 2020). L'Italia, fin dall'inizio, ha giocato un ruolo chiave nella ricerca e sviluppo delle ATMP, tanto che tra le prime 5 approvate da EMA, 3 sono frutto della ricerca italiana.

Anno	Numero cumulato di ATMP approvate da EMA	Numero cumulato di ATMP ritirate/sospese per motivi commerciali in UE	Numero cumulato di ATMP disponibili sul mercato UE
2018	12	4	8
2019	14	4	10
2020	15	5	10

Fonte: elaborazione Sinodè sui dati della prima, seconda e terza edizione del "Report italiano sulle Advanced Therapy Medicinal Product" (ATMP Forum; anni 2018, 2019, 2020; aggiornamento a fine ottobre 2020)

Tuttavia, sebbene l'autorizzazione sia centralizzata, il farmaco deve successivamente seguire le procedure nazionali per ottenere rimborsabilità e prezzo in ciascun Paese membro: ogni Paese dell'UE ha, infatti, la propria regolamentazione, conseguentemente, l'accesso ai farmaci e il costo di questi non è uniforme a livello europeo. In Italia, secondo gli ultimi dati a disposizione (ottobre 2020), 4 ATMP sono rimborsate (come in Francia mentre sono 9 in Germania e 7 in Inghilterra), 4 sono in fase di valutazione e 2 non sono rimborsate (per entrambe non è stata presentata la richiesta di prezzo e rimborsabilità). Inoltre, l'incertezza relativa ai benefici di questi farmaci ha spinto molti Paesi, Italia compresa, a stipulare accordi di rimborso sulla base della risposta del paziente, il *payment by results*³⁸. Attualmente, il percorso per il rimborso delle ATMP segue l'iter dei tradizionali farmaci, quindi in un primo step il Comitato tecnico Scientifico (CTS) si esprime sul valore del farmaco, su eventuali limitazioni in merito alla rimborsabilità (in relazione alla fascia di popolazione indicata) e sul tipo di compratore, in modo da determinare il prezzo rimborsabile. In un secondo passaggio il Comitato Prezzi e Rimborsi (CPR) esamina le proposte e va a definire il prezzo, tenendo in considerazione il parere del CTS, andando quindi ad esplicitare i costi della terapia e il numero atteso di pazienti.

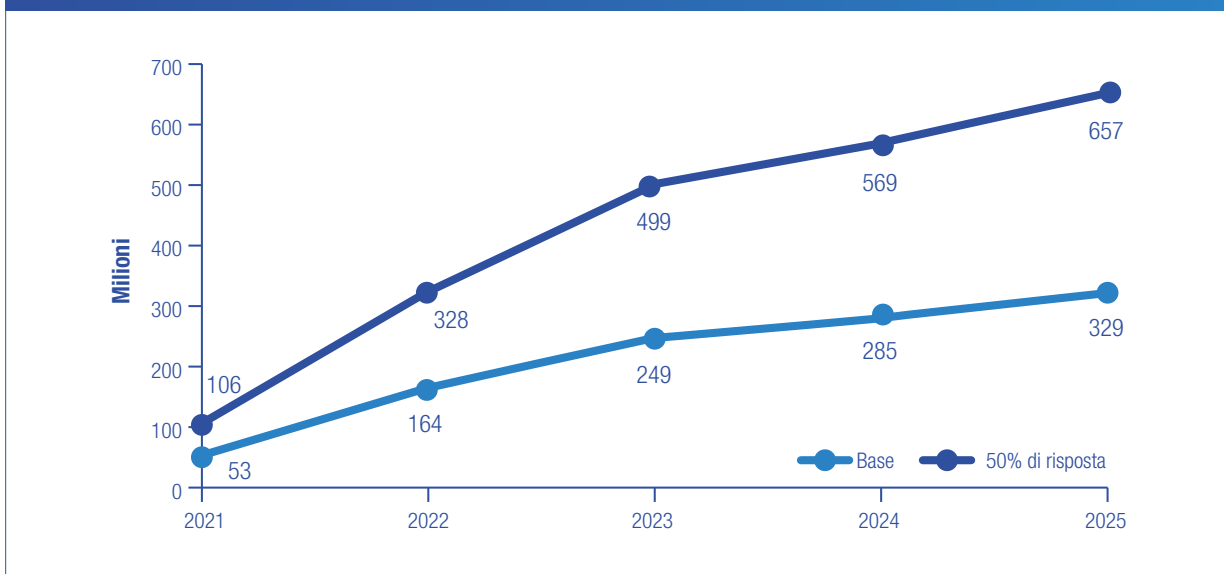
In questo quadro è opportuno approfondire le terapie CAR-T, ovvero i farmaci immunoterapici di ultima generazione, che, diversamente dalle altre terapie avanzate, hanno un diverso modello di accesso, in cui viene per la prima volta introdotto il *payment at results*, ovvero il pagamento è condizionato all'ottenimento del risultato atteso sul paziente: in altre parole il SSN è tenuto a pagare il farmaco solo se ne viene dimostrata l'efficacia. Mentre nel *payment by results*, l'azienda deve restituire il costo del farmaco nel caso la terapia non funzioni, con questo nuovo metodo il pagamento è subordinato all'efficacia nel tempo – rispettivamente a 6 e a 12 mesi per Kymriah e a 180, 270 e 365 giorni per Yescarta - dall'avvenuta infusione. Con questo meccanismo si tutela il Sistema Sanitario Nazionale, offrendo la possibilità di dilazionare il pagamento, remunerando solo i pazienti che traggono effettivo beneficio dalla terapia. Una volta determinato il prezzo e il metodo di pagamento, il passaggio successivo è messo in atto dalle Regioni, che, seguendo i parametri fissati da AIFA, indicano i centri idonei a prescrivere le terapie CAR-T. Secondo gli ultimi dati raccolti³⁹ i centri prescrittori individuati dalle regioni per le due CAR-T rimborsate in Italia - Kymriah e Yescarta - sono in totale 43: in 5 Regioni, però, non sono ancora stati individuati i centri prescrittori. Anche la strategia regionale di individuazione dei centri prescrittori è stata diversificata: alcune Regioni hanno infatti scelto di definire più centri prescrittori (13 solo in Lombardia e 6 in Campania), mentre altre, invece, hanno preferito indicare un unico polo regionale. Inoltre, non tutti i Centri prescrittori individuati dalle Regioni sono stati già qualificati dalle Aziende titolari di AIC, attraverso la verifica di parametri stabiliti dalle stesse Aziende.

Le ATMP sono terapie altamente innovative, regolate a livello centrale, che segnano una nuova ed importante svolta nella cura di molte patologie, ma con dei costi elevati a causa dell'elaborato processo di produzione e del generalmente molto basso numero di pazienti. Ovviamente, anche il Sistema Sanitario Nazionale si trova ad affrontare delle elevate spese, che risultano di difficile gestione, anche alla luce dei tetti di spesa vincolati per i farmaci. È perciò opportuno porsi la tematica della sostenibilità economica in concomitanza al tema di garantire un equo accesso alle cure. Il modello di impatto di spesa per ATMP, elaborato da ATMP Forum, prevede un aumento progressivo della spesa di 5 volte nel periodo 2021-2025 in Italia, con una previsione di una spesa nel 2025 che oscilla tra 329 e 657 milioni di euro, a seconda che si considerino tassi di successo del 50% o del 100%. L'incremento di spesa è trainato dalla commercializzazione di ATMP per patologie con incidenza e prevalenza superiori rispetto alle prime ATMP approvate, indirizzate a malattie ultra-rare; l'andamento esponenziale, inoltre, è legato al dilazionamento nel tempo del pagamento per effetto del modello di *payment at results*. Va, altresì considerato che le ATMP, somministrate one shot, possono produrre risparmi per il SSN e per la società che si distribuiscono sull'intero arco della vita del paziente. I costi evitati, nonché i benefici per la società, sebbene visibili nel lungo periodo, possono essere calcolati e in qualche modo potrebbero contribuire alla disponibilità di risorse immediate.

³⁸ Si tratta di una delle forme di pagamento dilazionato: nel caso il farmaco non sortisca gli effetti attesi, l'azienda rimborsa il compratore mediante nota di credito.

³⁹ ATMP Forum, "Terzo report italiano sulle Advanced Therapy Medicinal Product, 2020.

Spesa prevista per le ATMP nel periodo 2021-2025, scenario BASE-A e payment at result-B



Fonte: ATMP Forum, Terzo report italiano sulle Advanced Therapy Medicinal Product, 2020

È quindi opportuno comprendere come garantire al meglio questa nuova opportunità di cura a tutti i pazienti sul territorio nazionale e come finanziarla. A tal scopo l'ATMP Forum nel suo terzo rapporto ha elaborato una serie di proposte che sono riportate in figura.

Proposte dell'ATMP Forum

Le ATMP rappresentano un'opportunità di trattamento unico per i pazienti, ma per la complessità necessitano che il SSN si strutturi in modo adeguato per apportare i cambiamenti necessari ad adottare in modo efficiente un nuovo modello organizzativo e opzioni terapeutiche che sono destinate a cambiare la vita dei pazienti.

Le proposte dell'ATMP FORUM sono le seguenti:

1. Sfruttare i finanziamenti europei per inserire le ATMP nei progetti di innovazione da finanziare su base strutturale nella pianificazione sanitaria
2. Definire modelli di pagamento su più anni, che rendano le ATMP sostenibili per il SSN, e possano prevedere payment at result su più annualità, prevedendo un adeguamento dei finanziamenti (finanziamento ad hoc per investimenti) e delle modalità di contabilizzazione nel caso in cui non sia possibile qualificare la spesa per le terapie avanzate come spesa per investimenti
3. Predisporre un early dialogue tra Aziende e AIFA prima della sottomissione del dossier di definizione di prezzo e rimborsabilità, al fine di includere le informazioni necessarie ed evitare tempi lunghi di valutazione
4. Implementare sistemi di valutazione, incluse le evidenze di costo-efficacia, che rispecchino i benefici e gli eventi evitati nel lungo periodo, tipici di questi tipi di farmaci
5. Incentivare il rapporto pubblico-privato che ha già dimostrato dare ottimi risultati per arrivare a nuove terapie
6. Pianificare in anticipo, insieme alle Regioni, un modello organizzativo, che tenga conto della gestione delle relazioni interaziendali e dei cambiamenti organizzativi interni alle aziende sanitarie apportati dalle ATMP, capitalizzando l'eccellenza delle strutture esistenti e tutte le professionalità coinvolte e impattate dalle stesse

Estratto da: ATMP Forum, "Terzo report italiano sulle Advanced Therapy Medicinal Product, 2020"

4.1 RICERCA E SPERIMENTAZIONI CLINICHE

L'approccio collaborativo e partecipativo, cui le stesse ERNs si ispirano, è ormai divenuto un paradigma di riferimento nel campo delle malattie rare e si sta sempre più affermando come motore propulsore anche dello sviluppo della ricerca con/per le persone con malattia rara (basti qui citare l'esperienza del programma europeo congiunto sulle malattie rare: "EJP RD"¹). Le interazioni costanti tra l'estesa comunità scientifica delle malattie rare e le reti di riferimento hanno reso possibile l'avanzamento della piattaforma virtuale sulle malattie rare, per un accesso coordinato ai dati, lo sviluppo di un approccio condiviso e comune a standard, registri e dati.

Il pieno riconoscimento delle persone con malattia rara come partner in tutte le fasi di sviluppo della ricerca, si è strutturato in programmi di formazione condivisi tra PcMR, ricercatori, clinici, referenti di biobanche e registri, in stretta interlocuzione con le principali infrastrutture di ricerca biomediche, in particolare Elixir, BBMRI ERIC e ECRIN². All'interno di questo orizzonte collaborativo, ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network) come facilitatore della ricerca clinica multinazionale ha perfezionato Clinical Trials Helpdesk per le Malattie Rare³.

Ma soprattutto, attraverso la "EURORDIS Charter for Collaboration in Clinical Research in Rare Diseases"⁴ e la creazione dei *Community Advisory Board* (CAB) i pazienti stessi hanno concretamente promosso un innovativo modello di dialogo e collaborazione con l'industria. Un CAB è un organismo autonomo, costituito da un gruppo di pazienti che offrono la loro esperienza agli sponsor della ricerca clinica, in tutte le fasi di progettazione e sviluppo di un protocollo, fino alla condivisione, valutazione e all'applicazione dei suoi esiti. La competenza del CAB è intesa particolarmente importante nel caso di malattie rare, sia con gli sponsor piccoli, con una limitata esperienza degli aspetti clinici o della vita quotidiana della persona con la malattia rara, che con le imprese più grandi, con maggiore familiarità con le patologie comuni. In linea con quanto previsto dal Regolamento Europeo 2014/536 per la sperimentazione clinica, che ripetutamente evidenzia l'accesso ai risultati della ricerca da parte del paziente e del pubblico in generale come *sine qua non* della sperimentazione, la Carta proposta dalla comunità delle persone con malattia rara considera decisivo e strutturale per una piena partnership l'accesso ai risultati, indipendentemente dalla loro positività o negatività, e la messa a disposizione dei dati prodotti della ricerca a tutta la comunità scientifica, nel rispetto del consenso del partecipante alla sperimentazione.

Ad ulteriore sottolineatura dell'importanza della ricerca come azione prioritaria per le malattie rare, vi è anche una delle 8 raccomandazioni di "Rare 2030" per garantire che il futuro di 30 milioni di persone che vivono con una malattia rara non sia lasciato alla fortuna o al caso nella quale si ribadisce che la ricerca sulle malattie rare deve essere mantenuta come priorità in termini di ricerca di base, clinica, traslazionale e sociale.

¹ <http://www.ejprarediseases.org/>.

² <https://www.ejprarediseases.org/index.php/training-and-empowerment/>

³ https://www.ejprarediseases.org/wp-content/uploads/2019/10/EJP-RD_WP20_ECRIN-Clinical-trial_Rare-Diseasespdf-2.pdf

⁴ http://download2.eurordis.org.s3-eu-west-1.amazonaws.com/clinical_trials/charter-for-collaboration-in-clinical-research.pdf

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.*

137

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

Negli ultimi due anni, il sostegno alla ricerca sulle malattie rare è stato uno dei temi al centro del dibattito delle commissioni parlamentari che ha preceduto l'approvazione in data 26 maggio 2021 da parte della Camera dei Deputati del testo unico sulle malattie rare "Norme per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani e della cura delle malattie rare. C. 164 Paolo Russo, C. 1317 Bologna, C. 1666 De Filippo, C. 1907 Bellucci e C. 2272 Panizzut.". Il testo passa ora all'esame del Senato della Repubblica in seconda lettura. In particolare, la norma, come più dettagliatamente descritto nella Sezione A par. 2.2, prevede un intervento a sostegno degli studi preclinici e clinici promossi nel settore delle malattie rare e degli studi osservazionali e dei registri di uso compassionevole di farmaci non ancora commercializzati in Italia e diverse misure di agevolazione finanziaria, anche sotto forma di credito di imposta, per sostenere l'attività di ricerca sulle malattie rare e sui farmaci orfani.



Principali normative, raccomandazioni e dichiarazioni a livello internazionale



Principali normative, raccomandazioni e dichiarazioni a livello europeo nel periodo 2016 -2020



Principali normative e provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2016-2020

Obiettivo informativo		
Sperimentazione cliniche ⁵ - Numero complessivo di studi clinici autorizzati negli ultimi 5 anni in Italia		
Anno	Italia	di cui sulle malattie rare
2016	660	164 (24,8%)
2017	564	144 (25,5%)
2018	666	210 (31,5%)
2019	672	216 (32,1%)
2020	685	195 (28,5%)

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
2016	74 (11,2%)	241 (36,5%)	280 (42,4%)	63 (9,6%)	2 (0,3%)	660
2017	79 (14,0%)	192 (34,0%)	246 (43,6%)	45 (8,0%)	2 (0,4%)	564
2018	89 (13,3%)	237 (35,6%)	284 (42,6%)	53 (8,0%)	3 (0,5%)	666
2019	74 (11,0%)	248 (36,9%)	307 (45,7%)	43 (6,4%)	0 (0,0%)	672
2020	75 (10,9%)	258 (37,7%)	313 (45,7%)	38 (5,5%)	1 (0,2%)	685

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
2016	22 (13,4%)	66 (40,3%)	71 (43,3%)	5 (3,0%)	0 (0,0%)	164
2017	25 (17,3%)	52 (36,1%)	61 (42,4%)	6 (4,2%)	0 (0,0%)	144
2018	30 (14,3%)	82 (39,0%)	90 (42,9%)	8 (3,8%)	0 (0,0%)	210
2019	29 (13,4%)	97 (44,9%)	88 (40,8%)	2 (0,9%)	0 (0,0%)	216
2020	28 (14,4%)	57 (29,2%)	109 (55,9%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	195

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione
Dati AIFA 2020	2016-2020	Output

⁵ Il riferimento è alle sole sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Obiettivo informativo										
Sperimentazioni cliniche – Numero complessivo di studi clinici <u>nazionali</u> autorizzati sulle malattie rare per tipologia di promotore ed estensione negli ultimi 5 anni (2015 –2019)										
	NAZIONALI									
	2015		2016		2017		2018		2019	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Profit	1	4,8	1	5,6	3	13,6	8	19,0	6	18,8
No profit	20	95,2	17	94,4	19	86,4	34	81,0	26	81,2
Totale	21	12,6	18	11	22	15,3	42	20,0	32	14,8

Obiettivo informativo										
Sperimentazioni cliniche – Numero complessivo di studi clinici <u>internazionali</u> autorizzati sulle malattie rare per tipologia di promotore ed estensione negli ultimi 5 anni (2015–2019)										
	INTERNAZIONALI									
	2015		2016		2017		2018		2019	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Profit	138	94,5	137	93,8	111	91	156	92,9	171	92,9
No profit	8	5,5	9	6,2	11	9	12	7,1	13	7,1
Totale	146	87,4	146	89	122	84,7	168	80,0	184	85,2

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione
AIFA - Rapporto Nazionale "La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia" ⁶	2015-2019	Output

Il numero complessivo di studi clinici autorizzati, dopo il picco registrato nell'anno 2015 con 672 studi in Italia, era sceso nel 2017 a 564 studi clinici complessivamente autorizzati per risalire nel 2018 a 666 e stabilizzarsi nel 2019 a 672; nel 2020 il dato sugli studi clinici raggiunge un nuovo punto di massimo arrivando a 685 (+13 rispetto all'anno precedente). Se invece consideriamo esclusivamente gli studi clinici relativi alle malattie rare, registriamo una frenata in termini numerici: questi, infatti, sono passati dai 216 del 2019 (32,1% del totale) ai 195 del 2020 (28,5% del totale).

La distribuzione per fase degli studi evidenza, nel totale degli studi considerati, una prevalenza degli studi di Fase III (45,7% nel 2020) e di Fase II (37,7% nel 2020) rispetto a quelli di Fase I (10,9% nel 2020) e di Fase IV (5,5% nel 2020). Rimane costante negli anni il peso complessivo delle Fasi I e II sul totale delle sperimentazioni cliniche che si attesta intorno al 48,6% nel 2020: 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 farmaco⁷. Nel 2020, il settore delle malattie rare, dopo la parentesi dell'anno precedente in cui gli studi in Fase II erano risultati superiori a quelli in Fase III, torna a registrare una prevalenza di quest'ultimi (55,9%) rispetto a quelli di Fase II (29,2%): la quota di studi di Fase I è, invece, pari al 14,4%. Il peso complessivo delle Fasi I e II sul totale delle sperimentazioni cliniche sulle malattie rare si attesta 43,7%, un livello di quasi 5 punti percentuali inferiore al dato globale (e inferiore di 15 punti percentuali al dato dell'anno precedente): un segnale di criticità a cui prestare attenzione.

⁶ AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 15° Rapporto Nazionale - 2016"; AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 16° Rapporto Nazionale - 2017"; AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 17° Rapporto Nazionale - 2018"; AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 18° Rapporto Nazionale - 2019"; AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 19° Rapporto Nazionale - 2020"

⁷ AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 13° Rapporto Nazionale - 2014".

La distribuzione delle sperimentazioni cliniche per tipologia di medicinale evidenzia una chiara prevalenza dei principi attivi di natura chimica (60,6% del totale nel 2020), in crescita rispetto all'anno precedente confermando il timido segnale di ripresa osservato nel 2019; di riflesso si assiste alla diminuzione dei principi attivi di natura biologica/bio-tecnologica (35,8% del totale nel 2020) che era in costante aumento nell'ultimo quinquennio. Relativamente alle sperimentazioni cliniche sulle malattie rare, mentre il dato sui principi attivi di natura chimica è di poco superiore al dato dell'anno precedente, nonché al dato complessivo (63,6% - era il 59,2% nel 2019), per i principi attivi di natura biologica/bio-tecnologica notiamo un leggero calo rispetto l'anno precedente (28,7 % vs. 31,5% nel 2019). Molto più diffusi, nelle sperimentazioni cliniche sulle malattie rare, gli ATIMP (6,7% vs. 2,8%).

Le sperimentazioni profit confermano il trend di crescita osservato a partire dal 2017 (anno in cui hanno toccato il valore più basso del quinquennio) arrivando alle 177 del 2019 (con una chiara prevalenza negli studi di estensione internazionale).

<i>Obiettivo informativo</i>			
Numero totale di progetti di ricerca sulle malattie rare inseriti nel database di ORPHANET negli ultimi 5 anni			
Anno	Numero di progetti di ricerca al 31.12	Numero di malattie rare considerate	Numero di Paesi ⁸
20a	3.880	2.093	38
2017	4.337	2.237	40
2018	5.707	2.587	37
2019	6.888	2.556	35
2020	8.376	3.060	37

<i>Obiettivo informativo</i>			
Numero di trial clinici in corso sulle malattie rare inseriti nel database di ORPHANET negli ultimi 5 anni			
Anno	Numero di trial clinici in corso al 31.12	Numero di malattie rare considerate	Numero di Paesi ⁹
2016	2.455	666	38
2017	2.511	668	40
2018	2.807	740	37
2019	4.240	888	35
2020	4.129	950	37

Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione
Orphanet 2020	2016-2020	Output

⁸ Il dato si riferisce al numero di Paesi che forniscono i dati, non al numero di Paese aderenti ad Orphanet.

⁹ Il dato si riferisce al numero di Paesi aderenti ad Orphanet, non al numero di Paesi che forniscono i dati.

<i>Obiettivo informativo</i>					
Numero di progetti di ricerca sulle malattie rare inseriti nella piattaforma ORPHANET con la presenza di gruppi di ricerca italiani negli ultimi 5 anni					
Numero di progetti di ricerca sulle malattie rare inseriti nella piattaforma ORPHANET con la presenza di gruppi di ricerca italiani	2016	2017	2018	2019	2020
Totale	803 (20,6%)	867 (19,9%)	900 (15,8%)	941 (13,6%)	1069 (12,8%)
Totale progetti	3.880	4.337	5.707	6.888	8.376
Fonte	Periodo di riferimento		Tipologia di informazione		
Orphanet	2016-2020		Output		



Orphanet ha registrato negli ultimi anni un numero considerevole di progetti di ricerca sulle malattie rare: nel 2014 erano 5.287 le iniziative di ricerca censite per un totale di 2.381 malattie rare considerate; sei anni dopo le ricerche sono divenute 8.376 per un totale di 3.060 diverse malattie. Il calo registrato nelle annualità 2015 e 2016 è probabilmente da attribuirsi al passaggio tra la chiusura del precedente periodo di programmazione (2007-2013) e l'avvio del nuovo (2014-2020) successivamente andato a pieno regime. Interessante anche l'andamento dei trial clinici in corso sulle malattie rare: dopo il calo registrato nel passaggio dal 2014 al 2015 – sia rispetto al numero di trial che anche del numero di patologie considerate – negli anni successivi si assiste ad una progressiva crescita fino ad arrivare ai 4.129 trial clinici nel 2020 per un totale di 950 patologie rare considerate. Nel 2020, il numero complessivo di trial clinici registrati al 31 dicembre (compresi quindi i progetti conclusi e comprese le sperimentazioni che fanno parte di uno stesso studio multicentrico) è stato pari a 8.376 in crescita rispetto all'anno precedente (dove era pari a 6.888) per un totale di 3.060 malattie considerate (dato ben più alto di quello del 2009 pari a 2.556). I dati sui progetti di ricerca sulle malattie rare inseriti nella piattaforma ORPHANET confermano il ruolo importante giocato dall'Italia nel panorama internazionale sul fronte della ricerca. I gruppi di ricerca italiani sono sostanzialmente presenti in quasi 1 progetto su 8 (12,5%) relativi alle malattie rare che sono inseriti nella piattaforma Orphanet, ma il dato conferma il trend decrescente dei quattro anni precedenti.

APPROFONDIMENTO

Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche

Nel 2020 l'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) dell'Università Cattolica del Sacro Cuore ha attivato il "Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche" (Lab MSC), con lo scopo di misurare l'apporto di valore complessivo delle sperimentazioni cliniche al sistema economico in Italia, di cui il primo Report Valutazione Sperimentazioni Cliniche fornisce una visione panoramica. La ricerca si è sviluppata su tre direttive principali:

1. La descrizione qualitativa del valore della ricerca clinica per il sistema socio-economico;
2. La stima del valore economico della ricerca, con un focus sui costi evitati dal Sistema Sanitario Nazionale grazie ai farmaci forniti a titolo gratuito dalle aziende promotrici di sperimentazioni cliniche (c.d. "Averted Costs");
3. La fotografia del settore nella percezione dei principali attori produttivi, rappresentati da un pool di 12 tra le principali aziende farmaceutiche operanti in Italia, e di 12 aziende affiliate all'Associazione Italiana CRO1 (AICRO), oltre che da Farminindustria che ha partecipato all'attivazione del Laboratorio Lab MSC.

FOCUS: IL RUOLO DEGLI ISTITUTI DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO (IRCCS)

Gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico in quanto ospedali di eccellenza che perseguono finalità di ricerca, prevalentemente clinica e traslazionale, nel campo biomedico ed in quello della organizzazione e gestione dei servizi sanitari, effettuano prestazioni di ricovero e cura di alta specialità o svolgono altre attività aventi i caratteri di eccellenza. Pertanto il trattamento delle malattie rare e le terapie innovative ad esse dedicate rientrano tra gli impegni costanti degli IRCCS. Gli IRCCS rappresentano un punto di riferimento per quanto attiene alla diagnosi di patologie rare e contribuiscono in maniera determinante allo sforzo per accorciare i tempi di diagnosi per i pazienti affetti che sono purtroppo ancora molto lunghi.

Nel periodo 2018-2020 le attività di ricerca corrente dei 52 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 2018-2020 prorogata fino al 2021 – Linee di ricerca" ai fini del raggiungimento degli obiettivi ivi indicati. Nei vari IRCCS sono state diverse le linee di azione previste in questi anni relativamente al settore delle malattie rare. Ne danno evidenza i risultati dell'indagine promossa da UNIAMO F.I.M.R. Onlus in collaborazione con il Ministero della Salute- Direzione Generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, alla quale hanno risposto, a giugno 2021, tutti i 52 IRCCS. Nel 2020 sono stati attivati da parte degli IRCCS 419 progetti di ricerca corrente afferenti le malattie rare, pari al 11,5% dei progetti totali, registrando un deciso incremento rispetto ai 380 progetti di ricerca afferenti il medesimo ambito registrati nel 2019. In calo invece, i progetti finanziati riguardanti i tumori rari, che sono stati 237 (il 6,5% del totale) rispetto ai 257 del 2019.

Progetti di ricerca corrente finanziati dal Ministero della Salute realizzati negli anni 2016-2020

Anno	Numero di progetti finanziati nell'anno ¹⁰	Valore economico complessivo ¹¹	Numero di progetti finanziati sulle malattie rare ¹²	Valore economico dei progetti sulle malattie rare ¹³	Numero di progetti finanziati sui tumori rari	Valore economico dei progetti sui tumori rari
2016	2.877	€123.271.744,05	346 (12,0%)	€ 15.311.767,80 (12,4%)	101 (3,5%)	€ 5.113.335,00 (4,1%)
2017	3.201	€125.906.855,91	268 (8,4%)	€11.481.901,03 (9,1%)	138 (4,3%)	€6.189.280,64 (4,9%)
2018	3.012	€101.634.960,42	321 (10,6%)	€10.193.175,07 (10,0%)	188 (6,2%)	€6.525.555,34 (4,2%)
2019	3.048	€111.452.260,95	380 (12,6%)	€15.073.419,36 (13,5%)	257 (8,4%)	€ 8.929.991,48 (5,9%)
2020	3.628	€131.371.738,6	419 (11,5%)	€13.823.167,18 (10,5%)	237 (6,5%)	€7.669.717,48 (5,8%)

Passando alla ricerca finalizzata, considerando i dati relativi ai progetti assegnati direttamente all'IRCCS, sono stati 100 i progetti finanziati sulle malattie rare lo scorso anno (il 19,4% dei progetti finanziati), in aumento rispetto al 2019 quando furono 71. Conseguentemente, anche il valore economico dei progetti sulle malattie rare è aumentato, registrando un valore di oltre 11 milioni di Euro, con un aumento in valore assoluto di oltre 3 milioni rispetto al 2019. L'incremento si è

¹⁰ Il computo include anche progetti approvati negli anni precedenti e realizzati nell'anno considerato.

¹¹ In caso di finanziamenti di durata pluriennale, è stata indicata solo la quota relativa all'anno considerato.

¹² Nel computo non sono inclusi i progetti relativi a tumori rari che sono indicati in una colonna successiva.

¹³ Nel computo non sono inclusi i progetti relativi a tumori rari che sono indicati in una colonna successiva.

avuto anche per i progetti finanziati sui tumori rari che nel 2020 sono stati 50 mobilitando una cifra pari a quasi 6 milioni di Euro mentre nel 2019 i progetti furono solo 36 per complessivi 4,5 milioni di Euro.

Progetti di ricerca sanitaria finalizzata finanziati dal Ministero della Salute realizzati nel 2016-2020 - 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%)
2018	304	€ 30.674.959,59	47	€ 3.794.097,53 (12,3%)	36	€ 3.121.055,13 (10,2%)
2019	363	€ 34.376.252,04	71	€ 6.346.833,27 (18,4%)	36	€ 4.524.601,81 (13,0%)
2020	514	€ 53.987.654,3	100	€ 11.155.043,49 (20,7%)	50	€ 5.953.130,20 (11,0%)

I progetti di ricerca sanitaria finalizzata concernenti le malattie rare ai quali gli IRCCS hanno partecipato come UO esterna/partner sono stati 49 nel 2020 con un valore economico complessivo di poco superiore ai 2 milioni di Euro registrando anche in tal caso un significativo incremento rispetto all'anno 2019 che aveva visto 36 progetti finanziati sulle malattie rare per un valore economico di oltre 1,3 milione di Euro. I progetti finanziati sui tumori rari nel 2020 sono stati 22 con un valore economico di oltre 1,2 milioni di Euro ancora in aumento rispetto al 2019 quando i progetti finanziati furono 15 e per un valore economico complessivo di poco più di 700.000 €.

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

Anno	Numero di progetti finanziati nell'anno	Valore economico complessivo	Numero di progetti finanziati sulle malattie rare	Valore economico dei progetti sulle malattie rare	Numero di progetti finanziati sui tumori rari	Valore economico dei progetti sui tumori rari
2016	114	€ 6.206.800,28	29	€ 980.623,12 (15,8%)	1	€ 16.000,00 (0,3%)
2017	99	€ 4.819.887,81	29	€ 1.135.662,81 (23,6%)	6	€ 172.481,99 (3,6%)
2018	79	€ 4.490.027,70	21	€ 905.254,74 (20,2%)	7	€ 308.480,24 (6,8%)
2019	151	€ 7.339.384,15	36	€ 1.342.223,61 (18,3%)	15	€ 712.454,45 (9,7%)
2020	201	€ 12.294.462,82	49	€ 2.018.133,27 (16,4%)	22	€ 1.142.637,38 (9,3%)

Da segnalare, inoltre, come gli IRCCS nel 2020 abbiano ricevuto finanziamenti da numerose altre fonti (es. Programmi comunitari, Aziende Farmaceutiche, Associazioni e Fondazioni, Regioni, Fondazioni Bancarie, etc.) per complessivi oltre 130 milioni di euro, in netto aumento rispetto all'anno precedente: il 10,8% di queste risorse è stato dedicato a 212 progetti sulle malattie rare, mentre il 13,2% a 201 progetti sui tumori rari. In un quadro di riduzione per i progetti finanziati sulle malattie rare e di aumento per i progetti sui tumori rari, si registra una diminuzione in termini di incidenza percentuale dei finanziamenti sul totale.

Altri progetti di ricerca non finanziati dal Ministero della Salute realizzati nel 2016-2020 Dati relativi ai progetti assegnati direttamente all'IRCCS

Anno	Numero di progetti finanziati nell'anno	Valore economico complessivo	Numero di progetti finanziati sulle malattie rare	Valore economico dei progetti sulle malattie rare	Numero di progetti finanziati sui tumori rari	Valore economico dei progetti sui tumori rari
2016	960	€60.946.636,37	142	€ 8.944.324,43 (14,7%)	76	€ 7.895.235,25 (13,0%)
2017	1.047	€126.167.490,86	184	€8.033.990,02 (6,4%)	108	€8.451.149,00 (6,7%)
2018	1.610	€105.939.642,63	234	€6.612.341,11 (6,2%)	188	€12.143.867,04 (11,4%)
2019	1.264	€ 95.605.345,82	248	€ 10.729.945,22 (11,2%)	161	€ 16.796.608,30 (17,5%)
2020	1.368	€ 132.352.590,70	212	€ 14.351.834,21 (10,8%)	201	€ 17.454.193,81(13,2%)

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

Anno	Numero di progetti finanziati nell'anno	Valore economico complessivo	Numero di progetti finanziati sulle malattie rare ¹⁴	Valore economico dei progetti sulle malattie rare ¹⁵	Numero di progetti finanziati sui tumori rari	Valore economico dei progetti sui tumori rari
2016	287	€ 6.180.804,53	61	€ 1.763.508,03 (10,9%)	5	€ 242.861,30 (1,5%)
2017	417	€ 21.363.380,97	51	€ 1.959.125,20 (9,2%)	46	€ 2.263.877,67 (10,6)
2018	590	€ 22.666.393,81	64	€ 3.004.426,15 (13,2%)	31	€ 1.081.240,94 (4,8%)
2019	531	€ 28.790.082,99	105	€4.568.387,40 (15,8%)	48	€1.430.349,16 (4,9%)
2020	601	€ 39.773.086,36	87	€ 3.709.312,58 (9,3%)	43	€ 5.308.416,52 (13,3%)

Il quadro complessivo che emerge dall'analisi mostra che nonostante le difficoltà riscontrate in un anno caratterizzato dalla pandemia causata dal Covid-19 l'attenzione per le malattie rare è rimasta invariata.

¹⁴ Sono esclusi dal computo i progetti relativi a tumori rari che sono indicati nelle successive colonne.

¹⁵ Sono esclusi dal computo i progetti relativi a tumori rari che sono indicati nelle successive colonne.

APPROFONDIMENTI

Il ruolo della Fondazione Telethon

In Italia un importante ruolo nel sostenere la ricerca in ambito biomedico è rappresentato dalla Fondazione Telethon. Nel periodo 2015-2020 l'investimento totale in ricerca sulle malattie rare è stato di 195,6 milioni di euro superiore rispetto a quello del periodo 2014-2019 dove era pari a 189,9 milioni di euro. Il dato assomma il contributo di Telethon ai propri Istituti di ricerca intramurale: Tigem (Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli), SR-Tiget (San Raffaele-Telethon Institute for Gene Therapy, Milano) e DTI (Dulbecco Telethon Institute, programma carriere presso diversi Istituti sul territorio nazionale), 145 progetti di ricerca approvati nei laboratori e nei centri clinici italiani ed investimenti in iniziative speciali quali la Rete delle Biobanche Genetiche Telethon, il Programma Telethon per le Malattie Non Diagnosticate, il sostegno ai Centri Clinici Nemo e alla Fondazione AriSLA per la ricerca sulla SLA.

Anno	Istituti di ricerca intramurale	Numero di nuovi progetti di ricerca extramurale finanziati sulle malattie rare	Valore economico complessivo del finanziamento sulle malattie rare (ricerca intramurale, extramurale ed iniziative speciali) (in mln €)
2015/2016 (dal 1 luglio 2015 al 30 giugno 2016)	Tigem SR-Tiget DTI	34	35,3
2016/2017 (dal 1 luglio 2016 al 31 dicembre 2017)		22	44,3
2018		3	31,9
2019		37	39,1
2020		16	44,6

Sperimentazioni cliniche realizzate da Fondazione Telethon nel 2020

Patologia	Studi clinici e programmi expanded access legati a progetti di terapia genica	Istituto	Pazienti trattati nel 2020	Pazienti totali trattati al 31.12.2020
ADA-SCID	1 studio clinico CONCLUSO Long Term Follow-up su pazienti trattati in "hospital exemption" CONCLUSO 3 studi osservazionali (post-approval safety study, PASS) ATTIVI	SR-TIGET	0	24
Leucodistrofia metacromatica (MLD)	3 studi clinici 2 studi clinici Long Term Follow-up su pazienti trattati in "expanded access" (HE e CUP) 1 studio osservazionale di storia naturale 1 studio clinico Uso Compassionevole	SR-TIGET	5	41
Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)	2 studi clinici 2 studi clinici Long Term Follow-up su pazienti trattati in "expanded access" (HE e CUP)	SR-TIGET	1	23
Beta talassemia	1 studio clinico CONCLUSO 1 studio di Long-Term Follow-Up dei pazienti trattati	SR-TIGET	0	9
Mucopolisaccaridosi tipo 1 (MPS1)	1 studio clinico	SR - TIGET	0	8
Mucopolisaccaridosi tipo 6 (MPSVI)	1 studio clinico	AOU FEDERICO II/ TIGEM	2	9
Sindrome di Usher	1 studio osservazionale di storia naturale	AOU VAN-VITELLI / TIGEM	-	-
Totale pazienti trattati nei due Istituti SR-TIGET e TIGEM con terapia genica sperimentale al 31/12/2020				114

A fine 2020 è stato aperto il bando generale Telethon per progetti di ricerca che si è concluso nel 2021 attraverso il quale sono stati assegnati 45 progetti di ricerca extramurale per un totale di oltre 10 milioni di euro (i progetti non sono conteggiati nell'anno di bilancio 2020, ma lo saranno nel 2021).

Nel corso dell'anno 2020, la ricerca intramurale nei tre Istituti Telethon si è articolata in più di 70 progetti di ricerca, con il supporto di 10 facility. È inoltre proseguito l'impegno per le suddette iniziative speciali.

FOCUS: I PROGRAMMI PER LE MALATTIE SENZA DIAGNOSI

IL PROGRAMMA PER LE MALATTIE SENZA DIAGNOSI DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ¹⁶

Uno dei principali problemi correlati alle malattie rare è rappresentato dalla necessità/difficoltà di avere una diagnosi quanto più precoce, tempestiva e accurata possibile. Una importante percentuale di persone colpite da malattie rare tuttavia rimane, talora per un lunghissimo periodo, senza una diagnosi; a queste patologie viene dato il nome di malattie rare non diagnosticate (MRND).

Le MRND includono sia singole malattie che gruppi di patologie; generalmente presentano un quadro clinico non facilmente classificabile e assenza di conoscenza delle cause molecolari ad esse sottese. La maggior parte delle MRND è di origine genetica, ed una quota è di origine multifattoriale, causata da interazione geni-ambiente. La ricerca su questo tipo di patologie risulta spesso insufficiente e condotta in maniera disomogenea in diversi centri di riferimento nazionale ed internazionale.

Il problema delle persone non diagnosticate è globale e diverse iniziative sono state intraprese già da diversi anni a livello nazionale ed internazionale per affrontarlo e cercare di risolverlo.

In particolare nel 2008 negli Stati Uniti è stato avviato il programma "NIH Undiagnosed Disease Program (UDP)" basato sulla stretta collaborazione fra un centro di coordinamento (Harvard University), centri clinici specializzati nella diagnosi sulle malattie raree specifiche core facilities dedicate alla miglior definizione genetica/genomica delle patologie in esame. Nel 2013 il finanziamento pubblico dell'NIH degli USA ha supportato e istituito il network nazionale "Undiagnosed Diseases Network".

A livello internazionale dal 2014 l'Istituto Superiore di Sanità (Centro Nazionale Malattie Rare) e l'NIH collaborano nel coordinamento del Network "Undiagnosed Diseases Network International" (UDNI, <http://www.udninternational.org/>) dedicato alle MRND. A questo network partecipano ad oggi 34 Paesi: Australia, Austria, Belgio, Brasile, Bulgaria, Canada, Cile, Cina, Corea, Ecuador, Filippine, Francia, Georgia, Germania, Ghana, Giappone, Hong Kong, India, Israele, Italia, Mali, Nuova Zelanda, Paesi Bassi, Pakistan, Singapore, Spagna, Sri Lanka, Svezia, Svizzera, Sud Africa, Thailandia, Turchia, Ungheria, Usa. Molti altri Paesi hanno già fatto richiesta di partecipare a UDNI e certamente arricchiranno con il loro contributo tutta la comunità scientifica.

Il network ha come obiettivo principale di avvalersi dell'expertise di medici e ricercatori (clinici e non, genetisti, statistici, bioinformatici, etc.) per fornire a livello internazionale una diagnosi alle persone che ne sono prive. In particolare i casi di persone ancora senza diagnosi vengono inseriti in un database condiviso a livello globale ed esaminati mediante tecniche di genomica ad alto flusso. I membri del network si riuniscono almeno una volta l'anno in una conferenza internazionale per condividere i risultati ottenuti, discutere nuovi casi selezionati e identificare nuove strategie; inoltre vengono organizzati numerosi incontri di gruppi di lavoro, su argomenti specifici.

Molto importante è anche la attiva partecipazione nel network delle associazioni di pazienti (https://www.udninternational.org/schede-17-patients_associations): se ne contano in totale 15 da diversi paesi del mondo che, con il loro importante lavoro di sensibilizzazione, contribuiscono a diffondere capillarmente le informazioni fra le persone interessate e anche fra i professionisti. Fra queste citiamo la "Wilhelm Foundation" un'associazione di pazienti svedese motivata a sostenere lo sviluppo e le attività di ricerca a causa della tragedia personale che i due fondatori (Helene e Mikk Cederroth) avevano vissuto con la perdita dei loro tre figli, tutti colpiti da una malattia rara senza diagnosi. Anche UNIAMO fa parte di UDNI da aprile 2021.

Il sito web di UDNI, gestito dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'ISS, è stato rinnovato dal 2021 con l'inclusione (nel pieno rispetto della normativa privacy vigente) di foto e dati genetico/fenotipici di persone con malattia rara senza

¹⁶ Si ringrazia il CNMR-ISS per il contributo

diagnosi; obiettivo è cercare di trovare un secondo paziente con le stesse caratteristiche e facilitarne la diagnosi.

Il CNMR dell'ISS è co-fondatore del Network internazionale UDNI; è membro del Management Board che prende le decisioni sulle strategie da seguire e sulle varie iniziative da intraprendere. Il CNMR è anche coordinatore di uno specifico gruppo di lavoro all'interno del Network (UDNI Communication Group) dedicato alla comunicazione e alla disseminazione dei dati e delle informazioni del network e che, allo scopo, pubblica una newsletter trimestrale e cura anche i social media; inoltre, co-cordina il gruppo di lavoro UDNI Developing Nations, dedicato a comprendere le necessità all'interno dei Paesi in via di sviluppo.

A livello nazionale il CNMR dell'ISS dal 2016 coordina un network italiano (in stretta collaborazione con l'NIH americano) al quale partecipano 9 centri di ricerca clinica italiani (tre in più rispetto all'anno precedente) appartenenti alla Rete Nazionale Malattie Rare (RNMR, DM n. 279/2001). La finalità principale è quella di fornire una diagnosi a persone che ne sono prive, clinicamente selezionate dai centri di expertise regionali. In questo contesto è attivo al CNMR un database che include oltre 110 pazienti (38 casi in più solo nell'ultimo anno). I pazienti selezionati appartengono a categorie di studio definite nel corso del progetto e rappresentative ad esempio di disordini del tessuto connettivo vascolare, disordini endocrino genetici, sindromi da anomalie multiple, nefropatie. I risultati sono stati pubblicati in un articolo dal titolo "Improving diagnosis for rare diseases: the experience of the Italian undiagnosed Rare diseases network" (Salvatore et al. Ital J Pediatr. 2020 Sep 14;46(1):130).

Il CNMR conduce ricerca sperimentale nell'ambito delle malattie non diagnosticate avvalendosi di diverse collaborazioni internazionali. Al fine di comprendere i meccanismi molecolari patogenetici e implementare la diagnosi delle persone con malattia rara, l'attività di ricerca è rivolta alla valutazione dell'impatto funzionale di nuove varianti proteiche correlate alla super famiglia RAS e identificate in persone con malattia rara non diagnosticata. Infine all'Istituto Superiore di Sanità è attiva dal 2019 una Struttura Interdipartimentale dedicata alle MRND che nasce dall'intenzione di creare una sinergia tra diversi ricercatori (44 afferenti a 11 tra Centri e Dipartimenti diversi dell'ISS) che da anni lavorano attivamente in questo settore. L'obiettivo principale della struttura è di favorire la ricerca e una più efficace organizzazione sanitaria per le malattie senza diagnosi, avvalendosi delle competenze presenti in ISS in ambito di malattie rare, genomica e genomica funzionale. Le analisi sui campioni di pazienti, selezionati attraverso i centri di riferimento dei progetti che partecipano al network coordinato dall'ISS, sono effettuate con Next Generation Sequencing (NGS) con la finalità di espandere il fenotipo associato a geni-malattia noti e di identificarne nuovi, favorendo una più rapida diagnosi e una miglior presa in carico di persone con malattie senza diagnosi.

IL PROGRAMMA PAZIENTI ORFANI DI DIAGNOSI DELL'OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ (UPP-OPBG)¹⁷

L'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG) accoglie ogni anno circa 22.000 bambini affetti da malattie rare (circa la metà dei quali afferisce al registro della Regione Lazio), compresi numerosi soggetti con condizioni ultra-rare e "orfane" di diagnosi. Il programma è stato avviato nel 2015, alla conclusione di una fase pilota iniziata nel 2013, per rispondere ai bisogni di questi pazienti e delle loro famiglie, utilizzando un approccio multidisciplinare e multicentrico basato sull'applicazione delle tecnologie genomiche di ultima generazione.

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

¹⁷ Si ringrazia l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù per il contributo

cocità, è critica nel garantire il successo dei trattamenti, nel prevenire le possibili complicanze e nell'offrire la consulenza genetica alla famiglia.

In base al modello diagnostico offerto nell'ultimo quadriennio ai pazienti "orfani" di diagnosi, i soggetti arruolati nel programma UPP-OPBG, negativi all'analisi dell'esoma (whole exome sequencing, WES) accedono, dal gennaio 2020, ad analisi -omiche complementari, nel contesto di alcuni programmi di ricerca dedicati. Le analisi vengono indirizzate in base al quadro clinico e alle tecniche -omiche potenzialmente più informative nel singolo paziente (ad es. genoma, trascrittoma, epigenoma). Le attività di ricerca collegate al programma dell'OPBG vengono svolte anche all'interno della Rete IDEA (Rete Italiana salute Dell'Età evolutiva) attraverso il progetto "Sviluppo di un modello diagnostico efficace e sostenibile per l'inquadramento di pazienti orfani di diagnosi", sostenuto dal Fondo finanziamento degli investimenti e lo sviluppo infrastrutturale del Paese (Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140) e attraverso il progetto "Implementazione nella pratica clinica di un percorso diagnostico integrato basato sulle tecnologie-OMICHE", finanziato dalla ricerca corrente per le reti degli IRCCS. Sono anche attivi due ulteriori programmi: "Sviluppo di protocolli innovativi e applicazione di nuovi strumenti -omici nei pazienti orfani di diagnosi", in collaborazione con il CNR, e il progetto "Emergency genomics: an informative tool to guide advanced precision medicine in Intensive Care Units", nell'ambito del bando di ricerca sanitaria finalizzata 2018 del Ministero della Salute. I due progetti si propongono di verificare rispettivamente l'utilità e la sostenibilità degli approcci multi-omici integrati nei pazienti orfani di diagnosi e/o in urgenza nei soggetti in cui la tempistica della diagnosi sia critica nella pianificazione di terapie mirate. Infine, l'OPBG, nella figura del suo Direttore Scientifico, coordina il WP8 dedicato alle malattie rare nel progetto europeo "Towards access of at least 1 million sequenced Genomes in the EU by 2022" avviato nel 2018 e partecipa al programma "B1MG" naturale evoluzione dello stesso progetto.

Dal 2015 ad oggi sono stati valutati nel programma 930 pazienti nell'ambito di 110 sessioni multidisciplinari di teleconsulenza che hanno coinvolto 27 centri di genetica clinica distribuiti sul territorio nazionale. Il 34% dei pazienti discussi è stato avviato ad approfondimenti diagnostici mediante analisi molecolari di primo e di secondo livello, in base ad uno specifico o generico sospetto diagnostico suggerito nel corso delle riunioni. Questo protocollo ha permesso di raggiungere una diagnosi in oltre il 70% dei casi. Il 37% dei pazienti discussi, non inquadrabile clinicamente in una specifica condizione o risultato negativo alle analisi molecolari di primo e di secondo livello, è stato inviato all'analisi dell'esoma (WES), che ha identificato la causa della malattia in circa il 43% dei casi e possibili nuove cause (cosiddetti geni candidati) nel 20% dei pazienti. I pazienti negativi al sequenziamento dell'esoma sono stati avviati ad approcci multi-omici complementari che hanno permesso di raggiungere la diagnosi nel 10% dei pazienti analizzati. Il progetto ha identificato oltre 30 nuovi geni-malattia e ha caratterizzato un analogo numero di nuove condizioni cliniche nosologicamente distinte.

La ricaduta traslazionale di queste ricerche è esemplificata dal trasferimento dell'analisi dell'esoma nella pratica clinica, con oltre 10.000 analisi effettuate negli ultimi due anni e la risoluzione diagnostica di circa i due terzi dei pazienti che erano in attesa di diagnosi.

IL PROGRAMMA PER LE MALATTIE SENZA DIAGNOSI DI FONDAZIONE TELETHON¹⁸

Il programma, coordinato dall'Istituto Telethon di genetica e medicina di Pozzuoli (Tigem), ha l'obiettivo di fornire una diagnosi ai bambini con patologie genetiche ancora non identificate e fa parte della rete internazionale UDNI (Undiagnosed Diseases Network International) che riunisce i principali programmi internazionali per l'identificazione della diagnosi in pazienti, prevalentemente in età infantile, con malattie di origine genetica non ancora diagnosticate.

Il progetto coinvolge una rete italiana di ospedali pediatrici che conta 14 centri: Policlinico Bari; Istituto Neurologico Carlo Besta (Milano); Policlinico Vittorio Emanuele (Catania); Istituto Giannina Gaslini (Genova); Ospedale Pediatrico Anna Meyer (Firenze); Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico (Milano); Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma (Monza); Ospedale Sant'Anna (Como); Policlinico Federico II (Napoli); Associazione Oasi Maria Ss. Onlus

¹⁸ Si ringrazia Telethon per il contributo

(Troina); La Sapienza Università di Roma; Santobono Pausilipon (Napoli); Università Vanvitelli-Scuola di medicina (Napoli); Università Cattolica del Sacro Cuore (Roma).

Il programma offre la possibilità di arrivare ad una diagnosi grazie al lavoro di squadra dei genetisti e dei pediatri dei centri clinici e del Tigem, che applica tecnologie di sequenziamento del DNA di nuova generazione. L'inserimento nel programma è a cura dei medici di riferimento dei pazienti, attraverso una piattaforma web dedicata e di specialisti in genetica medica attivi nei centri italiani al momento presenti nella rete clinica del programma.

Dal 2016 al 2020 sono stati investiti in questo programma 2,49 milioni di euro; il programma ha permesso di discutere 819 casi senza diagnosi ed effettuare l'analisi genetica per 614 di questi, riuscendo a generare un referto medico per 514 casi. Di questi casi 253 sono stati risolti, di cui 136 nel 2020, identificando così la diagnosi che è stata trasmessa alle famiglie. La percentuale di successo diagnostico (ossia casi risolti con diagnosi rispetto ai casi refertati) è dunque del 49%, in linea con i risultati di simili programmi internazionali.

Da notare che durante il 2020 il reclutamento attivo di pazienti è stato molto limitato a causa dell'emergenza Covid-19 e al conseguente impatto sulle attività ambulatoriali dei partner clinici dell'iniziativa. Ciononostante, le attività di sequenziamento del DNA e successiva interpretazione dei dati sono proseguite e, nonostante le difficoltà, il programma è riuscito a portare a termine un numero di diagnosi ancora maggiore rispetto agli altri.



APPROFONDIMENTI

International Rare Diseases Research Consortium

IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium) è la sfida lanciata dall'Unione Europea nell'aprile del 2011, d'intesa con gli Istituti di Sanità Statunitensi, per promuovere la collaborazione internazionale nella ricerca scientifica nel campo delle malattie rare. IRDiRC che a fine 2020 unisce 63 (+ 13 rispetto a fine 2018) enti nazionali e internazionali, governativi e non di Australia, Asia, Nord America ed Europa (22 i Paesi coinvolti). L'obiettivo iniziale del Consorzio era quello di far collaborare ricercatori e organizzazioni che investono nella ricerca per fornire nuovi strumenti per diagnosticare le malattie rare e, originariamente, individuare, entro il 2020, 200 nuove terapie per le malattie rare (obiettivo già raggiunto nel 2016 - <https://irdirc.org/research/rd-metrics/>). La sfida aggiornata per il decennio 2017-2027, è ora quella di:

- ▶ garantire la diagnosi entro un anno per i pazienti che giungono nelle strutture sanitarie con una sospetta malattia rara se è nota nella letteratura medica;
- ▶ fornire 1.000 nuove terapie per le malattie rare entro il prossimo decennio la maggior parte delle quali si concentrerà sulle malattie attualmente prive di opzioni terapeutiche;
- ▶ sviluppare nuove metodologie per valutare l'impatto di diagnosi e terapie per i pazienti.

A fine 2019 il numero di nuove malattie rare che, secondo IRDiRC, sono state individuate a partire dal 2010 era pari a 848; alla stessa data, sempre secondo IRDiRC, sono stati individuati oltre 1.700 geni collegati alle malattie rare. Con riferimento all'obiettivo di contribuire allo sviluppo di 1.000 nuove terapie per le malattie rare, IRDiRC monitora il numero cumulativo di prodotti medicinali con designazione di farmaco orfano e l'autorizzazione alla commercializzazione per il trattamento di malattie rare nell'Unione Europea e/o negli USA: Dal 2010 a fine 2019 il numero è salito fino a sfiorare quota 400 (n= 393).

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

ERA-NET FOR RESEARCH PROGRAMMES ON RARE DISEASES

La creazione di un modello di ricerca collaborativa è la più efficiente azione condivisa per rafforzare la collaborazione fra i ricercatori che operano sulle malattie rare in Europa e ridurre la frammentazione della ricerca in questo campo. Il progetto E-Rare-3 è stato mirato a estendere e rafforzare la cooperazione trans-nazionale degli/delle enti/organizzazioni che finanziano la ricerca sulle malattie rare nei vari Paesi per un periodo quinquennale (dal 2015 al 2019) sulla base delle esperienze sviluppate nelle edizioni precedenti E-Rare-1 (2006-2010) e E-Rare-2 (2010-2014) nel corso delle quali, attraverso 6 call congiunte, erano stati investiti 56,4 milioni di euro per finanziare 79 progetti di ricerca che avevano coinvolto 347 gruppi di ricerca. In questa terza edizione, il partenariato di progetto era costituito da 25 partner di 17 paesi europei e associati (erano rispettivamente 17 e 14 nella precedente edizione). Complessivamente, attraverso le 4 call congiunte promosse, sono stati investiti 58,2 milioni di euro che hanno finanziato 51 progetti di ricerca.

EUROPEAN JOINT PROGRAMME ON RARE DISEASES (EJPRD)

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

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

Il programma è suddiviso in quattro pilastri principali: finanziamento della ricerca, accesso coordinato a dati e risorse, sviluppo delle competenze, traduzione dei progetti di ricerca e dei risultati degli studi clinici. Inoltre, sono previste anche attività trasversali quali: strategia di ricerca integrativa, sostenibilità, questioni etiche, giuridiche, normative e in materia di proprietà dei diritti intellettuali.

A dicembre 2019 l'European Joint Programme on Rare Diseases ha lanciato la sua seconda call transnazionale congiunta (JTC2020) cofinanziata con la Commissione europea per finanziare la "Ricerca preclinica per lo sviluppo di terapie efficaci per le malattie rare". L'obiettivo del bando era quello di consentire agli studiosi di diversi paesi di costruire una collaborazione efficace su un progetto di ricerca interdisciplinare basato su complementarità e condivisione di competenze, a vantaggio dei pazienti con malattia rara. Ventidue paesi hanno aderito a questa chiamata: Austria, Belgio, Canada (incluso il Québec), Repubblica Ceca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Irlanda, Israele, Italia, Lituania, Lussemburgo, Polonia, Portogallo, Slovacchia, Spagna, Svezia, Svizzera, Paesi Bassi e Turchia.

La call prevedeva una procedura di presentazione e valutazione in due fasi: nella prima fase sono state presentate un totale di 173 proposte preliminari che sono risultate ammissibili. Dopo un attento esame da parte del Comitato di valutazione scientifica, sono state selezionate 30 proposte preliminari per la presentazione progettuale. Ciascuna delle proposte complete è stata quindi valutata da almeno due esperti esterni aggiuntivi le cui revisioni sono state inviate ai coordinatori del progetto per dare loro l'opportunità di studiare le valutazioni e le argomentazioni e le valutazioni degli esperti. A seguito della seconda valutazione sono stati selezionati per il finanziamento 18 consorzi con un budget previsto di circa 24,5 milioni di euro (<https://www.ejprarediseases.org/funded-projects-2020/>), di cui 2,7 milioni di euro di cofinanziamento da parte della Commissione europea.

Entro la fine del corrente anno dovrebbero essere resi noti i risultati della terza call transnazionale congiunta (JTC2021). Per maggiori informazioni: <https://www.ejprarediseases.org/>.

SOLVE -RD

A partire dal 2019 è entrato nel vivo delle sue attività il progetto quinquennale “Solve-RD - Risolvere le malattie rare non risolte” coordinato da 4 ERN (ERN-RND, -EURO-NMD, ITHACA e GENTURIS) in interazione con tutti le 24 ERN, così come con i programmi di “Malattia senza diagnosi” della Spagna e dell’Italia, e con i rappresentanti dei pazienti. Solve-RD ri-analizzerà 19.000 esomi e genomi di pazienti con malattie rare non diagnosticate, e a fine 2019 più di 8.500 set di dati (cioè esomi e genomi irrisolti) sono stati inseriti nella Piattaforma preposta all’analisi. Per maggiori informazioni <http://solve-rd.eu/>.

IL PROGETTO “SEED GRANT” DI FONDAZIONE TELETHON

Nel 2020, in collaborazione con le Associazioni di pazienti, la Fondazione ha inaugurato il nuovo bando ‘Seed grant’ per il finanziamento di progetti di ricerca “seed” (dall’inglese, “seme”) che consentano ai ricercatori di apportare nuova conoscenza significativa per la miglior comprensione della malattia e per l’individuazione di nuovi approcci terapeutici. Il progetto pilota è stato lanciato in collaborazione con l’Associazione Italiana Glut1 e successivamente sono stati aperti i bandi per altre 4 patologie, facenti riferimento alle seguenti Associazioni: Associazione Italiana Glicogenosi con un bando riguardante la glicogenosi di tipo 2b, Associazione Italiana Sindromi Atassiche (bando riguardante le atassie spinocerebellari e l’atassia di Friedreich), Associazione Help Olly (bando riguardante la paralisi spastica ascendente ereditaria a esordio infantile), Associazione “Una vita rara” AHDS-MCT8 onlus (bando riguardante la sindrome di Allan Herndon Dudley – MCT8). In totale sono stati finanziati 10 progetti, di cui 7 progetti sono stati interamente finanziati dalle Associazioni di pazienti, mentre Fondazione Telethon ha deciso di supportare ulteriori 3 progetti con i propri fondi. Il bando Seed Grant verrà riproposto annualmente dalla Fondazione alle associazioni di pazienti interessate.

EUROPEAN BIOTECH WEEK – FUTURE LABS

Durante la settimana delle biotecnologie, promossa in Italia da Assobiotec, Uniamo ha storicamente utilizzato lo strumento del Play-to-Decide, un gioco-dibattito, certificato dalla Commissione Europea, e rinnovato per la parte dello screening neonatale esteso proprio dalla Federazione, per sensibilizzare l’opinione pubblica sulle malattie rare.

Dopo aver girato l’Italia toccando quasi tutte le Regioni, con il coordinamento della bioeticista Sara Casati, la pandemia ha costretto ad una rivalutazione delle attività da proporre per l’anno 2020.

La scelta è ricaduta su una formula innovativa, quella dei “future labs” interattivi. Dato il tema della settimana, i laboratori virtuali sono stati dedicati alla teleassistenza e telemedicina e alle Terapie Avanzate e Innovative, scegliendo due titoli di impatto (“Il costo di una vita: sostenibilità di terapie avanzate e innovative” e “Teleassistenza e telemedicina: speranza o fiducia?”). I due laboratori, tenutisi in data 30 settembre e 3 ottobre sono stati guidati da Stefania Porchia della società Sinodè.

4.2 BIO-BANCHE DI RICERCA

Uniamo F.I.M.R. è partner proattivo di BBMRI.it¹⁹ (*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*), il nodo nazionale dell'infrastruttura di ricerca delle biobanche e delle risorse biomolecolari, partecipa ai gruppi di lavoro nazionali che l'infrastruttura promuove annualmente e pone come pilastro della propria mission nell'ambito della ricerca il biobanking di ricerca in qualità.

Nel 2018, Uniamo F.I.M.R. ha condiviso e disseminato con tutta la comunità delle persone con malattia rara l'esito pratico dei gruppi nazionali *Ethical Legal Societal Issues* (ELSI), fino a depositare nel 2019, durante l'audizione presso la Commissione XII Igiene e Sanità²⁰, la matrice per il consenso informato al biobanking di ricerca. Allo stesso tempo in ripetute occasioni pubbliche ha promosso il biobanking come un diritto di ricerca.

Questa azione costante di informazione e coinvolgimento ha attivato tra il 2018 e il 2019 molte nuove associazioni delle PcMR a partecipare ai lavori di BBMRI.it: al Gruppo Nazionale Malattie Rare, al laboratorio ELSI per l'aggiornamento del consenso informato delle Biobanche genetiche aderenti alla Rete Telethon e al Gruppo Nazionale ELSI "Accesso e sharing", attivato nel dicembre 2018. La condivisione e l'accesso ai dati, ai campioni e ai risultati della ricerca sono infatti primo motore e scopo di tutta l'attività federativa nell'ambito del biobanking e della ricerca traslazionale. Conseguentemente UNIAMO ha valutato come un fattore altamente positivo la creazione nell'elenco pan-europeo, delle biobanche partner di BBMRI ERIC, di una sezione esplicitamente dedicata alle malattie rare²¹, così come l'ampliamento costante della comunità di BBMRI.it e delle biobanche in qualità.

Nell'anno 2020, BBMRI.it ha iniziato una nuova road map con l'obiettivo di (ri-)valutare le biobanche rispetto alla conformità ai requisiti di qualità ed etico-normativi, nonché all'aderenza al Partner Charter di BBMRI-ERIC. Il risultato è stata una notevole riduzione del numero di biobanche che partecipano all'infrastruttura e l'ingresso di alcune nuove biobanche. Al 31.12.2020 BBMRI includeva 53 biobanche - di cui 35 hanno firmato il "partner charter" - l'accordo di partenariato - poiché rispettano tutti i requisiti di qualità e ELSI richiesti da BBMRI-ERIC.

Come passaggio "naturale" e successivo ai lavori nazionali, a rafforzamento dell'azione di informazione pubblica e di trasparenza condivisa con l'infrastruttura di ricerca, UNIAMO F.I.M.R., in collaborazione con BBMRI.it, ha promosso a giugno 2018 una prima indagine, proseguita anche in occasione del V e VI Rapporto MonitoRare nel 2019 e 2020, con tutte le biobanche partner a cui hanno risposto nell'ultimo anno 27 organizzazioni. Le biobanche coinvolte nell'indagine sono state invitate a descrivere il flusso di raccolta, di conservazione e di distribuzione classificando, laddove possibile, i dati per patologia o gruppo di patologie, secondo la codifica definita dal DPCM sui nuovi LEA approvato il 12 gennaio 2017. Tutte le biobanche che hanno risposto alla richiesta di UNIAMO dichiarano di conservare campioni di malattie rare. Sulla base dei dati raccolti sono 120.692 i campioni biologici relativi a malattie rare conservati presso le biobanche partner di BBMRI a fine 2020 e relativi prevalentemente a DNA/RNA, Tessuti e Siero ma in poco meno della metà dei casi anche a plasma e linee cellulari. Fra le altre tipologie di campioni biologici conservati (azione messa in essere da più di una biobanca su due) troviamo generalmente sangue, feci e urine. Complessivamente sono poco più di 8.000 i campioni biologici relativi a malattie rare raccolti dalle biobanche partner di BBMRI nel corso del 2020 (poco meno del 7% del totale dei campioni complessivamente conservati nelle biobanche rispondenti). Di gran lunga inferiore, 1.220, il numero totale di campioni distribuiti nel corso dell'anno (pari allo 1,0% del totale).

Le biobanche che hanno rapporti di collaborazione con associazioni di persone con malattia rara sono 16 su 31 per un numero totale di 46 associazioni coinvolte come meglio specificato in figura: in quasi la metà dei casi, l'accordo fra la biobanca e l'associazione è, però, solo di tipo informale.

¹⁹ www.bbmri.it.

²⁰ Il Presidente di Uniamo F.I.M.R. è stato convocato a marzo 2019 nell'ambito dell'esame dell'atto del Governo "Riassetto e riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano".

²¹ <https://directory.bbmri-eric.eu/menu/main/app-molgenis-app-biobank-explorer/biobankexplorer?type=RD>.

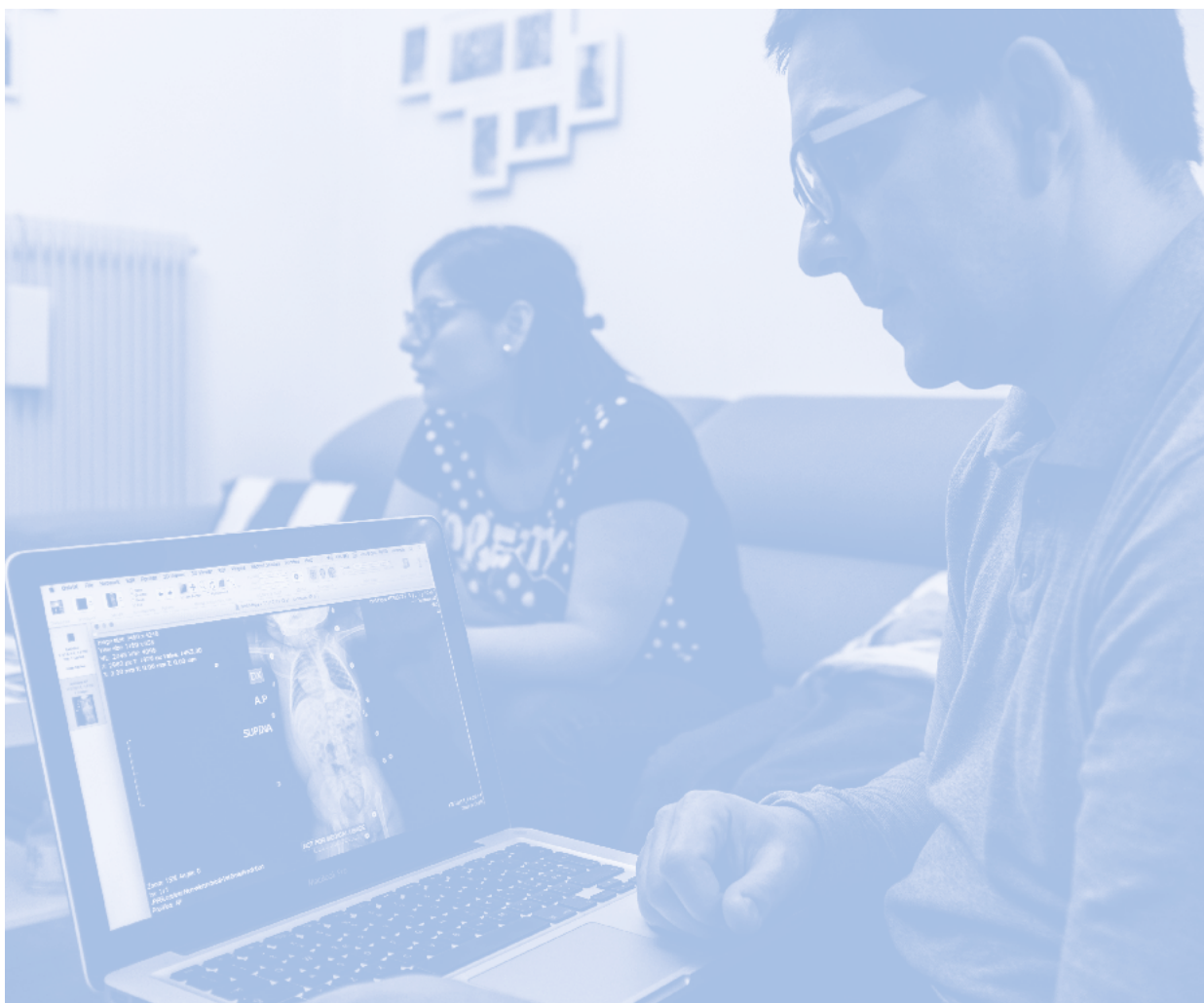
Obiettivo informativo

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

con la presenza di gruppi di ricerca italiani negli ultimi 5 anni	Numero totale di campioni raccolti	Numero totale di campioni distribuiti
120.692	8.083 (6,7%)	1.220 (1,0%)
<i>Fonte</i>	<i>Periodo di riferimento</i>	<i>Tipologia di informazione</i>
Biobanche partner di BBMRI	2020	Output

BIOBANCA	Denominazione associazioni di persone con malattia rara
Centro Risorse Biologiche IGB-CNR	Associazione Italiana Incontinentia Pigmenti; Paget's Association
Naples Human Mutation Gene Biobank	Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare; Miotonici in Associazione; Associazione Centro G. Torre per le Malattie Muscolari
Biobanca Integrata Tessuto-Genomica Gaslini	Associazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma ONLUS; Associazione Italiana Glicogenosi
Biobanca del Laboratorio di Genetica Umana	International Ring14 (Cromosoma 14 ad anello); Assigulliver (Sotos s.); Associazione Italiana Mowat Wilson; Nonsolo15 (Invdup 15); Gruppo Famiglie Dravet Onlus; Associazione "Piera Cutino" ONLUS – Palermo
Centro di Risorse Biologiche Mario Negri	ANACC - Associazione Nazionale Angioma Cavernoso Cerebrale ONLUS – Rita Treglia; Laboratorio di Documentazione e Ricerca sulle Malattie Rare, Istituto di Ricerche Mario Negri
Cell line and DNA Bank of Genetic Movement Disorders and Mitochondrial Diseases	AISNAF; Mitocon; Associazione Luigi Comini
Genomic and Genetic Disorders Biobank	AISK. Associazione Italiana Sindrome Kabuki; Federazione Italiana sindrome di Prader Willi
Biobanca Malattie Rare NeuroRiabilitazione	Associazione per le malattie rare del Veneto; UILDM; Registri Telethon NLSD-M e Glicogenosi; Conquistando Escalones
BIObancaGENetica	A.C.A.R. onlus - Associazione conto alla rovescia; AS.IT.O.I. Onlus - Associazione Italiana Osteogenesi Imperfetta; Associazione Italiana Macrodattilia e Pros Aimp Onlus
Biobank of Siena	Associazione Sindrome di Alport (A.S.A.L.); Associazione Italiana Rett (AIRETT); Associazione italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili (ILA); Associazione AMA.le IQSEC2
Cell line and DNA Biobank from patients affected by Genetic Diseases	Associazione Italiana Sindrome di Poland; LND (Lesch-NyhanDisease); Famiglie italiane F.O.P. (Fibrodisplasia Ossificante Progressiva) Italia
Cell lines and DNA bank of Rett syndrome, X-linked mental retardation and other genetic diseases	A.S.A.L. - Associazione Italiana Sindrome di Alport; AIRett - Associazione Italiana Sindrome di Rett; ILA Associazione Italiana Angioplasi e Emangiomi Infantili

BIOBANCA	Denominazione associazioni di persone con malattia rara
Cell line and DNA Bank of Genetic Movement Disorders and Mitochondrial Diseases	AISNAF - Associazione Italiana Sindromi Neurodegenerative da Accumulo di Ferro; MITOCON Onlus; Associazione Luigi Comini
Banca di cellule staminali mesenchimali fetali e di acidi nucleici	Associazione "Piera Cutino" ONLUS – Palermo
Banca CRO	Andos; Angolo
Biobanca del Centro di Riferimento Regionale Sclerosi multipla	AISM - Associazione Italiana Sclerosi Multipla



APPROFONDIMENTO

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

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

Tutte le biobanche del TNGB fanno parte di EuroBioBank Network (<http://www.eurobiobank.org>), partecipano attivamente alle attività di BBMRI.it e sono firmatarie del “partner charter” di BBMRI-ERIC.

Sul sito <http://biobanknetwork.telethon.it/> è possibile consultare il catalogo unificato dei campioni conservati in tutte le 11 biobanche genetiche facenti parte della rete e conoscere la disponibilità di tali campioni per una determinata malattia genetica. I ricercatori interessati possono richiederne l’invio per scopi di ricerca compilando un apposito modulo online con i dettagli del progetto. Inoltre, per favorire la condivisione delle conoscenze e l’avanzamento della ricerca, il sito rende noti anche i risultati scientifici ottenuti grazie all’utilizzo dei campioni distribuiti.

I campioni biologici distribuiti da TNGB sono stati utilizzati in ricerche che hanno portato alla pubblicazione di 34 articoli originali di ricerca nel 2020, portando così a 694 pubblicazioni in totale dalla nascita del TNGB.

Importante, anche in questo caso, il ruolo che possono svolgere le associazioni di rappresentanza dei pazienti, nel veicolare la conoscenza e la corretta informazione rispetto alle biobanche: da qui la definizione di uno specifico accordo da parte sia della rete sia della singola biobanca con le specifiche associazioni delle persone con malattia rara. Nel 2020 è stato siglato un nuovo accordo con l’associazione AMA.le IQSEC2, portando a 15 gli accordi attivi fra le biobanche afferenti a TNGB e le associazioni di persone con malattia rara.

4.3 REGISTRI DI RICERCA, REGISTRI DI PAZIENTI

Il 2012 è una pietra miliare nella storia recente dei registri dei pazienti. Eurordis, NORD - l'Organizzazione Nazionale per le Malattie Rare negli Stati Uniti - e CODR, la corrispettiva organizzazione canadese, pubblicano congiuntamente e illustrano i 10 principi chiave in gioco, che determineranno i nuovi requisiti di qualità e ELSI (Ethical Legal Societal Issues) per una buona pratica del registro e di un orizzonte pratico di ricerca collaborativa: il coinvolgimento attivo dei pazienti, sia nella raccolta del dato che nella *governance* del registro, l'interoperabilità e l'armonizzazione, per favorire registri in dialogo strutturale con le biobanche, la condivisione di un data set comune, la co-produzione del dato globale tra pazienti e clinici. È una rivoluzione che negli anni successivi ha dato frutti straordinari e che con lungimiranza ha riconosciuto nei registri/biobanche non solo un contesto di *empowerment* e di responsabilizzazione consapevole (*engagement*) delle comunità dei pazienti, ma soprattutto di una comunità scientifica allargata e inclusiva. Gli anni recenti hanno visto una convergenza crescente ed accelerata da parte di istituzioni ed organizzazioni o consorzi nel riconoscere il valore pratico e scientifico di registri ben strutturati con i pazienti, dagli ultimi Rapporti del 2017 di EMA – *European Medicines Agency*²² - l'Agenzia Regolatoria Europea - alla posizione della EFPIA-Europa Bio Task Force del 2016, agli esiti di PARENT del 2015.

Alcuni dei principali principi dichiarati dalle 3 grandi organizzazioni dei pazienti sono sempre più azione di sistema. Così come gli strumenti, le infrastrutture necessarie ad una condivisione strutturata del dato in qualità e con i requisiti ELSI garantiti sono in corso d'opera: il 15 dicembre del 2017 il Joint Research Center di Ispra, incaricato direttamente dalla Commissione Europea, faceva pubblico il data set comune "common data set for rare disease registration"²³.



Principali normative e raccomandazioni a livello internazionale



Principali normative e raccomandazioni a livello nazionale nel periodo 2016-2020



Registri esistenti a livello nazionale²⁴

²² EMA Patient registries workshop, 28 October 2016. EMA/69716/2017: 13 February 2017. EMA Report on Cystic Fibrosis Registries, Workshop 14 June 2017. EMA /510601/2017: 15 September 2017.

²³ <https://ec.europa.eu/jrc/en/news/pooling-data-combat-rare-diseases>.

²⁴ Elenco, non necessariamente esaustivo, fornito dal CNMR-ISS, dei registri di malattia rara (ad esclusione del RNMR e dei RRM).

APPROFONDIMENTI

Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC)

Una interessante esperienza di registro di patologia è quello del Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC), registro che, dal mese di marzo 2020 utilizza un modello di consenso informato, impiegato per la raccolta dati dei pazienti, aggiornato in piena conformità alle recenti novità adottate con il regolamento GDPR in tema di privacy (Regolamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio).

Ad oggi sono inseriti nel RIFC dati relativi a 5.501 pazienti presi in carico da 29 centri FC. Il numero dei pazienti censiti nel RIFC è aumentato progressivamente dal 2010 (+ 1.342 ulteriori pazienti).

Dal 2020, a seguito della pandemia globale legata al diffondersi del virus SARS-CoV-2, il RIFC monitora attivamente l'andamento di questa infezione in pazienti con FC contribuendo alla stima di incidenza del virus sia a livello nazionale che internazionale, diventando così strumento di sorveglianza epidemiologica.

Sotto questo punto di vista, il RIFC ha infatti attivato dal mese di febbraio 2020 un sistema di monitoraggio basato originariamente sulla raccolta di informazioni raccolte, attraverso una scheda anonima, nei singoli centri. Le informazioni comprendevano il numero di pazienti FC risultati positivi al Covid-19, il range della loro età, il sesso, il metodo diagnostico impiegato per confermare l'infezione (test molecolare su tampone naso faringeo, test sierologico) e informazioni circa lo stato di salute del paziente (sintomatico, asintomatico, paucisintomatico, ricovero ospedaliero, ecc).

Nel periodo febbraio – dicembre, 121 pazienti con FC sono risultati positivi all'infezione in 19 centri FC. In generale la maggior parte dei pazienti è risultata asintomatica, paucisintomatica o con minima sintomatologia respiratoria. I risultati sono stati oggetto di una pubblicazione scientifica sulla rivista Journal of Cystic Fibrosis dal titolo "First and second wave of SARS-CoV2 in Italian Cystic Fibrosis patients: Data from Italian Cystic Fibrosis Registry" a cura del comitato scientifico e tecnico del RIFC.

A partire dal mese di gennaio 2021, il Comitato scientifico ha deciso di includere nel RIFC una pagina dedicata esclusivamente alla raccolta sistematica e standardizzata di dati sui singoli pazienti. I dati raccolti nei primi 5 mesi (1 gennaio – 5 maggio) del 2021 riferiscono di 60 pazienti FC che hanno contratto SARS-CoV-2.

Il RIFC sta partecipando costantemente alle riunioni dei gruppi nazionali ed internazionali con la finalità di contribuire alla gestione della pandemia attraverso la stima dell'incidenza dei casi che si registrano mese dopo mese.

Piattaforma RegistRARE

Il progetto RegistRare, coordinato dal Centro Nazionale delle Malattie Rare (CNMR), prevede la creazione di una piattaforma web volta ad implementare la raccolta di dati sulle Malattie Rare in Italia e permette ad Associazioni di Pazienti e Operatori del settore di poter sviluppare in collaborazione con il CNMR in maniera rapida ed efficace il proprio Registro di Patologia.

La piattaforma RegistRARE ospita attualmente 6 registri:

- ◆ Registro Italiano Fibrosi Cistica: RIFC
- ◆ Registro per la Ricerca Scientifica e Clinica sulla sindrome di Lesch-Nyhan
- ◆ Registro per la Ricerca Scientifica e Clinica sulla sindrome di Prader Willi
- ◆ Registro per la Ricerca Scientifica e Clinica sulla sindrome di Angelman
- ◆ Registro per la Ricerca Scientifica e Clinica sulla spina bifida
- ◆ Registro per la Ricerca Scientifica e Clinica sull'Emoglobinuria Parossistica Notturna

Altri due registri sono di prossima pubblicazione:

- ◆ Registro per la Ricerca Scientifica e Clinica sulla Narcolessia e le Ipertonnie del sistema nervoso centrale (ReN&IS)
- ◆ Registro per la Ricerca Scientifica e Clinica sulla sclerosi tuberosa

Quattro registri sono in fase di sviluppo:

- ◆ Registro per la Ricerca Scientifica e Clinica sulla sindrome di Pitt-Hopkins
- ◆ Registro per la Ricerca Scientifica e Clinica sulla sindrome Mowat Wilson
- ◆ Registro per la Ricerca Scientifica e Clinica sulla sindrome di Lennox Gestaut
- ◆ Registro per la Ricerca Scientifica e Clinica sulla sindrome di Struge Weber





Principali normative, raccomandazioni e dichiarazioni a livello internazionale

- ◆ International Conference of Harmonization. ICH Guideline for good Clinical Practice E6 (R1). 1996.
- ◆ United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization. UNESCO Universal Declaration on Human Genome and Human Rights. Adopted on the report of Commission III at the 26th plenary meeting, on 11 November 1997.
- ◆ International Conference of Harmonization. ICH E 11- Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. 2000
- ◆ United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization. UNESCO International Declaration on Human Genetic Data. Adopted on the report of Commission III at the 20th plenary meeting, on 16 October 2003.
- ◆ United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization. UNESCO Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. Adopted by acclamation by the 33rd session of the General Conference of UNESCO on 19 October 2005.
- ◆ World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki—Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.
- ◆ World Medical Association Declaration of Taipei on Ethical Considerations regarding Health Databases and Biobanks, Taipei 2016



Principali normative, raccomandazioni e dichiarazioni a livello europeo nel periodo 2012-2020

- ▶ Council of Europe. Recommendation CM/Rec (2016)6 on Research on Biological Materials of Human Origin. Strasbourg, 11.05.2016.
- ▶ The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO) - International Ethical Guideline for Health-related Research Involving Humans. 2016.
- ▶ 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)
- ▶ European Commission ad hoc group. Recommendations of the Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Regulation (EU) No 536/2014 relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products Conducted with the Paediatric Population. 18 September 2017.
- ▶ Parere 3/2019 del Comitato Europeo per la protezione dei dati il 23 gennaio 2019 relativo alle domande e risposte sull'interazione tra il regolamento sulla sperimentazione clinica e il regolamento generale sulla protezione dei dati (articolo 70, paragrafo 1, lettera b)



Principali normative e provvedimenti a livello nazionale nel periodo 2016-2020

- ▶ Autorizzazione generale n. 2/2016 Garante per la protezione dei dati personali, “Autorizzazione generale al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale”, 15 dicembre 2016
- ▶ Autorizzazione 8/2016 Garante per la protezione dei dati personali “Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici”, 15 dicembre 2016
- ▶ Autorizzazione 9/2016 Garante per la protezione dei dati personali, “Autorizzazione generale al trattamento di dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica”, 15 dicembre 2016
- ▶ Decreto Ministeriale 7 settembre 2017 “Disciplina dell’uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”
- ▶ Legge 11 gennaio 2018, n. 3 Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute
- ▶ Decreto del Ministro della Salute del 19 aprile 2018. “Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, ai sensi dell’articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3”
- ▶ Decreto legislativo 10 agosto 2018, n. 101 Disposizioni per l’adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati)
- ▶ Provvedimento che individua le prescrizioni contenute nelle Autorizzazioni generali nn. 1/2016, 3/2016, 6/2016, 8/2016 e 9/2016 che risultano compatibili con il Regolamento e con il d.lgs. n. 101/2018 di adeguamento del Codice, Garante per la protezione dei dati personali, 13 dicembre 2018.
- ▶ Decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52 “Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell’articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3”
- ▶ Provvedimento n. 146 del 5 giugno 2019, del Garante per la Protezione dei dati personali recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell’art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101



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 2016-2020



Principali normative e raccomandazioni a livello nazionale nel periodo 2016-2020

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



Registri esistenti a livello nazionale¹

Registro fibrosi cistica*²; 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 infiltrative diffuse; Registro Italiano dei pazienti e delle famiglie affetti da Pseudoxanthoma-elasticum; Registro Italiano per l'Atassia Teleangiectasia (RIAT); Registro Italiano per le forme Varianti di Atassia Telangiectasia; Registro Italiano della Sindrome Emolitico-Uremica*; Registro Nazionale della legionellosi; Registro nazionale italiano della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate; Registro italiano della Distrofia Muscolare di Duchenne e Becker e Distrofia Muscolare Spinale; Registro Italiano della febbre mediterranea familiare nei giovani; Registro italiano di pazienti adulti affetti da febbre mediterranea familiare; Registro Italiano Neuroblastoma; Registro Italiano per l'Emiplegia Alternante; Registro Miastenia Grave; Registro della sindrome nefrosica steroide-resistente; MITOCON: Registro nazionale dei malati mitocondriali ; Registro Nazionale MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young); Registro Italiano per il deficit severo di alfa-1-antitripsina - afferente al Registro Internazionale Alpha Registro Italiano della malattia MYH9-correlata; Registro Italiano sulla sindrome mielodisplasica (RIMM); Registro Italiano delle Mielofibrosi con Metaplasia Mieloide; Registro della sindrome nefrosica steroide-resistente; Registro Italiano della glomerulonefrite membranoproliferativa; Registro italiano di pazienti affetti da neutropenia severa cronica; Registro Italiano HLH; Registro Italiano LCH; Registro di pazienti affetti da Sindrome di Rett; Registro Italiano del retino blastoma; Registro per le sindromi di Wolfram, Alström , Bardet-Biedl e altre sindromi rare; Registro Nazionale Coagulopatie Congenite*; Registro Nazionale degli 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), Registro per la Ricerca Scientifica e Clinica sulla malattia di Lesch-Nyhan*, Registro Sindrome di Prader-Willi*, Registro Sindrome di Angelman* e Registro Spina bifida*.

¹ Elenco, non necessariamente esaustivo, fornito dal CNMR-ISS, dei registri di malattia rara (ad esclusione del RNMR e dei RRMR).

² I Registri gestiti dall'Istituto Superiore di Sanità sono contrassegnati con un asterisco.

5 Formazione

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

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

V. RIUNIRE A LIVELLO EUROPEO LE COMPETENZE SULLE MALATTIE RARE



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

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

In Italia la formazione di base, così come quella specialistica, compete principalmente alle Università che gestiscono i corsi universitari e le scuole di specializzazione rispetto alle quali le Regioni svolgono un ruolo rilevante per quanto attiene alla scuola di specializzazione per Medici di Medicina Generale. Il ruolo delle Regioni, che possono garantire un'offerta formativa ulteriore, è altresì importante per quanto attiene alla formazione degli Operatori Socio Sanitari (OSS) e per la formazione delle professioni sanitarie presenti sul territorio. L'aggiornamento professionale (prevalentemente sotto la forma dell'ECM) per il personale sanitario è organizzato a livello nazionale, regionale e locale (Ministero della salute, Istituto Superiore di Sanità, Regioni e Associazioni di categoria, Società scientifiche, Federazioni e Ordini Professionali, ...).

Pur essendo il tema delle malattie rare stato considerato negli ultimi anni in vari corsi di laurea magistrale in Medicina e Chirurgia – che prevedono l'insegnamento delle malattie rare, nell'ambito di vari corsi integrati a cui le malattie rare afferiscono (Genetica, Medicina e Chirurgia generale, Medicina e Chirurgia specialistiche, Medicina Interna, Endocrinologia, Ematologia, Dermatologia, Oftalmologia, Pediatria) - non esiste, nella attuale situazione ordinamentale, un corso specifico dedicato alle malattie rare. Lo studio delle malattie rare è stato altresì inserito in tutte le scuole di specializzazione in cui le stesse rilevano come patologia secondo quanto previsto dal Decreto Interministeriale 4 febbraio 2015 n. 68 recante "Riordino scuole di specializzazione di area sanitaria dagli ordinamenti. Analogamente il tema delle malattie rare non è ancora entrato in maniera strutturale nei percorsi di dottorato e di master (salvo qualche eccezione sulla base della sensibilità e dell'azione volontaria di singoli).

Anche per questo si evidenzia una consistente difficoltà, soprattutto da parte di MMG/PLS - primo punto di contatto della persona con il SSN/SSR - ad interpretare una sintomatologia complessa e a formulare un sospetto diagnostico, con conseguenti ritardi nella diagnosi e nella terapia. Per migliorare la consapevolezza e la conoscenza dei professionisti sanitari sulle malattie rare si rileva la necessità di sviluppare opportune azioni di natura formativa nei percorsi di formazione di base e specialistica, le quali rischiano di avere però tempi lunghi di produzione dei risultati; per questo motivo devono essere necessariamente accompagnate anche da azioni di aggiornamento. Per sopperire alle carenze purtroppo ancora presenti nella formazione iniziale dei medici sulle malattie rare, sarebbe quindi importante l'istituzione, di concerto con la Commissione Nazionale Formazione Continua, di corsi ECM obbligatori specificatamente dedicati alle malattie rare al pari dell'attivazione di altre tipologie di intervento come specifiche azioni di tipo informativo.

Un ulteriore elemento di complessità è rappresentato dall'elevato numero di patologie rare che deve essere coniugato

con la necessità di sintesi delle azioni formative di aggiornamento o, ancora, dal ridotto numero di casi delle patologie ultra-rare per le quali possono assumere ancora più rilevanza le testimonianze delle stesse persone con malattia rara 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 erano già stati ben evidenziati anche nel documento di PNMR 2013-2016 che fa esplicito riferimento alla necessità di agire con un intervento formativo – sia nella formazione di base che in quella specialistica (scuole di specializzazione e master) e continua (ECM) - a favore dei professionisti sanitari (con particolare attenzione ai MMG e ai PLS per indirizzare correttamente la persona con malattia rara allo specialista del SSN in grado di formulare il sospetto diagnostico nel minor tempo possibile ed orientarlo verso lo specifico presidio della rete delle malattie rare in grado di garantire la diagnosi della malattia e contribuire attivamente alla presa in carico), delle persone con malattia rara e dei loro referenti associativi nonché delle altre persone a diverso titolo coinvolte nei processi assistenziali (familiari, *caregiver*, volontariato).

<i>Obiettivo informativo</i>				
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	Formazione a distanza
2016	42	42	0	0
2017	37	37	0	0
2018	67	62	0	5
2019	63	56	1	6
2020	45	14	1	30
<i>Fonte</i>		<i>Periodo di riferimento</i>		<i>Tipologia di informazione</i>
Banca Dati Corsi ECM Agenas		2016-2020		Output

Pur nella limitatezza dei termini utilizzati per la ricerca, è possibile osservare, fino all'anno 2019, un incremento nel tempo del numero di eventi formativi dedicato alle malattie rare. Dopo la leggera flessione registrata nel 2017, si osserva una forte crescita del numero di eventi formativi realizzati che nel 2019 raggiungono quota 63, di cui ben 6 in modalità formazione a distanza (FAD), un canale che sta ottenendo ottimi riscontri in termini di partecipanti (come attestato dalle esperienze pilota dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e del Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS documentate nelle precedenti edizioni di MonitoRare) e una con la modalità di formazione sul campo. Il 2020, caratterizzato dall'evento pandemico da Covid-19 e dalle conseguenti misure di sospensione degli eventi formativi residenziali, oltre ad aver visto una netta diminuzione dei corsi ECM dedicati alle malattie rare (passati da 73 complessivi nel 2019 a 45 nel 2020) ha positivamente registrato un significativo aumento di eventi formativi ECM realizzati in modalità a distanza che ha parzialmente compensato l'impossibilità di realizzare attività in presenza. Al riguardo si ricorda che la Commissione Nazionale ECM, con delibera del 10 giugno 2020, a causa del protrarsi delle misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da Covid-19 stabilite dai provvedimenti governativi che hanno previsto la sospensione degli eventi formativi residenziali, ha adottato numerose modifiche straordinarie in tema di eventi ECM e di riconoscimento dei crediti formativi (fra le altre cose il provvedimento ha prorogato il termine per il recupero dei debiti formativi relativi al triennio 2017-2019). Da ricordare, fra gli altri provvedimenti, la Legge del 6 giugno 2020 n. 41 che ha disposto, tra l'altro, che i medici e gli odontoiatri che hanno continuato a svolgere la loro attività durante l'emergenza Covid-19 non dovranno conseguire i 50 crediti ECM che avrebbero dovuto acquisire per l'anno 2020.

APPROFONDIMENTI

International Summer School on Rare Disease & Orphan Drug Registries

I Registri rappresentano una risorsa fondamentale per la ricerca scientifica, inclusi gli studi epidemiologici, e sono un importante strumento a supporto della programmazione sanitaria. Da sempre attivo su questi temi, il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità organizza dal 2013 la "International Summer School on Rare Disease & Orphan Drug Registries", divenuto ormai un appuntamento annuale.

Dal 2019 questo corso, pur essendo sempre organizzato dal CNMR-ISS, è divenuto parte integrante delle attività dell'European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD) con particolare riferimento alle attività del work package, coordinato dal CNMR-ISS "Training on Data Management and Quality" ed è ora denominato "International Summer School on Rare Disease Registries and FAIRification of Data".

L'edizione 2020, a seguito della situazione pandemica si è svolta integralmente on-line dal 28 settembre al 2 ottobre 2020, ed è stata indirizzata agli operatori sanitari, ricercatori, medici specialisti, operatori esperti di registri e database manager, con particolare riferimento a quanti operano all'interno delle ERNs, nonché a rappresentanti di associazioni delle persone con malattia rara purché già coinvolti in un'attività di registro o che intendono istituire un registro di malattia rara. Il corso, anche se online, ha ricevuto tantissime richieste di partecipazione, ma hanno potuto partecipare solo 30 persone (erano state 34 nel 2019) come richiesto dal regolamento di partecipazione. L'evento è stato organizzato in due moduli: il primo focalizzato su come istituire e mantenere un registro di qualità che segua i principi guida del FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable for both Humans and Machines) ovvero "reperibili, accessibili, interoperabili e riutilizzabili". Il secondo modulo focalizzato sulla FAIRificazione dei dati, "Bring Your Own Data", è stato organizzato con presentazioni seguite da una parte "hands on" in cui i partecipanti hanno svolto esercizi forniti dai relatori che consentivano ai discenti stessi di generare i loro primi dati FAIR.

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

"Training on strategies to foster solutions of undiagnosed rare disease cases"

Nel 2020 si è svolta la prima edizione del corso internazionale organizzato dal CNMR-ISS "Training on strategies to foster solutions of undiagnosed rare disease cases". Anche questo corso fa parte del work package "Training on Data Management and Quality" coordinato dal CNMR nell'ambito delle attività dell'European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD). Il corso, a causa della situazione pandemica, si è svolto on-line dal 27 al 29 Aprile 2020, ed è stato aperto a ricercatori, a clinici e specialisti coinvolti nella diagnosi e nella ricerca delle malattie rare. Il numero dei posti era limitato a 30 partecipanti e, nella selezione dei partecipanti, è stata data priorità, agli operatori coinvolti nelle ERNs e nei programmi e progetti nazionali e internazionali focalizzati sulle malattie non diagnosticate. Nei tre giorni di corso i partecipanti, attraverso le presentazioni di casi che per lungo tempo sono rimasti senza diagnosi, hanno avuto modo di apprendere le strategie e l'utilizzo di nuovi strumenti informatici che hanno contribuito a raggiungere la diagnosi dei casi illustrati. Il corso è stato organizzato in collaborazione con i partner del relativo task dell'EJP RD [EKUT, LBG (LBI-RUD), ACU/ACURARE, ISCIII, INSERM (AMU), FTELE, UMCG, IMAGINE, CNAG-CRG, IPCZD (CMHI).

I PROGETTI DI UNIAMO

“integRARE – Interventi e servizi per l’inclusione delle persone con malattie rare”



Il progetto, avviato il 14 agosto 2019 e conclusosi il 13 aprile 2021, è stato promosso da UNIAMO F.I.M.R. (capofila), in collaborazione con ABC Associazione Bambini Cri du chat, AIDEL 22 - Associazione Italiana Delezione del Cromosoma 22 APS, AISAC - Associazione per l’Informazione e lo Studio dell’Acondroplasia e Mitocon Insieme per lo studio e la cura delle malattie mitocondriali. L’iniziativa, co-finanziata dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali ai sensi dell’articolo 72 del Decreto Legislativo 3 luglio 2017, n.117 – Anno 2018.

L’idea progettuale ha preso spunto dallo slogan che è stato individuato per la Giornata Mondiale delle Malattie Rare 2019 ovvero “Integrare l’assistenza sanitaria e l’assistenza sociale”. Per raggiungere questo importante obiettivo si sono promossi una serie di interventi orientati ad agire simultaneamente su cinque tipologie fondamentali di attori del settore delle malattie rare che hanno rappresentato i principali destinatari del progetto:

- ▶ le persone con malattia rara (PcMR);
- ▶ i familiari delle PcMR
- ▶ i volontari e/o caregiver che supportano le PcMR;
- ▶ le associazioni di PcMR e loro rappresentanti;
- ▶ le comunità di cui fanno parte le PcMR (con particolare riferimento alle scuole).

Il progetto ha infatti previsto un intenso programma di attività finalizzato a raggiungere una serie di obiettivi attraverso le azioni specifiche di seguito indicate:

1. rispetto alle persone con malattia rara (PcMR) e ai loro familiari;
 - ▶ consolidare e innovare il Servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento sulle malattie rare già attivato negli scorsi anni da UNIAMO attraverso a) l’introduzione di una linea specificatamente dedicata all’informazione e alla consulenza sull’ambito dei cd. “diritti esigibili” in ambito socio-assistenziale e sociale e b) la realizzazione di una guida informativa ai diritti delle PcMR;
2. rispetto ai familiari delle PcMR;
 - ▶ offrire attività di sostegno psicologico, anche a distanza, ai genitori/familiari di PcMR, sia attraverso interventi individuali che mediante l’attivazione di gruppi di carattere psico-educazionale;
 - ▶ offrire opportunità di informazione e formazione per i familiari di PcMR sul tema del progetto di vita e sull’accesso ai diritti esigibili ai fini di una piena inclusione della PcMR nei diversi contesti di vita (scuola, lavoro, assistenza educativa territoriale, ...);
3. rispetto ai caregiver di PcMR e ai volontari che supportano le PcMR;
 - ▶ offrire delle opportunità di formazione per familiari, caregiver e volontari di supporto alle PcMR sulla base dei diversi bisogni assistenziali che caratterizzano le varie patologie, con particolare riferimento all’assistenza a domicilio;

4. rispetto alle associazioni di PcMR

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

5. rispetto alla comunità di cui fanno parte le PcMR

► realizzare delle attività sperimentali di sensibilizzazione sulle malattie rare nelle scuole primarie.

Le attività realizzate nel corso del progetto hanno erogato complessivamente 163 ore di formazione, raggiungendo 880 persone. Nell'ambito del progetto un ruolo centrale è stato rivestito dalle azioni di natura formativa. Sono state erogate complessivamente, verso cittadini, pazienti, rappresentanti dei pazienti, 163 ore di formazione, raggiungendo 880 persone. Ricordiamo poi in particolare l'attività di sensibilizzazione sulle malattie rare nel mondo della scuola che è stata implementata attraverso dei percorsi formativi rivolti agli insegnanti in modo da garantire un più efficace trasferimento di materiali e metodologie che possano essere capitalizzati dalle scuole anche in maniera autonoma successivamente alla realizzazione del progetto. Grazie alla collaborazione con le Università Cattolica di Milano, LUMSA di Roma e Università di Messina si sono tenuti 3 distinti percorsi formativi articolati in 4 incontri ciascuno (Università Cattolica e LUMSA in data 13/2, 6/3, 20/3 e 10/4/2021; Università di Messina in data 20/2, 13/3, 20/3 e 27/3/2021) che hanno visto a registro la presenza di complessivi 1.539 insegnanti per 60 ore di formazione erogate. Nella realizzazione dell'iniziativa sono state attivamente coinvolte come relatori anche i rappresentanti di 16 diverse associazioni di persone con malattia rara.

Per maggiori informazioni sull'attività formativa promossa da UNIAMO si rimanda al paragrafo sull'attività svolta da UNIAMO nel 2020 (Sezione A par. 2.2.1 e sul progetto "**integRARE**" al link <https://uniamo.org/portfolio-items/integrare/?portfolioCats=28>



6 Informazione

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

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

VI. RESPONSABILIZZAZIONE DELLE ORGANIZZAZIONI DEI PAZIENTI

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

Nonostante l'esistenza di sistemi consolidati e altamente qualificati come Orphanet, dove tutte le informazioni presenti sono previamente validate da esperti a livello internazionale e aggiornate regolarmente (per tutti i dati compare la data dell'ultimo aggiornamento), le persone con malattia rara e i loro familiari continuano a segnalare spesso difficoltà nell'ottenere le informazioni di loro interesse, validate e aggiornate. Allo stesso modo, i professionisti della salute hanno difficoltà ad accedere a queste informazioni, in molti casi scarse e spesso "disperse" all'interno delle pubblicazioni scientifiche. L'informazione può essere quindi considerata ancora oggi come una delle maggiori criticità per le persone con malattie rare come confermato anche dalle indagini realizzate da UNIAMO nel 2020, sia quella promossa insieme con il CNMR-ISS e in collaborazione con l'Ufficio Stampa dell'ISS e con il supporto del portale istituzionale tematico (<http://www.malattierare.gov.it>) del Ministero della Salute - indagine conoscitiva per raccogliere i bisogni delle persone con patologie rare e dei loro caregiver nel corso della cd. prima ondata dell'emergenza epidemiologica¹ - che quella promossa nell'ambito del progetto "integRARE – Interventi e servizi per l'inclusione delle persone con malattie rare" dei cui risultati si parla più diffusamente nel par. B 2.3. Il problema di accesso all'informazione si manifesta nonostante in Italia esista, da tempo, una pluralità di riconosciute e qualificate fonti di informazione sulle malattie rare che dipendono dai diversi soggetti che intervengono sul tema, molte delle quali valorizzano il web o lo strumento della help-line come supporto (es. Telefono Verde Malattie Rare del Centro Nazionale Malattie Rare - Istituto Superiore di Sanità, Centri di informazione istituiti in pressoché tutte le Regioni, altre linee telefoniche e sportelli dedicati sparsi nel territorio anche gestiti dalle associazioni, infoline di Telethon, ...), a cui si è aggiunto da ultimo il portale [malattierare.gov.it](http://www.malattierare.gov.it) promosso da Ministero della Salute e CNMR-ISS e realizzato dall'"Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato". Sul versante regionale, le richieste legate a questo ambito sono evase da molti dei Centri di coordinamento regionali per le malattie rare grazie al loro legame diretto con la rete dei servizi, non solo sanitari, ma anche socio-sanitari e sociali per una presa in carico complessiva della persona con malattia rara e delle relative esigenze. Il dare informazioni in ordine alle malattie rare alla rete rientra, peraltro, fra i compiti istituzionali dei Centri di coordinamento regionali per le malattie rare 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

¹ Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare Covid-19 "Censimento dei bisogni (23 marzo - 5 aprile 2020) delle persone con malattie rare in corso di pandemia da SARS-CoV-2". Versione del 30 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. Rapporto ISS COVID- 19, n. 39/2020.

patologia, ma anche sull'organizzazione del sistema, sui centri/presidi, etc.).

Gli elementi di criticità sopra indicati erano già stati ben evidenziati anche nel documento di PNMR 2013-2016 che fa esplicito riferimento alla necessità di “*garantire il potenziamento e il sostegno alla massima diffusione delle fonti informative istituzionali attualmente disponibili (siti web, telefoni e punti informativi nazionali, regionali e locali), promuovendone l'utilizzo da parte di tutti i portatori d'interesse e con la partecipazione dei pazienti nella fase di progettazione degli interventi informativi sulle Malattie Rare*”.

Obiettivo informativo		
Numero di accessi al sito www.orpha.net e numero di pagine visitate		
Anno	Numero di accessi al sito	Numero di pagine visitate sul sito
2016	13.601.381	47.499.248
2017	13.797.519	30.185.789
2018	18.149.850	32.334.331
2019	27.798.565	46.393.323
2020	27.789.370	45.172.941

Obiettivo informativo		
Numero di accessi al sito www.orphanet-italia.it e numero di pagine visitate		
Anno	Numero di accessi al sito	Numero di pagine visitate sul sito
2016	12.469	18.852
2017	12.105	18.598
2018	9.349	13.872
2019	11.053	16.425
2020	8.073	12.056

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
2016	68,70%	82,80%
2017	66,04%	89,60%
2018	83,00%	90,40%
2019	98,50%	90,40%
2020	85,30%	92,00%

<i>Obiettivo informativo</i>		
Numero di utenti registrati a “OrphaNews Europe” e “OrphaNews Italia”		
Anno	Utenti registrati a “OrphaNews Europe”	Utenti registrati a “OrphaNews Italia”
2016	16.100	6.396
2017	12.150	6.693
2018	12.566	5.644
2019	12.160	5.276
2020	12.373	5.594
<i>Fonte</i>	<i>Periodo di riferimento</i>	<i>Tipologia di informazione</i>
Orphanet	2016-2020	Output

Il sito Orphanet (www.orpha.net) si conferma nuovamente come fonte qualificata di riferimento per l'informazione sulle malattie rare: nel 2020 il numero di accessi al portale si è assestato oltre i 27 milioni, in linea con il dato dell'anno precedente. Nello stesso anno si è nuovamente assistito, come già nel 2019, a un eccellente risultato del sito orpha.net in lingua italiana: la versione italiana del sito orpha.net è stata quella più visitata a livello europeo, contando ben 2.660.386 visitatori, pari a circa il 13 % del totale. Probabilmente anche per effetto di questo, il sito nazionale (www.orphanet-italia.it), registra un nuovo punto di minimo nel quinquennio 2016-2020, per quanto riguarda il numero di accessi pari a 8.073. A livello europeo diminuisce la percentuale dei nuovi visitatori sul totale che passa dal 98,5% del 2019 al 85,3% del 2020, mentre l'analogo indicatore per il sito www.orphanet-italia.it raggiunge il massimo storico (92%).

Il social network di maggior successo di Orphanet si conferma Facebook - che al 31 dicembre 2020 contava 14.700 followers, con un incremento rispetto al 2019 del 58% - seguito da Twitter (@OrphanetIT), creato nel 2019, e dal profilo Instagram, aperto in occasione della Giornata delle Malattie Rare 2020 (@OrphanetItalia) con oltre 800 followers a fine anno. I contenuti promossi si riferiscono da un lato alla divulgazione scientifica delle nuove ricerche nel campo delle malattie rare e delle informazioni verificate presenti nel nostro database per ciascuna patologia, dall'altro alla diffusione di storie e battaglie quotidiane e straordinarie di persone con malattia rara, associazioni e caregiver, provenienti da tutto il mondo.

Negli ultimi anni si è riscontrato un forte incremento del numero di utenti registrati a “OrphaNews Europe” (newsletter elettronica quindicinale) con una battuta di arresto, però, nell'anno 2017 dove si è registrata una forte contrazione a livello europeo, solo parzialmente recuperata nel 2018: il dato 2020 è di poco superiore a quello del 2019. Anche a livello nazionale, la situazione rimane pressoché invariata a quella del 2018 con 5.594 utenti registrati, dopo la battuta d'arresto registrata nel 2019 con 5.276 utenti, probabilmente dovuta anche per l'azione di revisione dei contatti avviata nel tempo.

<i>Obiettivo informativo</i>		
Numero di contatti del Telefono Verde Malattie Rare del CNMR ISS con professionisti sanitari e persone con malattia rara e/o loro famigliari		
Anno	Numero di contatti con persone con malattia rara e/o loro famigliari	Numero di contatti con professionisti sanitari e/o altri operatori dei servizi
2016	1.764	310
2017	1.782	196
2018	1.673	228
2019	1.939	235
2020	2.625	207

<i>Fonte</i>	<i>Periodo di riferimento</i>	<i>Tipologia di informazione</i>
CNMR – ISS	2016-2020	Output

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.

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

Il TVMR si rivolge alle persone con malattia rara e ai loro familiari, ai medici, agli operatori sanitari, sociali e socio-sanitari ed alla popolazione generale. A rispondere sono psicologi, coadiuvati da medici specialisti (in back-office). L'équipe, mediante un ascolto attivo e personalizzato, accoglie le richieste e, valorizzando le risorse esistenti a livello nazionale ed internazionale, fornisce informazioni su malattie rare, centri di diagnosi e cura, esenzioni, sperimentazioni cliniche, associazioni di pazienti, invalidità e disabilità. Inoltre, contribuisce ad orientare le persone in cerca di diagnosi verso i centri clinici più appropriati.

Nel corso del 2020 le persone che si sono rivolte al TVMR sono state prevalentemente persone con malattia rara, loro familiari e rappresentanti associativi (2625 chiamate), Il dato rileva una forte crescita dei contatti da parte di questa categoria di utenti, dovuta anche alla situazione emergenziale legata alla pandemia da Covid-19, che ha coinvolto l'intera popolazione e che, spesso, ha comportato anche l'interruzione di servizi sanitari e socio-sanitari anche per molte persone con malattia rara come documentato anche nell'indagine sopra richiamata condotta dal CNMR-ISS in collaborazione con UNIAMO in pieno lockdown 2020.

Più o meno costante il numero dei contatti da parte di professionisti, decisamente più significativo il numero dei contatti dei cittadini (224) senza una particolare condizione clinica, ma molto preoccupati e disorientati dalla presenza della pandemia, e quindi in cerca di informazioni e rassicurazioni.

Dal 2017 il TVMR promuove e coordina la "Rete Italiana Centri di Ascolto & Informazione sulle Malattie rare" (R.I.C.A.Ma. Re), che attualmente vede una adesione volontaria di altri 10 servizi istituzionali regionali. Il TVMR, il Coordinamento delle malattie rare della Regione Veneto, il Centro di Ascolto Malattie Rare della Regione Toscana, il Forum Associazioni di Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta e, dal 2020, anche al Servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento di Uniamo (SAIO) fanno parte dello European Network of Rare Diseases Help Lines (ENRDHL). ENRDHL è coordinato da EURORDIS e ha l'obiettivo di facilitare la condivisione di buone prassi, indicazioni procedurali e di qualità a livello europeo (vd. box di approfondimento).

Da novembre 2020, in collaborazione con UNIAMO, il TVMR promuove incontri bimensili con tutte le help line e i servizi

informativi regionali nell'ottica di una collaborazione e condivisione di buone pratiche che aiuti concretamente i cittadini e, nello stesso tempo, contribuisca a non appesantire il sistema sanitario nazionale, messo a dura prova dalla pandemia. L'obiettivo è utilizzare e valorizzare le competenze e conoscenze di tutti per rafforzare la cooperazione, verso il raggiungimento di un obiettivo condiviso in era Covid-19 ma anche nei periodi successivi.

<i>Obiettivo informativo</i>			
Numero di contatti delle help line regionali sulle malattie rare			
Anno	Numero di Regioni/PPAA con help line per le malattie rare	Numero di contatti con persone con malattia rara e/o loro familiari²	Numero di persone
2018	16	8.918	5.968
2019	16	14.834	11.011
2020	16³	23.937	13.412

<i>Fonte</i>	<i>Periodo di riferimento</i>	<i>Tipologia di informazione</i>
Rilevazione UNIAMO	2018-2020	Output

I centri di coordinamento regionali/interregionali per le malattie rare assolvono generalmente anche ad una funzione informativa e di orientamento rispetto alle persone con malattia rara, come previsto dall'Accordo della Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 10 maggio 2017.

Sono 16 le Regioni e Province Autonome - compresa l'area vasta Piemonte-Valle d'Aosta - che offrono un servizio strutturato di help-line telefonica per garantire l'informazione ai cittadini e alle associazioni delle persone con malattia rara e dei loro familiari in ordine alle malattie rare e alla disponibilità dei farmaci (in figura sono indicate tutte le Regioni che offrono il servizio) e che coprono il 76% della popolazione nazionale (45.303.200 di abitanti). È comunque doveroso segnalare che in alcune Regioni, pur non essendo presente un servizio strutturato di help-line telefonica, è comunque a disposizione del personale preparato per fornire informazioni e consulenze alle persone con malattia rara, i loro familiari, associazioni e anche ai professionisti. Ad esempio, il Centro di coordinamento regionale per le malattie rare (CCRMR) della Regione Lazio non offre un servizio di help-line telefonica ma mediante una casella di posta elettronica dedicata (infomrare@regione.lazio.it), presente sul portale regionale delle malattie rare è possibile inviare quesiti a cui il CCRMR risponde puntualmente. Nelle Marche ed in Molise è a disposizione dei pazienti il contatto del Centro Regionale Malattie Rare dell'AOU Ospedali Riuniti di Ancona e del Centro di riferimento regionale della UOC Pediatria, Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'Ospedale Cardarelli di Campobasso. In Sicilia, la Segreteria del Coordinamento Malattie Rare e i Componenti del Coordinamento Regionale Malattie Rare, anche se non in maniera organizzata, forniscono a utenti, Aziende Sanitarie, Associazioni di pazienti, informazioni e indicazioni su malattie rare.

Nel 2020, complessivamente, con le dovute differenze in termini di numerosità da territorio a territorio, i servizi di help-line regionali dedicati alle malattie rare hanno ricevuto 23.937 chiamate (con una media di 1.709 contatti circa per help-line) da 13.412 persone con malattia rara e/o loro familiari⁴ (con una media di circa 958 persone per help-line), dati in decisa crescita rispetto ai due anni precedentemente rilevati, probabilmente frutto anche delle difficoltà derivate dalle implicazioni della pandemia da Covid-19. Altri circa 13.000 sono stati i contatti ricevuti dalle help-line regionali con strumenti alternati alle telefonate (email, sistemi di messaggistica, videochiamata, ...).

² Ad esclusione dei contatti ricevuti della Help Line dell'Emilia Romagna in quanto non è disponibile il dato relativo ai contatti specifici per le malattie rare

³ Nelle Regioni Lazio, Marche, Molise e Sicilia, pur non essendo presente un servizio strutturato di help-line telefonica, è comunque a disposizione del personale preparato per fornire informazioni e consulenze alle persone con malattia rara (vale anche per gli anni precedenti)

⁴ La Regione Abruzzo non ha fornito il dato puntuale ma una stima di contatti avvenuti ogni giorno.

APPROFONDIMENTI

Il sito www.malattierare.gov.it

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

Il sito offre una raccolta di informazioni e punti di riferimento presenti sul territorio nazionale e internazionale per le persone con malattie rare: dai centri di diagnosi e cura ai punti di informazione regionali, alle reti di riferimento europee, agli screening neonatali estesi, alle malattie senza diagnosi e alle associazioni dei pazienti. L'obiettivo è di diffondere il più capillarmente possibile l'informazione online sul tema delle malattie rare in modo integrato con le attività del Telefono Verde Malattie Rare gestito dal CNMR, e in accordo con gli obiettivi del Piano Nazionale per le Malattie Rare e con il DPCM del 12 gennaio 2017 sui Livelli essenziali di assistenza. A tale fine, è stata costruita una banca dati integrata, la quale per ciascuna patologia con codice di esenzione (ai sensi del DPCM 12 gennaio 2017) riporta centri di diagnosi e cura; codici esenzione dal ticket; Orphacode, Associazioni di pazienti; domande e risposte più frequenti; linee guida; notizie ed eventi. La banca dati include anche informazioni su malattie rare non esenti, tumori rari e malattie croniche, per i quali si forniscono comunque alcune notizie utili sia livello nazionale che internazionale. Sono poi presenti alcune sezioni dedicate allo screening neonatale, alle Reti di Riferimento europee (ERN) e ai diritti esigibili. Infine, vi è uno spazio dedicato al racconto, "Racconta la tua storia", per chi desidera condividere il proprio vissuto, consentendo a chi lo andrà a leggere di esplorare esperienze individuali e collettive, comprenderne il significato culturale e sociale. Quest'ultima attività si inserisce nel più ampio contesto delle iniziative di Health Humanities, su cui da anni il CNMR è impegnato (più approfonditamente descritte nel par B.2).

A novembre 2020, frutto di un sodalizio reso ancora più stretto da un accordo di collaborazione scientifica tra ISS e UNIAMO, è stata lanciata la newsletter quindicinale "RaraMente", che ha lo scopo di aggiornare su iniziative rilevanti inerenti le malattie rare in Italia e nel mondo, offrendo notizie dal mondo associativo, della ricerca e informazioni su eventi organizzati dall'Istituto Superiore di Sanità, dalle associazioni e da tutti gli attori coinvolti nella community delle malattie rare. È possibile segnalare un progetto, un evento o una iniziativa scrivendo a: newsletter.mr@iss.it.

L'impegno dei soggetti promotori è continuare il lavoro intrapreso, coinvolgendo attivamente sempre di più le associazioni di pazienti ed anche altri enti ed istituzioni, in primis quelle regionali, per garantire che le informazioni siano costantemente aggiornate in base agli atti normativi regionali.

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

Nell'ambito del progetto "NS² - Nuove Sfide, Nuovi Servizi" realizzato da UNIAMO, Mitocon e AISMME a cavallo tra il 2018 e il 2020, sono state realizzate indagini conoscitive specifiche ed effettuati incontri e dibattiti, sia per sensibilizzare sull'importanza della presenza di servizi di help-line telefonica sia per far meglio conoscere le realtà esistenti. Gli spunti emersi sono stati raccolti e sistematizzati in un documento di posizione, una sorta di "decalogo", delle caratteristiche che dovrebbe avere una help line istituzionale per le malattie rare che è stato oggetto di confronto con le help-line istituzionali per le malattie rare (TVMR e help-line regionali).

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

I 10 punti:

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

- g. Orientamento rispetto al mondo associativo
- h. Ascolto e contenimento emotivo e orientamento ai servizi di supporto psicologico
- i. Supporto normativo

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

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

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

10. Rilevazione della soddisfazione degli utenti. È auspicabile che il servizio di help line si doti di un sistema di rilevazione della soddisfazione degli utenti riguardo al contatto avuto con l'help line.

Prospetto delle Help Line Regionali al 31.12.2020

Regione/Ente	Numero di telefono	Indirizzo e-mail	Orario di attività	N° contatti nel 2020	N° persone che hanno contattato l'HL nel 2020
Abruzzo⁵	0854 252101	malattierare@ausl.pe.it	Lunedì- Mercoledì Venerdì 12:00-15:00 Martedì-Giovedì 14:00-17:00	600	400
Basilicata	800 00 9988	malattierare@regione.basilicata.it	n.d.	780	540
Campania	081 7062211 335 6444864	malattierare@ospedaleicolli.it	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 15:00	1.400	390
Emilia - Romagna⁶	800 033 033	malattierare@regione.emila-romagna.it	Dal lunedì al venerdì dalle 8.30 alle 18:00 Sabato dalle 8.30 alle 13:00	n.d.	n.d.
Friuli Venezia Giulia	0432 - 559883	malattierareasuiud.sanita.fvg.it	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 13:00	338	291
Liguria	010 5488532 -2113 -2937 -3592	sportelloregionaleMR@gaslini.org	Dal lunedì alla domenica dalle 8:30 alle 15:00	3.500	2.000
Lombardia	035 4535304	raredis@marionegri malattierare@pec.marionegri.it	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 13:00 e dalle 14:00 alle 18:00	591	499
Provincia Autonoma di Trento	0461 904211	malattieraretrento@apss.tu.it	Dal lunedì al venerdì dalle 8:30 alle 13:00	209	126
Provincia Autonoma di Bolzano	0471 907109	malattierareBZ@sabes.it seltenekrankheitenBZ@sabes.it	Dal lunedì al venerdì dalle 8:00 alle 12:00	218	105
Piemonte e Valle D'Aosta	011 2402127	info@malattierarepiemonte.it	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 15:30	962	564
Puglia	800 893434	centromalattierare@gmail.com	Dal lunedì al giovedì dalle 11:00 alle 13:00	627	512
Sardegna	800 095040 366 9220528	info@malattieraresardegna.it	Dal lunedì al venerdì dalle 10:00 alle 13:00	10.800	5.012
Toscana	800 880101	ascolto.rare@regione.toscana.it	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 18:00	806	615
Umbria	0755 045302	mcpatisso@regione.umbria.it pcasucci@regione.umbria.it	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 13:00	450	350
Veneto	800 318811	malattierare@regione.veneto.it	Dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 17:00	2.106	2.008

⁵ La Regione Abruzzo non ha fornito il dato puntuale ma una stima di contatti avvenuti ogni giorno.

⁶ Si tratta di un numero verde della Sanità per ottenere informazioni su servizi e prestazioni sanitarie e per informazioni dal quale si viene indirizzati all'ufficio preposto alle malattie rare. Non è disponibile il dato relativo ai contatti specifici per le malattie rare

APPROFONDIMENTI

Il Centro Informazione Indipendente sul Farmaco – FarmaciLine di AIFA

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

Nel 2020 i contatti complessivi avuti dal servizio FarmaciLine sono stati 5.082, in lieve calo rispetto l’anno scorso (-190) dopo un trend di crescita registrato nei cinque anni precedenti (+ 2.062 dal 2015 al 2019). A contattare il servizio nel 2020 sono stati prevalentemente cittadini e pazienti⁷, che nel 2020 sono stati 3.871 (-757 unità rispetto all’anno precedente dopo una costante crescita avvenuta nel quadriennio precedente che aveva portato ad oltre il raddoppio di contatti avvenuti da pazienti/cittadini), mentre i professionisti che si sono rivolti al servizio FarmaciLine sono stati 1.109 nel 2020 (in netta crescita rispetto l’anno scorso, +465).

Anno	Numero di contatti complessivi	Numero di contatti con pazienti/cittadini	Numero di contatti con professionisti sanitari e/o altri operatori dei servizi
2016	3.259	2.332	861
2017	3.680	2.881	744
2018	4.067	3.470	597
2019	5.272	4.628	644
2020	5.082	3.871	1.109

“Info_Rare” – l’help-line di Fondazione Telethon⁸

Info_Rare è il servizio gratuito 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 e le sperimentazioni cliniche sulle patologie genetiche. Il servizio si avvale della consulenza medica e scientifica di quattro medici specialisti in genetica medica in grado di rispondere via e-mail alle richieste. Il servizio è puramente informativo e non rappresenta una consulenza genetica. La richiesta è accessibile attraverso il modulo on-line compilabile direttamente sul sito nell’apposita sezione. Sono stati 1.727 i contatti registrati nel corso dell’anno 2020, con un incremento di ben il 72% rispetto all’anno precedente. Nel 54% si è trattato di richieste di informazioni relative alla ricerca scientifica, nel 28% riguardo i centri di competenza, nel 15% di richieste di informazioni in merito alla malattia, nel 3% per altro tipo di informazioni.

⁷ Non è attualmente disponibile il dettaglio sui contatti avuto con persone con malattia rara e/o loro familiari

⁸ <http://www.telethon.it/cosa-facciamo/per-i-pazienti/info-rare>.

Anno	Numero di contatti complessivi
2016	1.077
2017	846
2018	855
2019	1.004
2020	1.727



Rare Disease Community^w

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

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

A fine 2020 risultano attive 241 *community* (erano 49 a fine 2013 e 177 a fine 2018) tutte tradotte in 5 lingue (inglese, francese, spagnolo, tedesco e italiano) con 49.928 utenti registrati (erano “solo” 8.503 nel 2013 e 39.200 nel 2018). Evidente la crescita negli ultimi 7 anni - il numero di *community* attive è aumentato di quasi 5 volte, il numero degli utenti registrati è cresciuto di quasi 6 volte - anche se con una flessione nel 2017 per le visite dall’Italia in gran parte riconducibile al cambio di interfaccia avvenuto a luglio 2017 che ha impattato sulla SEO (*Search Engine Optimization*) e quindi sulla visibilità del sito su motori di ricerca oltre che per un cambiamento di *policy* sulla protezione dei dati personali per cui i nuovi post, commenti e conversazioni sono visibili solo agli utenti registrati.

Anno (dato al 31.12)	Numero di community attive	Numero di utenti registrati	Numero di visite dall’Italia nell’anno
2016	103	28.900	91.714
2017	132	32.000	60.258
2018	177	39.200	12.009
2019	217	47.993	11.843
2020	241	49.928	-⁹

⁹ Informazione non disponibile



European Network of Rare Diseases Help-lines



L'European Network of Rare Diseases Help-lines (Enrdhl) è nato nel 2006-2008 come esito del progetto europeo Rapsody condotto da EURORDIS. Attualmente, include 25 help-line (erano 11 nel 2014) di 11 diversi Paesi: Croazia, Danimarca, Francia, Ungheria, Irlanda, Italia, Portogallo, Romania, Serbia, Spagna e Svizzera. Per l'Italia partecipano il Telefono Verde Malattie Rare del CNMR- ISS, il Coordinamento delle malattie rare della Regione Veneto, dal 2018 il Centro di Ascolto Malattie Rare della Regione Toscana e il Forum Associazioni di Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta e, dal 2020, anche il Servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento di Uniamo (SAIO) (<https://www.eurordis.org/content/help-line-services>).



www.epag-italia.it

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

I PROGETTI DI UNIAMO

“SAIO – Servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento sulle malattie rare”



Grazie al contributo dell'Otto per Mille della Chiesa Valdese, UNIAMO F.I.M.R. Onlus ha avviato nel 2017, e successivamente proseguito, anche grazie al progetto “NS² - Nuove Sfide, Nuovi Servizi”, l'erogazione di un servizio gratuito di ascolto, informazione e orientamento sulle malattie rare per rispondere alle esigenze informative e di supporto delle persone con malattia rara o con sospetto diagnostico di malattia rara e dei loro familiari (numero verde gratuito: 800662541; e-mail: saio.ascolto@uniamo.org; saio.informa@uniamo.org; saio.orienta@uniamo.org). Il progetto, esteso a tutto il territorio nazionale, prevede l'intervento di professionisti della relazione di aiuto, in un rapporto di stretta collaborazione e integrazione con le principali istituzioni di riferimento del settore per favorire la relazione con i servizi deputati alla diagnosi e trattamento delle malattie rare.

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

Il servizio SAIO nell'anno 2020 ha complessivamente preso in carico 332 persone con malattia rara, con un intervento basato su tre incontri di supporto ciascuno.

7 Empowerment delle associazioni

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

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

VI. RESPONSABILIZZAZIONE DELLE ORGANIZZAZIONI DEI PAZIENTI



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

19. di promuovere le attività svolte dalle organizzazioni di pazienti, quali sensibilizzazione, rafforzamento delle capacità e formazione, scambio di informazioni e migliori pratiche, costituzione di reti e coinvolgimento dei pazienti molto isolati;

179

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

Rispetto all'effettivo coinvolgimento delle persone con malattia rara e/o dei loro familiari nei contesti decisionali del settore, ci sono stati negli ultimi 5 anni diversi passi in avanti a partire dall'inclusione di alcuni (n=3) rappresentanti delle persone 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*"². Analogamente la partecipazione di tre rappresentanti delle associazioni dei pazienti più rappresentative a livello nazionale è stata prevista 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*

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

² Per una trattazione più esaustiva del punto si rimanda al paragrafo B1. Prevenzione e Diagnosi.

sanitaria del Ministero della salute". Il 15 marzo 2018 con Decreto recante "Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, ai sensi dell'articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3" un rappresentante di UNIAMO F.I.M.R. Onlus è stato nominato tra i 15 componenti del Centro di coordinamento nazionale (ed è stato confermato nel 2021). Con il Decreto del Direttore Generale della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute del 20.6.2019 è stato istituito presso il Ministero della Salute il **Gruppo di lavoro per l'aggiornamento del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016** formato da Ministero della Salute, Regioni, Agenas, ISS, AIFA, UNIAMO F.I.M.R., Fondazione Telethon, Comitato EMA, ORPHANET. Al gruppo di lavoro è affidata anche la funzione di svolgere i compiti di coordinamento e monitoraggio del precedente Organismo di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo degli ERNs (DM 27.07.2015 di cui all'Art. 13 comma 2 del D. Lgs. 4/3/2014 n. 38) che era venuto a scadenza nel corso del 2018 e nel quale i rappresentanti associativi delle persone con malattia rara non erano stati mai coinvolti in precedenza. Un rappresentante delle persone con malattia rara è, infine, stato nominato come componente del **Gruppo di lavoro Screening Neonatale Esteso** di cui al Decreto del Ministero della Salute del 17 settembre 2020 a cui è stato affidato il compito di definire il protocollo operativo per la gestione degli screening neonatali e di procedere alla revisione periodica della lista delle patologie da ricercare attraverso lo screening neonatale.

La previsione del PNMR 2013-2016 sulla costituzione del Comitato Nazionale rimane, purtroppo, ad oggi ancora disattesa. A questo proposito va, però, ricordato che il testo unico sulle malattie rare "Norme per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani e della cura delle malattie rare. C. 164 Paolo Russo, C. 1317 Bologna, C. 1666 De Filippo, C. 1907 Bellucci e C. 2272 Panizzut.", approvato dalla Camera dei Deputati all'unanimità il 26 maggio 2021, prevede l'istituzione presso il Ministero della salute del Comitato nazionale per le malattie rare, la cui composizione assicura la rappresentanza di tutti i soggetti portatori di interessi del settore (tra i quali rappresentanti dei Ministeri della salute, dell'Università e della ricerca, del lavoro e delle politiche sociali, della Conferenza delle Regioni, dell'AIFA, dell'ISS, dell'Agenas, dell'INPS e delle associazioni dei pazienti affetti da una malattia rara più rappresentative a livello nazionale), con funzioni di indirizzo, coordinamento e definizione delle linee strategiche delle politiche nazionali e regionali in materia di malattie rare. Il testo passa ora all'esame del Senato della Repubblica in seconda lettura.

Principali provvedimenti a livello italiano nel periodo 2016-2020:

- ◆ Legge 19 agosto 2016 n. 167 "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie"
- ◆ Legge 11 gennaio 2018 n.3 "Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute"
- ◆ Decreto Ministero della Salute 19 aprile 2018 "Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, ai sensi dell'articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3"
- ◆ Decreto del Direttore Generale della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute del 20.6.2019
- ◆ Decreto Ministero della Salute del 17 settembre 2020

Partecipazione formalizzata dei rappresentanti delle associazioni delle persone con malattia rara nelle attività di programmazione regionale in materia di malattie rare



Fonte	Periodo di riferimento	Tipologia di informazione
Rilevazione UNIAMO 2021	2020	Output

Pur non essendo obbligate dalla normativa vigente, le Regioni e Province Autonome 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**³ 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 persone con malattie rare attraverso lo svolgimento di attività di natura consultiva e propositiva al fine di facilitare il percorso assistenziale delle persone. Non è quindi casua-

³ 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 collegiale, di natura continuativa nel tempo, che prevede 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.

le che lo stesso PNMR 2013-2016 sia arrivato ad identificare quale indicatore per misurare il raggiungimento dei risultati la *“partecipazione formale dei rappresentanti delle associazioni dei malati in attività di programmazione nazionale e regionale in materia di MR”*. Del livello nazionale si è già detto sopra; per quanto riguarda, invece, il livello regionale questo organismo di partecipazione, già definito nei primi rapporti MonitoRare anche come **gruppo di indirizzo regionale sulle malattie rare**, 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”* prima, poi ricostituito nel giugno 2020 come *“Comitato Tecnico - Scientifico per le malattie rare”*) e la Regione Sicilia (*“Coordinamento regionale per le malattie rare”*). La Regione Liguria, invece, con la delibera 22 del 22/02/2017 ha istituito il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) *“Biomedicina, Malattie Rare e Malattie Senza Diagnosi”*. La diversità di denominazione esprime chiaramente anche una diversità di funzioni e si è tradotta, nella realtà dei fatti, in esperienze che si sono declinate in maniera molto eterogenea (a partire dal coinvolgimento o meno delle persone con malattia rara e/o dei loro rappresentanti associativi) pur mantenendo alcuni elementi di trasversalità. Questa esperienza è ormai diffusa e prevede il coinvolgimento formalizzato anche dei rappresentanti delle persone con malattia rara in ormai gran parte delle Regioni/Province autonome (l’area vasta Piemonte e Valle D’Aosta, Lombardia, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Marche, Lazio, Campania, Puglia, Sardegna, P.A di Trento, Sicilia e Calabria (che ne hanno disciplinato la costituzione nel 2016), e, da ultimo, Abruzzo, Liguria e Veneto); a queste si aggiunge l’Emilia Romagna dove è, invece, stata formalizzata la partecipazione delle associazioni delle persone con malattia rara nei gruppi tecnici istituiti per le diverse malattie rare. Nelle Regioni Umbria e Basilicata 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 delle persone con malattia rara nei processi decisionali che li riguardano, 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”*. Un analogo processo di rappresentanza è osservabile, a livello internazionale, per quanto attiene all’inclusione delle rappresentanze delle persone con malattia rara nelle ERNs (vd. box di approfondimento sugli ePAGs nella Sezione A2).

APPROFONDIMENTO

La storia delle Associazioni dei pazienti e dei cittadini impegnate in sanità in Italia: conquiste, ostacoli e trasformazioni

Mediante il suo laboratorio dedicato – Patient Advocacy Lab - l'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) dell'Università Cattolica del Sacro Cuore ha recentemente pubblicato i risultati della ricerca promossa per studiare la nascita e il cambiamento delle associazioni, analizzando i dati provenienti da 31 associazioni di advocacy operanti in ambito sanitario sul territorio italiano (fra le quali anche UNIAMO) e ricostruendo in maniera sistematica le tappe significative della loro storia dall'introduzione del SSN ad oggi⁴. Il lavoro, che fa seguito ad una precedente ricerca sul tema della leadership nelle associazioni dei pazienti⁵, nelle intenzioni degli autori intende contribuire all'avanzamento e alla consapevolezza del ruolo associazioni di cittadini e pazienti nelle politiche di governo sanitario. Nel rimandare alla lettura completa del rapporto per tutti gli approfondimenti del caso⁶, ci limitiamo in questa sede a riprendere alcuni contenuti dalle conclusioni nelle quali sono evidenziate, in particolari, tre principali sfide per le associazioni dei pazienti nel medio-breve periodo:

- ◆ la sfida della partecipazione (nel SSN/SSR),
- ◆ la sfida del cambiamento,
- ◆ la sfida dello scambio e della collaborazione,

alle quali si aggiunge un'ultima questione – la capacità di rappresentanza – rispetto alla quale, sotto riprendiamo direttamente le parole degli autori per chiudere questo approfondimento.

La sfida della partecipazione, nel riconoscere il contributo fornito dalle associazioni dei pazienti per l'individuazione delle priorità di intervento e delle necessità di innovazione della gestione dei servizi sanitari nel corso dell'emergenza epidemiologica, ribadisce la necessità di continuare sulla strada tracciata per fare ulteriori passi in avanti nella semplificazione burocratica, nella digitalizzazione, nel potenziamento dell'assistenza sul territorio e nella telemedicina. Con una chiara sfida all'orizzonte: l'utilizzo efficiente delle risorse del Next generation EU e della nuova programmazione comunitaria.

La sfida del cambiamento è strettamente legata al riconoscere l'esigenza di un continuo processo di adattamento delle organizzazioni a quelle che sono le mutate esigenze del contesto e dei pazienti che, in un periodo di cambiamenti esponenziali, diventa ancora più importante saper riconoscere (e rispondere) in maniera tempestiva.

La terza dimensione – la sfida dello scambio e della collaborazione – rappresenta forse uno degli elementi più probanti per il mondo associativo, non tanto per quanto attiene al confronto e alla valorizzazione delle buone pratiche organizzative interne ma soprattutto sul versante della rappresentanza e dell'azione comune chiamando in causa la capacità di saper lavorare in maniera congiunta nel perseguire obiettivi di interesse trasversale alle singole realtà associative. Nel contributo relativo alle attività promosse da UNIAMO nel corso del 2020 (Sezione A par. 2.2) sono esplicitati alcune esemplificazioni concrete di questo *modus operandi* nell'anno della grande pandemia da Covid-19: basti qui pensare alle azioni promosse per la dematerializzazione delle ricette, la proroga di piani terapeutici ed esenzioni, la spinta decisa verso la telemedicina, l'assistenza a domicilio, ...

“Un'ultima questione che tocca la sfida della collaborazione concerne la rappresentanza. Si stanno diffondendo le inizia-

⁴ A cura di Teresa Petrangolini, Federica Morandi, Lina Delle Monache, Martina Moro, Eugenio Di Brino, Americo Cicchetti “La storia delle associazioni dei pazienti e dei cittadini impegnate in sanità in Italia: conquiste, ostacoli e trasformazioni”, ALTEMS Università Cattolica del Sacro Cuore, Marzo 2021.

⁵ A cura di Teresa Petrangolini, Federica Morandi, Eugenio Di Brino, Americo Cicchetti, “Il profilo gestionale delle associazioni dei cittadini e dei pazienti impegnate in sanità: tra diritti, management e partecipazione”, ALTEMS Università Cattolica del Sacro Cuore, Dicembre 2019.

⁶ Il rapporto è disponibile al link: <https://altems.unicatt.it/altems-laboratori-e-osservatori-patient-advocacy-lab>.

tive di coinvolgimento delle associazioni in organismi e programmi nazionali e regionali di politica sanitaria, sulle vaccinazioni Covid-19, sulle malattie croniche, sulle malattie rare, sulla programmazione dei servizi in generale. Le associazioni cominciano ad essere convocate a sedere a questi tavoli. Ciò richiede una grande trasparenza da parte delle associazioni stesse, chiamate a rendere esplicite e pubbliche tutte le caratteristiche della propria organizzazione, in conformità con il nuovo Codice del Terzo Settore. Esige altresì un grande accordo e uno spirito di squadra tra le associazioni spesso chiamate a parlare non solo delle proprie istanze ma anche di quelle di associazioni della stessa area terapeutica o addirittura di una pluralità di esse, con una visione di insieme che precedentemente non era richiesta.”

APPROFONDIMENTO

Le attività di UNIAMO per l'empowerment delle Associazioni

Uno dei pilastri dell'attività della Federazione è sempre stato quello del supporto alle Associazioni e dell'ampliamento delle loro competenze, attraverso attività di formazione mirata.

Nel capitolo A2 sono già state delineate a grandi tratti le azioni realizzate a questo proposito, che andremo ad approfondire.

Gli ambiti dell'attività di formazione sono svariati. In primo luogo la Federazione ha cercato di approfondire le **tematiche civilistiche e fiscali**, per consentire ai Presidenti e membri dei Consigli Direttivi di gestire al meglio l'Associazione. In questa direzione sono andati gli webinar organizzati in collaborazione con il Forum del Terzo Settore, che hanno spaziato su tutti gli aspetti della Riforma in modo da consentire un quadro esaustivo delle azioni da fare per essere in regola. Gli incontri del 2020 sono stati preceduti da altri, con l'ausilio di uno specialista del Cevot Toscana, per la strutturazione del cambio di statuto secondo le nuove regole. Buona parte della formazione erogata è disponibile sul canale YouTube della Federazione.

Sono stati quindi forniti **strumenti per tutta una serie di attività collaterali e integrative per la vita associativa**: dalla compilazione del Bilancio Sociale, alla costituzione di un'Associazione, alla gestione della comunicazione e dei social, con specialisti di settore. Uno degli argomenti più approfonditi, perché fortemente richiesto dalle Associazioni, è stato quello relativo allo sviluppo di una help line associativa, a cui sono stati dedicati tre interi week end di approfondimento e training, con il supporto delle operatrici professionali del servizio SAIO. L'argomento è stato inoltre oggetto di due specifiche pubblicazioni, disponibili sul sito di Uniamo: **Guida al supporto psicologico e informativo per l'orientamento nella rete delle malattie rare e Help line per le malattie rare: una guida operativa**

A lato di questo, sono state rafforzate la **capacità di advocacy** dei rappresentanti dei pazienti, con gli incontri dedicati alla rete (rappresentanti europei, nazionali e regionali a confronto). Inoltre, con le discussioni e i confronti su documenti di rilievo del mondo delle malattie rare, come ad esempio i contratti sulle sperimentazioni, è stata colta l'occasione per riflessioni sui diritti dei pazienti e sul punto di vista da esplicitare ai tavoli e durante i momenti di confronto con le istituzioni. Non ultime, le riflessioni sul consenso informato ha permesso lo sviluppo di una coscienza critica rispetto ai termini utilizzati nei documenti rivolti ai pazienti, agli acronimi, e alla difesa del diritto all'accesso, alla conoscenza dei risultati delle ricerche, ai passaggi alla maggiore età e molto altro. Le attività svolte durante le settimane della European Biotech Week hanno permesso di trattare ulteriori argomenti di attualità sui quali la posizione dei rappresentanti dei pazienti viene chiesta a tutti i livelli: le terapie avanzate e innovative, con l'equità di accesso ma anche la sostenibilità del sistema; lo screening neonatale esteso come sfida sia per la diagnosi precoce che per un ambito di ricerca allargato; i play-to-define come strumenti di coinvolgimento di attori istituzionali di tutti i livelli.

Ulteriori approfondimenti sono stati sviluppati per indirizzare il sistema verso modalità di approccio più favorevoli alle persone con malattia rara e ai loro specifici problemi, con specifico riguardo alla parte più strettamente sociale. La collaborazione con il Consiglio Nazionale del Notariato ha fatto scaturire, attraverso una serie di incontri i confronto con le Associazioni, le **proposte di emendamenti** sulla c.d. legge del Dopo di noi (Legge 22 giugno 2016 n. 112 «Disposizioni, in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive di sostegno familiare») e più in generale sull'approccio sociale.

Segnaliamo i confronti derivanti dall'istituzione del Tavolo Gravi Disabilità (di cui si riporta sintesi in apposita sezione di questo Rapporto) e del Tavolo LEA e riconoscimento di malattia rara.

Non ultimo, il coinvolgimento di diverse Associazioni nei bandi del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali ha permesso un'azione di empowerment organizzativo e procedurale verso le strutture che hanno avuto la possibilità di una guida e un supporto formativo durante tutta la durata dei progetti, sia per lo sviluppo dell'idea progettuale che per la rendicontazione successiva.

APPROFONDIMENTO

Le attività di Eurordis per l'empowerment dei rappresentanti dei Pazienti

Eurordis, attraverso la Open Academy, che si è via via arricchita di nuovi percorsi, svolge una ricca attività di formazione.

L'obiettivo dell'Open Academy è quello di rafforzare le capacità dei sostenitori dei pazienti affetti da malattie rare in generale, nonché di un numero selezionato di ricercatori e medici, in modo che possano continuare a sostenere le malattie rare a livello locale o internazionale.

- ▶ I programmi Open Academy sono in inglese, attraverso una combinazione di corsi di formazione online (su interfaccia dedicata e attraverso webinar) e di persona, durante i quali i pazienti acquisiscono una comprensione dei concetti chiave e della terminologia, prendono parte a master class, discutono casi di studio e beneficiano di peer-to-peer apprendimento. I programmi mirano a migliorare la capacità dei sostenitori dei pazienti in modo che possano impegnarsi concretamente nella ricerca, nelle politiche e nei servizi.
- ▶ L'Accademia si caratterizza come aperta poiché tutti i moduli di formazione online sono resi disponibili gratuitamente anche tramite un sito Web a chiunque sia interessato a sviluppare le proprie capacità in modo indipendente.
- ▶ Per prendere parte ai corsi di formazione di persona, i candidati rispondono in modo proattivo a un invito a presentare candidature; quelli prescelti vengono selezionati da un comitato costituito ad hoc. La partecipazione è cofinanziata dagli studenti e alcune borse di studio sono fornite da EURORDIS per garantire pari opportunità.
- ▶ EURORDIS alimenta anche una relazione continua con gli alumni di Open Academy attraverso lo scambio di informazioni ed esperienze, supporto tra pari e webinar periodici.

La **Summer School** (dal 2008) sulla ricerca e lo sviluppo dei farmaci, mira a fornire ai sostenitori dei pazienti affetti da malattie rare le conoscenze e le competenze necessarie per diventare esperti nella ricerca e nello sviluppo dei farmaci. Dal 2015 anche i ricercatori sono invitati a frequentare la Summer School. Oltre 20 esperti, provenienti da tutte le parti interessate alle malattie rare, offrono la formazione ogni anno. Gli argomenti trattati comprendono la metodologia delle sperimentazioni cliniche, la ricerca clinica, l'etica nello sviluppo dei farmaci, gli affari normativi, la valutazione delle tecnologie sanitarie e l'autorizzazione all'immissione in commercio.

La **Winter School** (dal 2018) verte sull'innovazione scientifica e la ricerca traslazionale. L'obiettivo è quello di approfondire la comprensione da parte dei rappresentanti dei pazienti di come la ricerca preclinica si traduca in benefici reali per i pazienti affetti da malattie rare. La formazione fornisce ai partecipanti conoscenze e competenze in modo che abbiano il potere di partecipare efficacemente alle discussioni con i ricercatori, i responsabili politici e le aziende responsabili della ricerca o delle infrastrutture di ricerca.

La **Digital School** (dal 2019) mira a consentire ai sostenitori dei pazienti affetti da malattie rare di utilizzare strumenti di comunicazione digitale per migliorare la sensibilizzazione strategica e le capacità di creazione di comunità delle loro organizzazioni. Gli obiettivi della formazione vanno dalla comprensione dei paesaggi digitali all'apprendimento della creazione di comunità responsabili, della costruzione di canali efficaci e del raggiungimento delle persone giuste. I formatori includono esperti di social media e digitali e rappresentanti di organizzazioni di pazienti con una preziosa esperienza nei media digitali.

La **Leadership School** (dal 2019), consente ai rappresentanti dei Gruppi di pazienti all'interno delle ERN (ePags) e ad altri rappresentanti dei pazienti affetti da malattie rare di essere partner apprezzati nelle reti di riferimento europee (ERN) e quando interagiscono con gli operatori sanitari e altre parti interessate delle malattie rare. Esperti di tutta Europa sono i protagonisti di webinar e delle sessioni di formazione. Gli argomenti trattati includono l'autoconsapevolezza, la leadership emotiva, la comunicazione con impatto, potere e influenza, risoluzione dei conflitti e negoziazione.

CONCLUSIONI

I risultati dell'indagine sui bisogni assistenziali e i costi sociali a cui devono far fronte le famiglie per l'assistenza alle persone con malattia rara - realizzata da UNIAMO fra dicembre 2020 e gennaio 2021 nell'ambito del progetto "integRARE – Interventi e servizi per l'inclusione delle persone con malattie rare" - hanno messo in evidenza come le malattie rare siano fortemente invalidanti: 9 persone su 10 presentano limitazioni nello svolgimento delle attività della vita quotidiana, in metà dei casi di natura grave. I problemi collegati alla malattia rara pregiudicano fortemente la partecipazione al mercato del lavoro da parte della persona con malattia rara e generalmente anche del principale caregiver di riferimento a livello familiare. La presenza di una malattia rara in famiglia si conferma quindi come un fattore che incide chiaramente sulla situazione economica delle famiglie, non solo per le minori opportunità lavorative ma anche per i maggiori costi assistenziali collegati alla cura della malattia, non sempre coperti dal sistema sanitario nazionale. L'indagine ha confermato la lunghezza dei tempi di diagnosi, in particolare per le patologie che insorgono in età adulta e il fenomeno della mobilità sanitaria sia per quanto attiene alla formulazione della diagnosi (che in 1 caso su 3 è avvenuta al di fuori della regione di residenza) che per la successiva presa in carico da parte dei centri di riferimento. È stata, inoltre, ribadita la criticità rappresentata dall'assistenza sanitaria e socio-sanitaria a livello territoriale. Da un punto di vista familiare, emerge chiaramente quanto la malattia rara abbia un impatto importante sulla socialità e sul benessere familiare: in un caso su due l'insorgenza della malattia rara ha causato o amplificato tensioni all'interno del nucleo familiare, ha comportato l'isolamento sociale della famiglia e il sentirsi trascurati da parte di alcuni membri della famiglia. La situazione appare più critica per le situazioni di maggiore gravità per le quali il livello di soddisfazione della vita è molto più basso di quello della popolazione generale. Anche i risultati di questa recente ricerca sembrano quindi confermare come la presenza di una malattia rara, specie nelle sue manifestazioni più gravi, possa essere considerata un elemento di forte rischio di affaticamento e di impoverimento del nucleo familiare; non solo perché le necessità assistenziali rappresentano un impegno gravoso - che può determinare anche processi di isolamento sociale della famiglia a cui tale onere è principalmente demandato - e comportano una oggettiva riduzione delle potenzialità lavorative, e quindi di produzione del reddito (della persona con malattia rara e della sua famiglia) ma anche per i notevoli costi economici e sociali aggiuntivi che la famiglia si trova a dover affrontare.

A queste esigenze è necessario dare risposte tempestive attraverso un intervento organico nel settore delle malattie rare anche a livello nazionale, in linea con quanto sta avvenendo a livello internazionale dove EURORDIS, attraverso il progetto Rare 2030, ha avviato un percorso che ha portato a definire delle policy recommendations utili a promuovere un nuovo quadro legislativo sulle malattie rare nell'Unione Europea. Al riguardo sono già stati avviati negli anni scorsi almeno due importanti percorsi che non sono però, ad oggi, nonostante il tempo trascorso, ancora giunti a realizzarsi compiutamente: la legge sulle malattie rare e il nuovo Piano Nazionale Malattie Rare.

Il testo unico sulle malattie rare - che ha unificato diverse proposte di legge precedentemente avanzate - "Norme per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani e della cura delle malattie rare. C. 164 Paolo Russo, C. 1317 Bologna, C. 1666 De Filippo, C. 1907 Bellucci e C. 2272 Panizzut." è stato approvato dalla Camera dei Deputati all'unanimità il 26 maggio 2021 ed è ora passato all'esame del Senato della Repubblica in seconda lettura. La norma è finalizzata alla tutela del diritto alla salute delle persone con malattie rare mediante misure dirette a garantire:

- ◆ l'uniformità della erogazione sul territorio nazionale delle prestazioni e dei medicinali, inclusi quelli orfani;
- ◆ il coordinamento, l'aggiornamento periodico dei livelli di assistenza e dell'elenco delle malattie rare;
- ◆ il coordinamento, il riordino ed il potenziamento della rete nazionale per le malattie rare istituita con il regolamento di cui al decreto del Ministro della sanità 18 maggio 2001, n. 279 comprensiva dei centri che fanno parte delle Reti di riferimento europee (ERN), per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare;
- ◆ il sostegno alla ricerca;

e, last but not least, prevede l'istituzione presso il Ministero della salute del Comitato nazionale per le malattie rare - la cui composizione assicura la rappresentanza di tutti i soggetti portatori di interessi del settore, tra i quali rappresentanti delle associazioni dei pazienti affetti da una malattia rara più rappresentative a livello nazionale - con funzioni di indirizzo e coordinamento in materia di malattie rare.

Il testo unico, inoltre, prevede anche la predisposizione ogni 3 anni di un Piano Nazionale per le Malattie Rare. Al riguardo, il nuovo PNMR, il cui processo di elaborazione è stato avviato ancora nei primi mesi del 2019 con l'istituzione del gruppo di lavoro dedicato alla sua redazione, può rappresentare, oggi, un'incredibile opportunità per dare risposte alle esigenze delle persone con malattia rara e dei loro familiari e caregiver. Il Piano, infatti, potrebbe garantire la necessaria cornice unitaria di riferimento al cui interno organizzare il sistema di risposte attese dalla comunità delle persone con malattia rara: la sua approvazione non è ulteriormente procrastinabile, anche per cogliere al meglio le opportunità previste dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza.

Il PNRR, infatti, non prevede solo risorse specificatamente dedicate al finanziamento di programmi di ricerca o progetti per le malattie rare e i tumori rari - 50 milioni di euro da assegnare con bandi entro la fine del 2023 e del 2025 che andrebbero prioritariamente orientate sulle aree più orfane di diagnosi - ma contiene anche altri interventi "quadro" che possono avere una particolare rilevanza per le persone con malattia rara. Il riferimento è, in particolare, alle previsioni di alcuni importanti interventi normativi come l'approvazione di una legge quadro sulla disabilità e di una legge delega sull'assistenza agli anziani non autosufficienti con termini temporali di approvazione abbastanza stretti (entro primavera 2023, scadenza naturale della legislatura). Si tratta di provvedimenti dei quali è fondamentale monitorare il percorso di attuazione anche allo scopo di valorizzare al loro interno la specificità della comunità delle persone con malattia rara che rischia, diversamente, di non essere adeguatamente tenuta in considerazione, come anche alcune recenti situazioni collegate alle vaccinazioni per il Covid-19 hanno messo in evidenza. Sono altresì da attenzionare fin da subito gli investimenti sulla domiciliarità previsti dal PNRR che saranno immediatamente operativi, anche nelle more della definizione dei processi di riforma appena ricordati. Al riguardo, le prime indicazioni attuative sui 3 miliardi di investimenti a supporto della domiciliarità successive all'approvazione del PNRR presentano una serie di profili di criticità come la conferma dell'approccio clinico-sanitario di natura prestazionale, l'incremento della sola copertura a parità di intensità assistenziale e la mancanza di riferimenti all'opportunità di affiancare gli interventi medico-infermieristici con attività di natura socio-assistenziale. L'approvazione delle leggi di bilancio 2022 e 2023 saranno al riguardo un fondamentale banco di prova per sostenere un potenziamento degli interventi sulla domiciliarità sociale. I tempi sono ancora più stretti per la riforma della governance della sanità territoriale il cui provvedimento è atteso entro la fine del 2021: l'introduzione delle Case della comunità potrebbe rappresentare una straordinaria opportunità per provare a dare una risposta alle criticità dell'assistenza territoriale alle persone con malattia rara ribadite anche dalla recente indagine di UNIAMO.

Oltre a seguire i processi di sviluppo dei nuovi provvedimenti normativi e dei conseguenti adattamenti organizzativi è necessario che le Istituzioni tengano in adeguato conto la comunità delle persone rare - composta nel nostro Paese da almeno 2 milioni di persone e relative famiglie - anche nella definizione dei criteri di allocazione delle risorse già stanziare, con particolare riferimento al Fondo per il sostegno del ruolo di cura e di assistenza del caregiver familiare - che, come visto, rappresenta un perno fondamentale nel percorso di supporto alla persona con malattia rara - e al Fondo per l'inclusione delle persone con disabilità, anche a fronte del persistere delle criticità, soprattutto per le disabilità più gravi, nei percorsi di inserimento lavorativo, rispetto ai quali, pur riconoscendo l'accresciuto impegno da parte di tutti gli attori del sistema, si segnalano ancora degli aspetti particolarmente problematici.

Accanto alle dimensioni di innovazione normativa e organizzativa, sopra richiamate, c'è un'altra dimensione che merita di essere ricordata: l'innovazione tecnologica. Come è già stato evidenziato, l'emergenza epidemiologica da Covid-19 ha accelerato alcuni processi positivi; il riferimento è, in particolare, alle prestazioni di controllo e follow up in modalità di telemedicina (televisita, teleconsulto, telesorveglianza) rispetto alle quali a fine anno è intervenuta l'approvazione dell'Accordo n. 215 Conferenza Stato-Regioni del 17 dicembre 2020 sul documento recante "Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina". Si tratta ora, di dare continuità alle azioni previste, per assicurare la piena

uguaglianza e pari opportunità per tutti, senza differenze territoriali, con uniformità di procedure e riconoscimenti. Sarà inoltre importante l'introduzione del fascicolo sanitario nazionale, sul quale sono previsti importanti investimenti e che è fondamentale per assicurare la mobilità sul territorio delle persone con malattia rara. La piena integrazione di tutti i documenti sanitari e tipologie di dati è quando da moltissimo tempo richiesto dalla nostra comunità.

Rispetto alla dimensione di innovazione tecnologica, non può mancare un riferimento ad un'ultima sfida, che può essere considerata paradigmatica del settore delle malattie rare: le terapie avanzate, alle quali per la prima volta in questa edizione del rapporto è stato dedicato uno specifico approfondimento. Le ATMP sono terapie altamente innovative, regolate a livello centrale in Europa, che segnano una nuova ed importante svolta nella cura di molte patologie, ma con costi elevati a causa dell'elaborato processo di produzione e del generalmente molto basso numero di pazienti che pongono chiaramente un problema di sostenibilità per il SSN. Il potenziale curativo di queste terapie, però, può produrre risparmi per il SSN e per la società che si distribuiscono sull'intero arco di vita della persona: è, quindi, necessario anche in questo caso cambiare approccio e considerare le terapie avanzate non più come capitolo di spesa ma come investimento, valorizzando nuovamente, magari, anche le opportunità del PNRR.

I dati riportati in Monitorare, combinati con l'analisi delle criticità emerse durante la pandemia e le opportunità offerte dal PNRR, delineano un quadro di indirizzo per le politiche sulle Malattie Rare che dobbiamo essere in grado di interpretare e sviluppare con le corrette sinergie. Le dimensioni europea, nazionale e regionale devono fondersi in un unicum che tracci la strada per coloro che incapperanno in questo mondo, con un filo rosso conduttore che accompagni la persona con malattia rara e tutta la sua famiglia sostenendola e indirizzandola, senza diventare matassa aggrovigliata in cui non si riconosce più principio e fine.

La Federazione, come rappresentanza riconosciuta di tutta la comunità delle persone con malattia rara, ha ben presente il ruolo che i "pazienti" possono giocare: non più in una statica posizione al centro, ma motore propulsivo di cambiamento e facilitatori della comunicazione fra tutti gli stakeholders di sistema. Le partecipazioni ai Tavoli e ai Gruppi di lavoro esplicano in maniera evidente l'apporto costruttivo e fondamentale del punto di vista di chi vive sulla propria pelle, giorno per giorno, la patologia. La raccolta continua dei bisogni e l'ascolto delle tante voci che trovano la loro sintesi in UNIAMO è fondamentale per trovare soluzioni che siano realmente efficaci oltre che efficienti.

Grazie a tutti coloro che ci accompagnano in questo cammino; il grazie più grande a tutte le persone che ogni giorno ci rinnovano la loro fiducia e ci affidano le loro speranze. Il Rapporto è animato dalle "nostre" foto, perché è questo il nostro carburante più grande, quello che muove tutto il nostro operato. MonitoRare illustra dati che nascondono storie, sofferenze, percorsi, lotte, dedizione, impegno: in una parola, persone. Ed è a loro che lo dedichiamo.

BIBLIOGRAFIA

- **AIFA** - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, *"L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2019"* Roma, 2020
- **AIFA** - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, *"L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2018"* Roma, 2019
- **AIFA** - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, *"L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2017"* Roma, 2018
- **AIFA** - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, *"L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2016"* Roma, 2017
- **AIFA** - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, *"L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2015"* Roma, 2016
- **AIFA** - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, *"L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2014"* Roma, 2015
- **AIFA** - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, *"L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2013"* Roma, 2014
- **AIFA**, *"La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 19° Rapporto Nazionale – 2020"*
- **AIFA**, *"La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 18° Rapporto Nazionale – 2019"*
- **AIFA**, *"La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 17° Rapporto Nazionale - 2018"*
- **AIFA**, *"La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 16° Rapporto Nazionale - 2017"*
- **AIFA**, *"La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 15° Rapporto Nazionale - 2016"*
- **AIFA**, *"La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 13° Rapporto Nazionale – 2014"*
- **Aymé S, Bellet B., Rath A.**, *"Rare diseases in ICD11: making rare diseases visible in health information systems through appropriate coding"*, Orphanet Journal of Rare Diseases 2015, 10:35
- **Ambrosetti**, *"The European House"*, Meridiano Sanità 2019.
- **Angerame L., Cicchetti A.**, *"Report sul Valore delle Sperimentazioni Cliniche"* 2020
- **ATMP Forum**, Piano Nazionale per la Ripresa e Resilienza (PNRR) e terapie avanzate, 2021
- **ATMP Forum**, Terzo report italiano sulle Advanced Therapy Medicinal Product, 2020
- **ATMP Forum**, Secondo report italiano sulle Advanced Therapy Medicinal Product, 2019
- **ATMP Forum**, Primo report italiano sulle Advanced Therapy Medicinal Product, 2018
- **Bubbico L.**, Screening uditivo e visivo neonatale Italia, *"Analisi delle politiche socio sanitarie e relative criticità inerenti la prevenzione delle disabilità neurosensoriali alla nascita"*, Luglio 2020
- **Camera dei Deputati, Commissione XII affari sociali**, Documento conclusivo dell'indagine conoscitiva sulle malattie rare, 2015
- **Camera dei Deputati**, *"Le misure a sostegno della famiglia e i fondi per le politiche sociali"*, 16 giugno 2020
- **Camera dei Deputati**, *"Le misure a sostegno della famiglia e i fondi per le politiche sociali"*, 19 maggio 2021
- **Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie**, Progetto Esecutivo - Programma CCM 2018 Azioni Centrali, *"Sordità infantile e patologie oculari congenite. Analisi dell'efficacia ed efficienza dei protocolli di screening uditivo e visivo neonatale"*, 2018
- **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 Communication**, *"Rare Diseases: Europe's Challenges"*, 2008
- **Consiglio Nazionale del Notariato, Le guide per il cittadino, XIV** *"Dopo di noi, amministratore di sostegno, gli strumenti per sostenere le fragilità sociali"*, Maggio 2017
- **Corte dei Conti Europea**, Relazione speciale n.7, *"Le azioni intraprese dall'UE in materia di assistenza sanitaria transfrontaliera sono molto ambiziose, ma devono essere gestite meglio"*, 2019
- **Council Recommendation**, *"An action in the field of rare diseases"*, 8 June 2009
- **EMA**, *"Annual report on the use of the special contribution for orphan medicinal products – Year 2020"*, 15 febbraio 2021
- **EMA Patient registries workshop**, 28 October 2016.
- **EMA Report on Cystic Fibrosis Registries**, Workshop 14 June 2017
- **EMA/69716/2017**: 13 February 2017
- **EMA/510601/2017**: 15 September 2017
- **ERN Continuous Monitoring Working Group of the ERN Coordinators Group & the Board of Member States**, *"Set of ERN core indicators (18) Version V.7"*, Brussels September 2019
- **Éupolis Lombardia** - Istituto superiore per la ricerca, la statistica e la formazione *"Malattie rare: rilevazione dei bisogni assistenziali e definizione di misure a sostegno"*, 2013
- **EURORDIS** (a cura di) Documento programmatico *"Accesso all'assistenza centrata sulla globalità della persona per non lasciare"*

- indietro nessuno*”, Maggio 2019
- **EURORDIS**, “*Juggling care and daily life. The balancing act of the rare disease community*”, A Rare Barometer survey. 2017
 - **European Commission ad hoc group**. Recommendations of the Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Regulation (EU) No 536/2014 relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products Conducted with the Paediatric Population. 18 September 2017
 - **European Commission**, “*Member State data on cross-border healthcare following Directive 2011/24/EU*” Year 2015
 - **European Commission**, “*Member State data on cross-border patient healthcare following Directive 2011/24/EU*” Year 2016
 - **European Commission**, “*Member State data on cross-border patient healthcare following Directive 2011/24/EU*” Year 2017
 - **European Commission**, “*Member State data on cross-border patient healthcare following Directive 2011/24/EU*” Year 2018
 - **European Commission**, “*Member State data on cross-border patient healthcare following Directive 2011/24/EU*” Year 2019
 - **Gabbrielli F, Bertinato L, De Filippis G, Bonomini M, Cipolla M**. “*Indicazioni ad interim per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria Covid-19*”. Versione del 13 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS Covid-19, n. 12/2020).
 - **Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti Covid-19** “*Indicazioni ad interim su acqua e servizi igienici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2*” Versione del 7 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS Covid-19, n. 10/2020).
 - **Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare Covid-19**, “*Indicazioni ad interim per una appropriata gestione dell'iposurrenalismo in età pediatrica nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2.*” Versione del 10 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS Covid-19, n. 24/2020)
 - **Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici Covid-19 e Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici Covid-19**, “*Dispositivi diagnostici in vitro per Covid-19. Parte 1: normativa e tipologie.*” Versione del 18 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS Covid-19 n. 28/2020)
 - **Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare Covid-19** “*Censimento dei bisogni (23 marzo - 5 aprile 2020) delle persone con malattie rare in corso di pandemia da SARS-CoV-2.*” Versione del 30 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. Rapporto ISS Covid-19, n. 39/2020
 - **Hedley, V. et. al.**, “*2018 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe*” July 2018
 - **INPS** “*Comunicazione Tecnico Scientifica per l'accertamento degli stati invalidanti correlati alla sclerosi multipla*”, 16 gennaio 2013
 - **INPS, Coordinamento Generale Medico Legale**, “*Comunicazione Tecnico Scientifica Autismo*”, 2 marzo 2015
 - **ISTAT**, “*Indagine Multiscopo sulle famiglie: aspetti della vita quotidiana*”, 2019
 - **ISTAT** “*L'inclusione scolastica degli alunni con disabilità. Anno Scolastico 2019-2020*”, 9 dicembre 2020
 - **Ministero della Salute** - Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, “*Piano Nazionale della Cronicità*”, 15 settembre 2016
 - **Ministero della Salute** - “*Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016*”, 16 ottobre 2014
 - **Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali**, *Prima relazione sullo stato di attuazione della legge 22 giugno 2016, n. 112 “Disposizioni in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare.” Anno 2016- 2017*
 - **Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali** – Osservatorio nazionale sulla condizione delle persone con disabilità, “*Il programma di azione biennale per la promozione dei diritti e l'integrazione delle persone con disabilità in attuazione della legislazione nazionale e internazionale ai sensi dell'art. 3, co. 5, della legge 3 marzo 2009, n. 18.*” Roma 18 ottobre 2016
 - **Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali**, *Relazione al Parlamento sullo stato di attuazione della legge 12 marzo 1999, n. 68 “Norme per il diritto al lavoro dei disabili” (anni 2016 - 2017 – 2018)*, Gennaio 2021
 - **Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali**, *Circolare numero 19, 21 dicembre 2020*
 - **Nguengang Wakap S., Lambert D.M., Olry A., Rodwell C., Gueydan C., Lanneau V., Murphy D., Le Cam Y., Rath A.** “*Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database*”, *European Journal of Human Genetics*, 16 September 2019
 - **OCSE**, “*Luxembourg declaration and resolutions adopted by the OCSE Parliamentary Assembly at the twenty-eighth annual session*”, Luxembourg, 4–8 July 2019
 - **Osservatorio Farmaci Orfani**, “*I Rapporto Annuale OSSFOR – Impatto e Governance delle malattie rare e dei farmaci orfani*”, Novembre 2017
 - **Osservatorio Farmaci Orfani**, “*III Rapporto Annuale OSSFOR – La presa in carico dei pazienti con MR: l'impatto dei nuovi LEA e l'accorpamento delle ASL*”, Novembre 2019.
 - **Osservatorio Farmaci Orfani**, “*IV Rapporto Annuale OSSFOR – Accesso al mercato, spesa e innovatività dei farmaci orfani*”, Novembre 2020

- **Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali** "L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2019", Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020
- **Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali**, "L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018". Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019
- **Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali**, "L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015", Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016
- **Osservatorio Malattie Rare**, *Malattie rare. Guida alle nuove esenzioni. L'aggiornamento dei LEA e l'entrata in vigore del DPCM 12 gennaio 2017, 2017*
- **Osservatorio Farmaci Orfani OSSFOR** "Proposte di strutturazione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali delle malattie rare", Novembre 2019
- **Petrangolini T., Morandi F., Delle Monache L., Moro M., Di Brino E., Cicchetti A.** "La storia delle associazioni dei pazienti e dei cittadini impegnate in sanità in Italia: conquiste, ostacoli e trasformazioni", ALTEMS Università Cattolica del Sacro Cuore, Marzo 2021
- **Petrangolini T., Morandi F., Di Brino E., Cicchetti A.** "Il profilo gestionale delle associazioni dei cittadini e dei pazienti impegnate in sanità: tra diritti, management e partecipazione", ALTEMS Università Cattolica del Sacro Cuore, Dicembre 2019
- **Rapporti ISTISAN 20/18**, "Programmi di Screening Neonatale Esteso nelle Regioni e Province Autonome in Italia. Stato dell'arte al 30 giugno 2019"
- **Rapporti ISTISAN 19/S2**, "Screening neonatale esteso in Italia: stato dell'arte al 30 settembre 2018"
- **Rapporti ISTISAN 18/811**, "Screening neonatale esteso nelle Regioni: monitoraggio dell'attuazione del DM 13 ottobre 2016. Stato dell'arte al 30 giugno 2017"
- **Salvatore et al.**, Ital J Pediatr., "Improving diagnosis for rare diseases: the experience of the Italian undiagnosed Rare diseases network", 2020 Sep 14;46(1):130
- **Salvatore et al.**, "The Italian External Quality Assessment Program for Cystic Fibrosis Sweat Chloride Test: Does Active Participation Improve the Quality? Int J Environ Res Public Health", 2020 May 4;17(9):3196
- **SIMMESN**, Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia, 2018
- **SIMMESN**, Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia, 2017
- **SIMMESN**, Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia, 2016
- **SIMMESN**, Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia, 2015
- **SIMMESN**, Rapporto Tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia, 2014
- **Taruscio D., Kodra Y., Amicosante A.M.V., Bacco G., Battilomo S., Burlina A., Conti S., La Marca G., Minelli G., Leonardi A., Salvatore F., Segato A., Vaccarotto M., Del Favero A.**, "Screening neonatale esteso nelle Regioni: monitoraggio dell'attuazione del DM 13 ottobre 2016. Stato dell'arte al 30 giugno 2017" 2018, (Rapporti ISTISAN 18/811)
- **Taruscio D., Rocchetti A., Torrerri 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**, "Help Line per le Malattie Rare. Una guida operativa", 2019
- **UNIAMO F.I.M.R. Onlus**, "Rapporto conclusivo della Conferenza Nazionale Europlan 2012-2015", 2014
- **UNIAMO F.I.M.R. Onlus**, "MonitoRare. Primo rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia", 2015
- **UNIAMO F.I.M.R. Onlus**, "MonitoRare. Secondo rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia", 2016
- **UNIAMO F.I.M.R. Onlus**, "MonitoRare. Terzo rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia", 2017
- **UNIAMO F.I.M.R. Onlus**, "MonitoRare. Quarto rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia", 2018
- **UNIAMO F.I.M.R. Onlus**, "MonitoRare. Quinto rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia", 2019
- **UNIAMO F.I.M.R. Onlus**, "MonitoRare. Sesto rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia", 2020
- **UNIAMO F.I.M.R. Onlus**, "Censimento sulla situazione vaccinale per Sars-CoVid-2 per le persone con malattia rara e loro caregiver", 19 maggio 2021
- **World Health Organization**, "Neonatal and infant hearing screening. Current issues and guiding principles for action. Outcome of a WHO informal consultation held at WHO headquarters, Geneva, Switzerland, 9-10 November, 2009", Geneva, WHO, 2010.

ELENCO DEGLI ACRONIMI E DELLE SIGLE UTILIZZATI

Agenas	Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
AIC	Autorizzazione all'immissione in commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ALTEMS	Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari
AMR	Antimicrobial Resistance
AO	Azienda Ospedaliera
ASL	Azienda Sanitaria Locale
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Product
BBMRI	Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure
CAB	Community Advisory Board
CAT	Comitato Terapie Avanzate
CCM	Centro nazionale per il Controllo delle Malattie
CCRM	Centro di coordinamento regionale per le malattie rare
CEF	Consiglio delle Federazioni Europee
CEGRD	Commission Expert Group on Rare Diseases
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CIPE	Comitato interministeriale per la programmazione economica
CMQS	Continuous Monitoring and Quality Improvement System
CNA	Consiglio delle Alleanze Nazionali
CNMR	Centro Nazionale Malattie Rare
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CPMS	Clinical Patient Management System
CPR	Comitato Prezzi e Rimborsi
CQI	Controllo di Qualità interno
CSR	Conferenza Stato –Regioni e Province Autonome
CSS	Consiglio Superiore di Sanità
CTS	Comitato Tecnico Scientifico
CU	Conferenza Unificata Stato –Regioni e Province Autonome, Enti Locali
DDD	Defined Daily Dose
DM	Decreto Ministeriale
DPCM	Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri
DTI	Dulbecco Telethon Institute
EBB	EuroBioBank Network
ECM	Educazione Continua in Medicina
ECRD	European Conference on Rare Disease
ECRIN	European Clinical Research Infrastructure Network
EJPRD	European Joint Programme on Rare Diseases
ELSI	Ethical Legal Societal Issues
EMA	European Medicines Agency
ENRDHL	European Network of Rare Diseases Help Lines
ERN	European Reference Network
ePAG	European Patient Advocacy Group
EUCERD	European Union Committee of Experts on Rare Diseases
EUPATI	European Patients Academy on Therapeutic Innovation

EUROPLAN	European Project for Rare Disease Plans Development
EURORDIS	European Rare Diseases Organisation
FAD	Formazione a distanza
FAVO	Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia
FIMR	Federazione Italiana Malattie Rare
FSN	Fondo Sanitario Nazionale
FNNA	Fondo Nazionale per le Non Autosufficienze
FNPS	Fondo Nazionale per le Politiche Sociali
GDPR	General Data Protection Regulation
HCP	Health Care Provider
HTA	Health Technology Assessment
JA	Joint Action
IMI	Innovative Medicines Initiative
INAPP	Istituto Nazionale per l'Analisi delle Politiche Pubbliche
INPS	Istituto Nazionale Previdenza Sociale
IPF	Intervento Psicologico Focalizzato
IRAP	Imposta Regionale sulle Attività Produttive
IRCCS	Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
IRDiRC	International Rare Diseases Research Consortium
IRPEF	Imposta sul Reddito delle Persone Fisiche
ISS	Istituto Superiore di Sanità
IVG	Interruzioni volontarie di gravidanza
LEA	Livelli Essenziali di Assistenza
LEPS	Livelli Essenziali delle Prestazioni Sociali
LIS	Lingua dei Segni Italiana
LIST	Lingua dei Segni Italiana Tattile
LIVEAS	Livelli Essenziali di Assistenza Sociale
MEF	Ministero dell'Economia e delle Finanze
MIUR	Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca
MLPS	Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali
MMG	Medico di Medicina Generale
MOCA	Mechanism of Coordinated Access to Orphan Drugs
MR	Malattie Rare
MRND	Malattie rare non diagnosticate
NCP	National Contact Point
NGS	Next Generation Sequencing
NIH	National Institute of Health
NORD	National Organization for Rare Disorders
OCSE	Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico
OMaR	Osservatorio Malattie Rare
OMP	Orphan Medicinal Product
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
ONG	Organizzazioni Non Governative
ONU	Organizzazione Nazioni Unite
OPBG	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
OSS	Operatori Socio Sanitari
OsSC	Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica
OSSFOR	Osservatorio Farmaci Orfani

PAI	Piano Assistenziale Individualizzato
PcD	Persone con Disabilità
PcMR	Persona con Malattia Rara
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PIN	Personal Identification Number
PLS	Pediatra di Libera Scelta
PNMR	Piano Nazionale Malattie Rare
PNRR	Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza
PSN	Piano Sanitario Nazionale
RDD	Rare Disease Day
RDI	Rare Diseases International
RGS	Ragioneria Generale dello Stato
RICAMaRe	Rete Italiana Centri di Ascolto & informazione sulle Malattie raRE
RNMR	Registro Nazionale Malattie Rare
RRMR	Registro Regionale Malattie Rare
RNTR	Rete Nazionale Tumori Rari
SAIO	Servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento sulle malattie rare
SCFM	Stabilimento chimico farmaceutico militare
SDO	Schede di Dimissione Ospedaliera
SEO	Search Engine Optimization
SIMMESN	Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale
SNE	Screening Neonatale Esteso
SR-TIGET	San Raffaele-Telethon Institute for Gene Therapy
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
SSR	Servizio Sanitario Regionale
STT	Second-Tier Test
TEOM	Tavolo di lavoro sull'introduzione delle tecniche omiche nella pratica clinica
TIGEM	Telethon Institute of Genetics and Medicine
TNGB	Telethon Network of Genetic Biobanks
TVMR	Telefono Verde Malattie Rare
UDNI	Undiagnosed Diseases Network International
UDP	Undiagnosed Diseases Program
UHC	Universal Health Coverage
UO	Unità operativa
WES	Whole Exome Sequencing
WMA	World Medical Association
VEQ	Valutazione Esterna della Qualità

RINGRAZIAMENTI

Il Rapporto MonitoRare è realizzato con il contributo di dati di:

- ◆ Agenzia Italiana del Farmaco - Area pre-autorizzazione
- ◆ ATMP Forum
- ◆ BMMRI.it - Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure Italy
- ◆ Farindustria
- ◆ Fondazione Telethon
- ◆ Istituto Superiore di Sanità - Centro Nazionale Malattie Rare
- ◆ Ministero dell'Istruzione - Ufficio IV Disabilità. Scuola in ospedale e istruzione domiciliare. Integrazione alunni stranieri - Direzione generale per lo studente, l'integrazione e la partecipazione
- ◆ Ministero della Salute - Ufficio 2 Riconoscimento e conferma IRCCS - Direzione Generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
- ◆ Orphanet Italia
- ◆ Società Italiana di Neonatologia
- ◆ Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare - Unità Produttiva Agenzia Industrie Difesa AID
- ◆ Tutti i Coordinamenti regionali per le malattie rare (Abruzzo, Basilicata, Campania, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, PA Bolzano, PA Trento, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto)
- ◆ Analisi, elaborazione dei dati e stesura del Rapporto sono a cura di Sinodè Srl ed in particolare di: Romano Astolfo (A1, A2, A3, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7), Paola Bragagnolo (A2, A3, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7), Stefania Porchia (A3), Marco Stocco (A3, B1, B4, B7), Valeria Zampieri (B2, B3).
- ◆ Progetto grafico e impaginazione a cura di MAPCOM Consulting
- ◆ Foto di Emiliano Cribari, progetto di Martina Biagi "IO SONO - UN RACCONTO IN PAROLE E IMMAGINI SULLA TRISOMIA 9 A MO-SAICO" - <https://www.iosonoproject.com/>

Si ringrazia inoltre:

- ◆ *Annalisa Scopinaro, Presidente di UNIAMO, che ha voluto contribuire personalmente alla stesura dei paragrafi più attinenti all'attività della Federazione e alla revisione dell'intero Rapporto, con il supporto del Consiglio Direttivo.*
- ◆ *Simona Bellagambi, Referente estero di UNIAMO, che ha curato i paragrafi relativi alla dimensione europea delle malattie rare e prezioso anello di congiunzione con Eurordis.*

Il Rapporto è realizzato con il contributo non condizionato di:

- ◆ Sanofi Genzyme
- ◆ Roche S.p.A.
- ◆ GW pharmaceuticals
- ◆ Takeda Italia S.p.A.
- ◆ BluebirdBio
- ◆ Alexion Pharma Italy
- ◆ Chiesi Italia S.p.A.
- ◆ CSL Behring S.p.A.
- ◆ Amryt Pharma
- ◆ Kyowa Kirin Italy

L'evento di presentazione del Rapporto - 6 luglio 2021 presso Auditorium C. Piccinno, Ministero della Salute, Lungotevere Ripa 1, Roma - ha ricevuto il patrocinio di:

- ◆ Rai per il Sociale
- ◆ AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco
- ◆ Farindustria
- ◆ Federchimica Assobiotec
- ◆ Eurordis - Rare Diseases Europe

Media partner:

- ◆ Rai Pubblica Utilità
- ◆ StartMagazine

ASSOCIAZIONI AFFILIATE AD UNIAMO

- ABC - Ass. Bambini Cri Du Chat
- ACAR - Ass. Conto alla Rovescia
- ACMRC - Ass. Cardiomiopatie e Malattie Rare Connesse
- ACMT - Ass. Naz. per la Neuropatia di Charcot Marie Tooth
- ACONDROPLASIA INSIEME - Acondroplasia Insieme per Crescere
- AEL Onlus - Ass. Emofilici del Lazio
- AFADOC - Ass. Famiglie di Soggetti don Deficit dell'Ormone della Crescita ed Altre Patologie
- AFSW - Ass. Famiglie Sindrome di Williams Onlus
- AIALD - Ass. It. Adrenoleucodistrofia
- AICI - Ass. It. Cistite Interstiziale
- AIDEL 22 - Ass. It. Delezione del Cromosoma 22
- AIFP - Ass. It. Febbri Periodiche
- AIG - Ass. It. Glicogenosi
- AILE - Ass. It. Linfoistiocitosi Emofagocitica Mario Ricciardi's Brothers Progetto Hlh
- AILIP - Ass. It. Lipodistrofie
- AILU - Ass. It. Leucodistrofie Unite e Malattie Rare
- AIMA-CHILD - Ass. It. Malformazione di Chiari Child
- AIMAKU - Ass. It. Malati di Alcaptonuria
- AIMAR - Ass. It. per le Malformazioni Anorettali
- AIMEN 1 E 2 - Ass. It. per gli Studi e le Ricerche sulle Neoplasie Endocrine Multiple di tipo 1 e 2
- AIMNR – PUGLIA - Ass. It. Malattie Neurologiche Rare-Puglia
- AIMW - Ass. It. Mowat Wilson Onlus
- AINP - Ass. It. Niemann Pick
- AINPU - Ass. It. Neuropatia del Pudendo
- AIP - Ass. Immunodeficienze Primitive Onlus
- AIPASIM - Ass. It. Pazienti con Sindrome Mielodisplastica
- AIPi - Ass. Ipertensione Polmonare Italiana Onlus
- AIPIT - Ass. It. Porpora Immune Trombocitopenica Onlus
- AISAC - Ass. per l'informazione e lo studio dell'Acondroplasia
- AISED - Ass. It. Sindrome di Ehlers-Danlos Onlus
- AISFX - Ass. It. Sindrome X Fragile
- AISMAC - Ass. Ita. Siringomielia e Arnold Chiari
- AISME - Ass. It. Studio Malformazioni ed Epilessia – Onlus
- AISMME - Ass. It. Studio Malattie Metaboliche Ereditarie Onlus
- AISNAF - Ass. It. Sindromi Neurodegenerative da Accumulo di Ferro
- AISP - Ass. It. Sindrome di Poland
- AISP-H - Ass. It. Sindrome di Pitt-Hopkins - Insieme Di Più
- AISPHEM - Ass. It. Sindrome di Phelan – Mcdermid
- AISS - Ass. It. Sindrome di Shwachman
- AIVIPS - Ass. It. Vivere la Paraparesi Spastica Onlus
- AIXP - Ass. It. Xeroderma Pigmentoso
- ALFA 1 AT - Ass. Nazionale Alfa1-At Onlus
- ALTRO DOMANI - Ass. Altro Domani - Lotta alle Malattie Neuromuscolari
- AMA FUORI DAL BUIO - Ama Fuori dal Buio Ass. Malati Autoimmun
- AMAF - Ass. Malattie Autoimmuni del Fegato Monza Onlus
- AMANTUM - Ass. Malati di Micobatteriosi Non Tuberculare
- AMARE Onlus - Ass. Malattie Rare Ematologiche
- AMEI - Ass. per le Malattie Epatiche Infantili

- AMICI DELLA PORFIRIA - Ass. Amici della Porfiria “San Pio Da Pietralcina” Onlus
- AMMEC - Ass. Malattie Metaboliche Congenite Onlus
- AMORHI - Ass. It. Morbo di Hirschsprung
- AMOUR - Ass. Malati Orfani Uniti nel Rispetto Onlus
- AMRI - Ass. per le Mal. Reum. Infantili
- ANACC - Ass. Nazionale Angioma Cavernoso Cerebrale
- ANADP - Un Filo Per La Vita - Ass. Nutrizione Artificiale Domiciliare - Insufficienza Intestinale - Cronica Benigna
- ANAT - Ass. Nazionale Atassia Telangectasia “Davide De Marini” Onlus
- ANF - Ass. Neuro Fibromatosi Onlus
- ANGELI NOONAN - Ass. It. Sindrome di Noonan Onlus
- ANIRIDIA Italiana Aps
- APMMC - Ass. Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
- APWI - Associazione Persone Williams Italia Onlus
- ARCOIRIS - Ass. Arcoiris Onlus - Diamo Colore alla Speranza
- ARD - Ass. It. per la Ricerca sulla Dystonia
- ARIS - Ass. Retinopatici ed Ipovedenti Siciliani
- ASAMSI - Ass. per lo Studio delle Atrofie Muscolari Spinali Infantili
- ASBI – Ass. Spina Bifida Italia Odv
- ASM 17 ITALIA - Ass. Smith Magenis Italia Onlus
- ASMARA - Ass. Malattia Rara Sclerodermia e altre Malattie Rare “Elisabetta Giuffrè”
- ASROO - Ass. Scientifica Retinoblastoma ed Oncologia Oculare
- ASSACCI - Ass. Anomalie del Corpo Calloso Italia
- ASSAI - Ass. Sindrome di Alström Italia
- ASSI GULLIVER - Ass. Sindrome di Sotos ITALIA
- ASSIEME - Ass. per il Sostegno e l’Integrazione degli Emofilici in Età evolutiva e adulta
- AST - Ass. Sclerosi Tuberosa
- ATISB - Ass. Toscana Idrocefalo e Spina Bifida
- CBLC - Ass. It. Acidemia Metilmalonica con Omocistinuria
- CDLS - Ass. Naz. di Volontariato Cornelia De Lange
- CFS/ME - Ass. Sindrome da Fatica Cronica
- CIDP ITALIA - Ass. It. dei Pazienti di Polineuropatia Cronica Infiammatoria Demyelinizzante
- COL6 - Ass. Collagene VI Italia Onlus
- COSTELLO.CFC - Ass. It. Sindrome di Costello e Cardiofaciocutanea Onlus
- DBA ITALIA - Gruppo di Sostegno Dba Italia Onlus
- DEBRA - Debra Italia Onlus
- DFI - Ass. It. Tumore Desmoide Onlus
- DIVERSAMENTE GENITORI - Ass. Diversamente Genitori
- DORITA - Ass. Donare Ricevere Tanto
- ESEO ITALIA - Ass. It. Famiglie Contro L’esofagite Eosinofila
- FAMIGLIE SYNGAP1 ITALIA - Ass. Famiglie SYNGAP1 ITALIA
- FED. PWS - Fed. It. fra le Associazioni per l’aiuto ai Soggetti con Sindrome di Prader Willi ed alle loro Famiglie Onlus
- FEDEMO - Fed. delle Associazioni Emofilici Onlus
- FIMM - Ass. Famiglia Italiana Miopatia Miotubulare e Centronucleare
- FIORI DI VERNAL ONLUS FIRI - Fed. It. Retina e Ipovisione Onlus
- FIRI - Fed. It. Retina e Ipovisione Onlus
- FOND. LEONARDO GIAMBRONE - Fondazione It. “Leonardo Giambro” per la Guarigione dalla Talassemia
- FOP ITALIA - Ass. Italia Fibrodisplasia Ossificante Progressiva
- FSHD – Ass. Distrofia Facio-Scapolo-Omerale
- GENTIAN - Ass. Sindrome di Wolfram ITALIA
- GFD - Gruppo Famiglie Dravet Onlus
- GLUT 1 - Ass. It. Glut1

- GOCCE DI VITA - Ass. Gocce di Vita per la Talassemia Onlus
- HHT ITALIA - Ass. It. Teleangectasia Emorragica Ereditaria
- HHT Onilde Carini HHT - Ass. It. Teleangectasia Emorragica Ereditaria
- I COLORI DEL VENTO - Ass. i Colori del Vento Onlus
- IAGSA - International Aicardi Goutières Syndrome Association Onlus
- IL VIAGGIO DI CARMINE - Ass. Il Viaggio di Carmine
- ILA - Ass. It. Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili Onlus
- IPASSI - Incontinentia Pigmenti Associazione Italiana Onlus
- IRIS - Ass. Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche
- IRIS Onlus - Ass. IRIS Onlus
- KOOL KIDS ITALIA - Kool Kids Kansl 1 Italia Onlus
- LINFA - Lottiamo Insieme contro la Neurofibromatosi Onlus
- LIO - Lipedema Italia Onlus
- LIRH - Fond. Lega Italiana Ricerca Huntington e Malattie Correlate Onlus
- LIRH TOSCANA - Lega Italiana Ricerca Huntington e Malattie Correlate Toscana
- LYME ITALIA - Ass. Lyme Italia e Coinfezioni
- MIA - Miotonici in Associazione Onlus
- MITOCON - Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali
- MONDO CHARGE
- MSA Italia onlus – Combattiamo l’Atrofia Multisistemica
- NAEVUS ITALIA
- NF2 PROJECT - Lega Per La Neurofibromatosi 2 Onlus
- NON SOLO 15 - Non Solo 15 Onlus
- OLTRE LE MURA - Ass. Oltre le Mura
- P63EEC - Ass. P63EEC
- PANDAS ITALIA – Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder associated with A Streptococci
- PARENT PROJECT – Ass. Genitori con Figli Affetti da Distrofia Muscolare Duchenne e Becker
- PIU UNICI CHE RARI - Ass. It. Sindrome di Alexander Più Unici Che Rari Onlus
- PKS ITALIA - Ass. It. Sindrome di Pallister Killian Onlus
- POIC E DINTORNI - Ass. Poic e dintorni Onlus
- PRADER WILLI PUGLIA - Ass. “Francesco Pio” per l’aiuto ai Soggetti con Sindrome di Prader Willi ed alle loro Famiglie - Sezione Puglia
- PROGETTO GRAZIA - Ass. It. Onlus per la Ricerca sulla Leucodistrofia di Krabbe
- PTEN - Ass. It. per la lotta alle Phts
- PWS - Ass. per l’aiuto a Persone con Sindrome di Prader Willi e Famiglie Emilia-Romagna Onlus
- RARI MA SPECIALI - Rari Ma Speciali Onlus
- RESPIRANDO - Ass. Respirando
- RMR - Ass. Rete Malattie Rare Onlus
- SINDROME DI MARFAN – Ass. Sindrome di Marfan Onlus
- SINDROME DI NOONAN - Ass. Naz. Sindrome di Noonan e Rasopatie Onlus
- SPRINT - Sostegno Prevenzione Ricerca Intervento precoce Tubulinopatie
- TARLOV -Italia Onlus
- THE COSMIC TREE - Ass. The Cosmic Tree
- UNIPHELAN - Uniphelan Onlus - L’abbraccio di Uma
- UNITI - Unione It. Ittiosi
- VITE DA COLORARE - Vite da Colorare - Ass. Jonica Malattie Rare e Neurologiche Gravi - A.P.S. – Onlus
- VIVA ALE - Fondazione Alessandra Bisceglia W Ale Onlus
- VOA VOA - Voa Voa! Onlus - Amici di Sofia
- XLPDR - XLPDR International Association Onlus

Alcune delle Associazioni affiliate sono a loro volta di secondo livello; il totale della rete è quindi più ampio e raggiunge quasi 200 associazioni.

Il Rapporto Monitorare 2021 è realizzato con il contributo incondizionato di





UNIAMO
FEDERAZIONE ITALIANA MALATTIE RARE
Rare Diseases Italy

Via Nomentana, 133
00161 Roma
Tel. +39 064404773

www.uniamo.org
segreteria@uniamo.org

Dona il 5x1000 a Uniamo - Federazione Italiana Malattie Rare onlus
Codice fiscale: 92067090495