



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

DOTTORATO DI RICERCA IN

MEDICINA DELLO SVILUPPO E SCIENZE DELLA PROGRAMMAZIONE

CICLO XX

CRITICITÀ E PROSPETTIVE NELLA PROGRAMMAZIONE DEI SERVIZI E DEGLI INTERVENTI A FAVORE DELLE PERSONE CON MALATTIA RARA

Coordinatore: Ch.mo Prof. Giuseppe Basso

Supervisore: Ch.ma Prof.ssa Paola Facchin

Dottoranda: Dr.ssa Monica Mazzucato

GENNAIO 2008

Ai miei nonni

*Nessun uomo è un'isola, completo in se stesso;
ogni uomo è un pezzo del continente,
una parte del tutto.
(J. Donne)*

INDICE

RIASSUNTO	I
ABSTRACT	V
PREMESSA	IX
INTRODUZIONE	1
1.1. Malattie rare e sanità pubblica	2
1.2. La definizione di malattia rara	3
1.3. Il concetto di rarità	4
1.4. I concetti di malattia rara, malattia orfana e malattia negletta	4
1.5. Quanto comuni sono le malattie rare?	5
1.6. Il danno subito	7
1.7. Le politiche per le malattie rare a livello internazionale	11
1.8. Le politiche per le malattie rare in Europa	12
1.9. Le politiche europee sui farmaci orfani	14
1.10. Le azioni intraprese a livello europeo	16
1.10.1. <i>Il concetto di Centro di riferimento</i>	16
1.10.2. <i>Prospettive future</i>	21
1.11. Azioni europee nell'ambito della ricerca	23
1.12. Le politiche per le malattie rare in Italia	24
1.12.1. <i>Il Decreto Ministeriale n. 279/2001</i>	24
1.13. Sistemi di sorveglianza sulle malattie rare	26
1.13.1. <i>Registri di malattia rara: alcuni esempi</i>	26
1.14. Esempi di studi di prevalenza	28
1.14.1. <i>L'esperienza francese</i>	28
1.14.2. <i>L'esperienza spagnola</i>	30
1.15. Sistemi di codifica e classificazione	32
1.15.1. <i>Dalla classificazione delle cause di morte alla classificazione delle malattie</i>	32
1.15.2. <i>La nona revisione ICD-Clinical Modification</i>	32
1.16. L'informazione	34
1.16.1. <i>L'esempio di Orphanet</i>	35
MATERIALI E METODI	37
RISULTATI	55
1. IL PROCESSO DI INDIVIDUAZIONE DEI CENTRI DI RIFERIMENTO	55
1.1 Premessa	55
1.2 Individuazione della rete di centri accreditati per la Regione Veneto – anno 2002	56
1.3 Dalla rete regionale alla rete di Centri di Area Vasta – anno 2007	56
1.4 Individuazione della rete di centri accreditati di Area Vasta – anno 2007	57
2. ATTIVITÀ DEL REGISTRO MALATTIE RARE DEL VENETO	61
2.1 I codici di esenzione	63
2.2 I pazienti	70
2.3 Le patologie	78
2.4 Il territorio	86
2.5 La mobilità dei pazienti	87
2.5.1 <i>Pazienti di altre regioni</i>	88
2.5.2 <i>Pazienti residenti in Veneto certificati in altre regioni</i>	89
2.6 Descrizione del sistema regionale di erogazione dei prodotti dietetici ai pazienti con malattie metaboliche congenite	90

2.6.1 Attività relativa agli anni 2003-2007.....	93
2.7 Protocolli farmacologici.....	99
2.7.1 Obiettivi del lavoro e metodologia seguita.....	99
2.7.2 Il lavoro di revisione dei protocolli terapeutici - anno 2007.....	102
2.7.3 Piano Terapeutico Personalizzato.....	103
3. LE SCHEDE DI DIMISSIONE OSPEDALIERA.....	113
4. IL SITO WEB DEL REGISTRO MALATTIE RARE DEL VENETO.....	127
4.1 Il centro informazioni del Registro Malattie Rare del Veneto.....	128
4.1.1 I dati.....	129
DISCUSSIONE	131
BIBLIOGRAFIA	141
ALLEGATI	

RIASSUNTO

Le malattie rare rappresentano un gruppo di affezioni molto numeroso ed estremamente eterogeneo, allo stesso tempo caratterizzato da alcuni aspetti comuni. Le malattie rare sono trasversali, potendo interessare tutte le classi di età e tutte le eziologie. Spesso sono gravate da un decorso cronico, da esiti severi, sia in termini di disabilità che di qualità di vita. Molte possono comprendere nella loro storia naturale una lunga fase terminale. Queste condizioni non rappresentano un gruppo nosologico definito. Non esiste una lista il cui contenuto sia condiviso; questo varia a seconda del contesto considerato: geografico, legislativo, epidemiologico. Paesi diversi adottano limiti di prevalenza differenti per definire rara una condizione.

Per tutti i motivi sopra elencati le malattie rare rappresentano un tema estremamente complesso da affrontare in un'ottica di programmazione sanitaria.

Possono essere individuati tre principali ambiti di priorità:

- la programmazione di servizi e/o di interventi e il tema collegato della allocazione delle risorse;
- la creazione di sistemi di monitoraggio che generino a loro volta informazione;
- il legame che intercorre tra attività ed informazione clinica ed attività ed informazione derivante dalla ricerca sia di base che applicata che traslazionale.

Per quanto riguarda il primo piano, quello cioè della programmazione di interventi a favore delle persone con malattia rara, vengono presentati i metodi ed i risultati del processo di selezione dei Centri di riferimento per l'assistenza ai pazienti con malattia rara nel contesto regionale e in quello dell'Area Vasta, costituita da Regione Veneto, Regione Friuli Venezia-Giulia, e Province Autonome di Trento e Bolzano.

Relativamente al secondo ambito, proprio per l'eterogeneità del fenomeno, la sua trasversalità ed estrema variabilità, è molto difficile calcolare l'impatto delle malattie rare complessivamente considerato nella salute della popolazione. Come conseguenza, è altrettanto complesso stabilire quali possano essere gli effetti che nuove conoscenze, nuovi strumenti, progressi terapeutici possono apportare in termini di benefici.

Per rispondere a queste domande è necessario avere un'area, sufficientemente vasta, completamente monitorata per tutte le malattie rare; questo obiettivo può essere difficile da realizzare. I registri attualmente esistenti sono registri di una singola patologia, o al massimo di gruppi di patologie. Questi registri, pur estremamente utili per indagare le storie naturali delle specifiche malattie, non permettono di avere stime adeguate dell'impatto dell'intero problema delle malattie rare nella

popolazione. Per tale motivo sono necessari monitoraggi *area-based*, per le malattie rare globalmente considerate.

Da questo punto di vista la legislazione italiana garantisce un'opportunità particolare stabilendo la creazione di una rete di assistenza e prevedendo che i malati rari siano titolari di benefici particolari. In applicazione alla normativa nazionale, la Regione Veneto ha sviluppato strategie di politica sanitaria particolari in questo settore. Dopo aver creato la rete regionale di Centri di riferimento per ciascun gruppo di malattie, ha unificato i processi di certificazione dei pazienti, esenzione, allocazione dei benefici e registrazione dei casi. Un unico sistema computerizzato collega tutti i Centri accreditati, tutti i Distretti Sanitari e i Servizi Farmaceutici. Attualmente circa 12.000 pazienti sono presenti nel Registro. L'informazione generata dal Registro è l'architettura di un sistema complesso strutturato per dare servizi. Nel lavoro di tesi è presentato come esempio il sistema collegato al Registro per l'erogazione di prodotti dietetici. I pazienti con malattia rara sono gravati da storie assistenziali complesse. La mancanza di un sistema di notificazione dei casi e la frequente non corrispondenza tra malattia rara e codici della Classificazione Internazionale delle Malattie ICD9-CM, usati in molti flussi informativi correnti, rende difficile ricostruire i percorsi assistenziali dei malati. Allo stesso tempo è comunque possibile arricchire la storia clinica del paziente raccolta dal Registro, con le informazioni desumibili da altri flussi correnti, come ad esempio le schede di dimissione ospedaliera. Una parte della tesi descrive il metodo utilizzato per identificare i malati rari a partire dalle schede di dimissione ospedaliera e i dati relativi alla loro ospedalizzazione. Viene anche presentato un contributo pubblicato su rivista che descrive, a partire da due fonti indipendenti, SDO e Registro, le caratteristiche di ospedalizzazione di un sottogruppo particolare di pazienti con malattia rara, quelli con anemia a cellule falciformi.

Rispetto alle aree di intervento individuate, è necessario che siano studiate in un'ottica di programmazione tutte le possibili interazioni, proprio in virtù del fatto che i percorsi assistenziali dei malati coinvolgono in sequenza o più spesso contemporaneamente tutti gli ambiti sopra descritti. Gli strumenti che possono essere utilizzati per integrare questi piani sono fondamentalmente due: la cultura, intesa come combinazione di conoscenze ed attitudini, e l'informazione.

Rispetto al primo ambito, è stato presentato il lavoro svolto con i centri accreditati per la definizione di protocolli terapeutici per i pazienti con malattia rara ad interessamento neurologico.

Per quanto riguarda il secondo strumento di integrazione, questo rappresenta un tema cruciale nel campo delle malattie rare. Queste patologie sono caratterizzate, per definizione, dalla scarsità di informazioni, sia rispetto alla malattia stessa, sia rispetto alla disponibilità di servizi, quali centri specializzati di diagnosi e cura. Un altro ambito particolarmente carente di informazioni è quello dei

diritti. Nel lavoro di tesi vengono presentati due tipi di intervento volti a colmare il vuoto di notizie ed informazioni che frequentemente i pazienti sperimentano: il sito web e il centro informazioni del Registro Malattie Rare del Veneto. Viene inoltre allegato un articolo sul rapporto tra malattie rare e reti di cure primarie pubblicato su una rivista rivolta a medici di medicina generale.

Infine, le malattie rare sono paradigmatiche per quanto riguarda i rapporti tra ricerca di base, ricerca clinica e ricerca traslazionale, cioè la trasformazione di scoperte fondamentali in applicazioni cliniche. Viene analizzato il ruolo della ricerca traslazionale, intesa sia come interfaccia tra ricerca di base e ricerca clinica, sia come processo di trasferimento dei risultati ottenuti in un ambito di ricerca nella prassi quotidiana e nel livello decisionale, vale a dire quello della programmazione sanitaria. Le malattie rare rappresentano un esempio di come tutti e due questi aspetti della ricerca traslazionale andrebbero parallelamente implementati.

ABSTRACT

Rare disorders are a numerous group of pathologies, characterized by extreme heterogeneity and at the same time sharing some common characteristics, involving nearly all the ages and all the etiologies. Furthermore, rare disorders often represent chronic conditions; as regards natural history, they are characterized by adverse outcomes, in terms of disability and quality of life and in many cases lead to a long terminal illness phase. Rare disorders don't represent a defined nosological group; an exact list of these disorders shared by the majority doesn't exist, as it strictly depends on the context we refer to (geographical, legislative, epidemiological, etc.). Many countries have adopted definitions based on prevalence criteria, but the cut-off limits used to define as rare a disorder affecting the population are different.

For all these reasons rare disorders represent a very complex topic from the health planning point of view of. Three main priority areas can be identified:

- the planning of services/interventions and the related process of resources' allocation;
- the creation of monitoring systems, allowing the collection of useful information;
- the relationship existing between the clinical activities and research activities.

As an example of planning strategies implemented in the first area, the process of selection of Reference Centers for rare disorders in the Veneto Region and in a Wide-Area context is presented.

For what concerns the second area, due to rare disorders' extreme variability and cross-sectional age distribution, it is extremely difficult to calculate or just estimate their whole impact on the population's health. Therefore, very little can be said about the effects that new knowledge advances and research progress in this field can have at a wide population level. To tackle these questions, it is necessary to have an area wide enough to be completely monitored for all rare disorders, which is very difficult to be pursued. The Registries focused on a specific disease, or on a group of diseases, despite their importance in improving the knowledge on specific disorders, are of limited usefulness from a health care planning point of view.

To properly determine the impact of the complex phenomenon "rare disorders" at a population level, area-based surveillance systems are needed, monitoring not the single conditions but the whole group of rare disorders.

In enforcing the rare disorders' national law, issued in 2001, specific health policies and integrated planning strategies were developed by the Veneto Region. Since 2002 a unique computerized monitoring system allowing diagnosis recording, exemption leading to benefits' entitlement and cases' enrollment in the Register was implemented.

This system connects all the identified centers of excellence, all the health districts and the local pharmaceutical services. The patient enters the surveillance system after a specific diagnosis of rare disease has been made, which is followed by the exemption issued by the local health districts. More than 12,000 patients are now enrolled in the Register. The information collected by the Register is useful for epidemiological studies, but can be also the starting point for the implementation of services for the patients. The example of the supply of diet products free of charge for metabolic patients is presented.

Patients with rare disorders are burdened by extremely complex health care histories. The lack of case notification systems and the common non univocal correspondence between rare disease entity and disease code reported in the International Classification of Diseases (ICD), commonly used in current data flows, allow only estimate of affected patients. At the same time the patient's clinical history collected by the Register can be enriched with the information coming from other current data flows. Another part of the thesis focuses on the identification of rare disorders' patients and their history of hospitalisations using Hospital Discharge Records.

From a health planning point of view the interactions between the three areas of interventions above mentioned need to be further studied in order to identify which tools can be used to achieve a better integration.

These tools essentially belong to two dimensions: culture, which results from the combination of knowledge and attitudes, and information.

For the first topic, the experience of the definition of therapeutic protocols for patients affected by neurological rare diseases is described. This agreement process implies the shift from the activity of collecting information to the elaboration of consensus guidelines, improving clinical practice standardization and progressively increasing the quality of the interventions.

As regards information, this represents a very crucial issue speaking of rare disorders, since they are characterized by paucity of available sources. The patients seek information both on topics related to the disease itself as well as information on which are the laboratories performing diagnoses or the centres with the best clinical expertise. Furthermore, lack of information characterizes also the knowledge of legislative aspects, especially the ones potentially leading to benefits entitlement.

Two concrete applications, aiming at improving the spreading of information, reducing the existing gap in this field are presented: the web-site and the help-line of the Veneto Region Register for Rare Disorders.

Finally, the application of translational research in the field of rare disorders is discussed. Translational research refers to translating research into practice. It aims at ensuring that new treatments, devices, and research knowledge reach the patients for whom they are developed. In the

context of health planning, a translational approach can be applied when population-based interventions and practice-based research bring the results of the first kind of research to the public. In the field of rare disorders both the translational approaches have to be implemented. Rare disorders' patients could benefit not only from translation of biotechnological and novel therapies, but also from interventions aimed at improving access, reorganizing and properly coordinating systems of care.

PREMESSA

La realizzazione di una rete di assistenza alle persone con malattia rara rappresenta un tema di programmazione sanitaria di grande attualità, caratterizzato da elementi di criticità ancora in parte non risolti. La necessità è quella di rispondere a diverse esigenze contemporanee:

- la specializzazione clinica, per diagnosi rare e complesse e trattamenti innovativi e sperimentali, richiedenti centri di alta specialità ed eccellenza, ed ampi bacini d'utenza;
- la multidimensionalità della presa in carico, per patologie croniche, severe e disabilitanti, richiedenti risposte assistenziali da parte delle reti orizzontali attive nei luoghi di vita della persona;
- la definizione di percorsi assistenziali, diversi per patologie/bisogni assistenziali, che colleghino i due sistemi sopraindicati e che mettano in continuità, secondo una organizzazione definita, le azioni di molti settori istituzionali;
- la realizzazione di sistemi di monitoraggio, che trasferiscano parte dei dati derivanti dall'attività sul paziente, in informazione per il governo e il controllo del sistema assistenziale complessivo.
- la promozione di attività di ricerca.

Tutti i punti sopra elencati sono da tempo oggetto di ricerca e sperimentazione in contesti reali, sia nel contesto internazionale, in particolare europeo, sia nel contesto nazionale e regionale. Nella presenti tesi verrà illustrata l'esperienza della Regione Veneto, con particolare riguardo alle strategie di programmazione sanitaria intraprese per realizzare la rete di assistenza, costituita dai Centri di riferimento regionali ed ora interregionali, ed il sistema di monitoraggio facente capo al Registro Malattie Rare, il cui elemento fondante è l'informazione centrata sul paziente, collegata all'erogazione di servizi e alla semplificazione dei percorsi assistenziali. In particolare, verranno presentati, oltre ai dati del Registro, gli esempi relativi all'erogazione di prodotti dietetici ai pazienti con malattie metaboliche congenite ed i risultati del lavoro svolto, in collaborazione con i Centri di riferimento ed il Servizio Farmaceutico Regionale, per la definizione di protocolli terapeutici per i pazienti con malattie rare ad interessamento neurologico.

Un ulteriore elemento di criticità è rappresentato dalla possibilità di disporre di informazioni facilmente accessibili sia sulle malattie stesse che sull'organizzazione delle reti di assistenza. Il nodo dell'informazione è cruciale, soprattutto quando si parla di malattie rare. I pazienti che ricevono una diagnosi di questo tipo si scontrano spesso con la scarsità di informazioni disponibili. D'altra parte Internet si afferma come uno degli strumenti più utilizzati anche dai medici per

ricercare informazioni sulle malattie rare, sia nella fase di sospetto diagnostico, sia laddove ci si trovi di fronte ad un paziente già in possesso di una diagnosi di malattia rara. Verrà illustrata l'attività di informazione svolta in tal senso dal Registro, che dal 2002 ha implementato un sito *web* contenente informazioni sulle malattie rare e che ha contemporaneamente attivato un centro informazioni dedicato, articolato in una *help-line* e in un servizio di posta elettronica collegato al sito del Registro. Viene anche allegato un articolo sulle malattie rare pubblicato su una rivista divulgativa rivolta ai medici di medicina generale "Occhio clinico".

Gli allegati rappresentano lavori dati alle stampe o presentati in contesti internazionali e fanno riferimento sia al tema delle malattie rare sia ad altri argomenti oggetto di studio ed approfondimento durante il periodo di lavoro presso l'Unità di Epidemiologia e Medicina di Comunità del Dipartimento di Pediatria dell'Università di Padova.

INTRODUZIONE

Le malattie rare sono condizioni estremamente eterogenee tra loro, diverse per eziologia, meccanismi patogenetici e manifestazioni cliniche, accomunate dal fatto di avere una bassa prevalenza in popolazione. Tale minor frequenza si accompagna spesso ad una minor conoscenza. Come conseguenza, per queste malattie si osserva, rispetto ad altre patologie, uno sviluppo più limitato della ricerca riguardante le cause e quindi le possibilità terapeutiche, che, per molte di queste malattie, seppur con alcune eccezioni, rimangono ad oggi limitate.

Risale al 1964 il primo articolo pubblicato su rivista in cui si parla di malattie rare¹. B. Childs, commentando un lavoro apparso su *Pediatrics* sulle nuove prospettive terapeutiche basate su modificazioni della dieta in soggetti affetti da una malattia metabolica rara, la malattia delle urine a sciroppo d'acero², solleva la questione di quanto spazio dare in una rivista scientifica ad articoli indaganti aspetti molto specifici di condizioni rare, piuttosto che a revisioni che trattino di problemi clinici più comuni. La principale motivazione a supporto dell'importanza di riservare interesse per queste condizioni veniva individuata nella necessità di studiare l'impatto per la comunità derivante dalle nuove acquisizioni riguardanti il trattamento di molte malattie genetiche. L'Autore ipotizzava uno scenario in cui i progressi terapeutici, determinando la sopravvivenza di individui malati perché portatori in omozigosi di alcuni geni, potessero rappresentare essi stessi fonte di modificazioni sfavorevoli per il potenziale genetico della popolazione. Questo dibattito, che oggi può sembrarci così estraneo per tipo di approccio al problema, introduce in realtà il tema del rapporto tra prospettiva del singolo e prospettiva della comunità, così cruciale ancor oggi quando si parla di malattie rare.

Bisogna attendere il 1978 perché si torni a parlare nella letteratura scientifica di malattie rare. Nel suo articolo, apparso sempre sulla rivista *Pediatrics*, Holtzman, focalizza l'attenzione sul problema della difficoltà di diagnosi che caratterizza queste condizioni³. Prendendo ad esempio le malattie metaboliche congenite, lo studio condotto evidenziò come i medici facenti parte del campione esaminato avessero dimostrato delle notevoli difficoltà nel riconoscimento tempestivo e nella gestione di condizioni potenzialmente pericolose per la vita, come alcune urgenze metaboliche. L'Autore sottolinea come molte malattie rare, *in primis* quelle metaboliche, possano presentarsi con sintomi e segni molto comuni, evidenziando l'importanza di procedere nel ragionamento clinico e nell'insegnamento, secondo un approccio sistematico, che contempli tutte le possibilità diagnostiche, anche le meno frequenti. In un periodo in cui erano emerse nuove possibilità terapeutiche per queste malattie, è interessante notare come l'attenzione venga ricondotta ai nodi fondamentali della diagnosi e della formazione dei medici, presupposti in assenza dei quali anche i

più promettenti progressi terapeutici sarebbero destinati, oggi come allora, a non avere l'impatto sperato. Il titolo dell'articolo di Holtzman "*Rare diseases, common problems*" introduce un altro elemento importante, cioè il fatto che l'approccio che ha condotto a considerare le malattie rare come un gruppo specifico di condizioni all'interno del vasto panorama delle patologie conosciute, risiede non solo nella loro comune bassa prevalenza in popolazione, ma anche nel fatto che esse presentano problematiche clinico-assistenziali sovrapponibili.

1.1. Malattie rare e sanità pubblica

Fino a poco tempo fa gli aspetti relativi alle malattie rare risultavano essere poco conosciuti o comunque trascurati da larga parte della comunità scientifica e dai decisori. A sottolineare la scarsità di interesse e conoscenza di queste condizioni e la mancanza di terapie disponibili, tali malattie sono state denominate e vengono tuttora comunemente chiamate "orfane". Le ragioni per cui le malattie rare sono state per lungo tempo oggetto di scarso interesse sono oggi più chiare. Tra queste la prima può essere individuata nella difficoltà a quantificare l'impatto di tali malattie, singolarmente considerate, a livello di salute della comunità. Tale motivazione è alla base dell'opinione che esse siano argomento "di nicchia", o comunque che abbiano carattere marginale nel panorama delle patologie con le quali il medico si confronta, di interesse solo per alcuni specialisti o ricercatori. Negli ultimi anni si è assistito al progressivo affermarsi della necessità di considerare le malattie rare nel loro complesso, prescindendo dalle singole peculiarità, unico approccio utile per stimare il loro danno impatto complessivo sulla salute della popolazione. Nel tempo si è osservato uno spostamento negli obiettivi da perseguire, dall'emanazione di leggi specificatamente orientate a sostenere lo sviluppo di farmaci per queste condizioni, alla pianificazione di interventi a carattere assistenziale mirati, fino all'implementazione di vere e proprie politiche sanitarie a riguardo. Si è progressivamente affermata la volontà di affrontare le malattie rare secondo un approccio di sanità pubblica. Accostare le parole malattie rare e sanità pubblica potrebbe sembrare quasi una contraddizione in termini, almeno per il fatto che la sanità pubblica si focalizza soprattutto su temi di interesse comune, o comunque riguardanti potenzialmente molti individui, quindi ad elevata frequenza. In realtà, sempre più attenzioni e risorse sono destinate non solo a problemi di salute che interessano un numero elevato di persone, ad esempio il diabete o le patologie tumorali, ma anche a condizioni meno diffuse, caratterizzate comunque da conseguenze importanti sulla salute degli individui e della comunità, come le malattie rare. Tale orientamento è stato assunto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che in un documento elaborato su questi temi ha sottolineato come, nonostante negli ultimi due decenni sia aumentata la consapevolezza dell'opinione pubblica nei confronti delle malattie rare, rimangono

ancora molti vuoti di conoscenza da colmare, riguardanti in particolare le prospettive terapeutiche per queste condizioni. Il documento contiene un richiamo per i decisori, che si traduce nell'invito a considerare le malattie rare come un tema cruciale nello sviluppo di politiche di salute pubblica⁴.

Le malattie rare, da argomento di sanità pubblica per lungo tempo ignorato, sono quindi progressivamente diventate oggetto di maggiore interesse e tutela⁵. Alla base di questa attenzione, di affermazione relativamente recente, almeno in Europa, vi è l'osservazione che la maggior parte di queste condizioni sono caratterizzate da un decorso cronico, frequentemente legato all'insorgenza di disabilità⁶. Questi aspetti si ripercuotono non solo sul singolo individuo malato, ma anche sulla comunità di appartenenza, *in primis* la famiglia, determinando elevati costi umani e sociali. Tali malattie comportano allo stesso tempo importanti costi sanitari diretti. In aggiunta, la complessità e gli aspetti peculiari di queste condizioni evidenziano come l'organizzazione dei sistemi sanitari e sociali non sempre sia in grado di fornire risposte soddisfacenti, o quantomeno tempestive, ai bisogni dei malati e dei loro familiari. Per tutte queste ragioni i pazienti e le Associazioni che li rappresentano da anni cercano di diffondere la consapevolezza che le malattie rare costituiscono una priorità importante in termini di salute pubblica, producendo documenti a riguardo e realizzando studi volti a quantificare l'impatto di tali condizioni sulla salute del singolo, della famiglia e dell'intera comunità⁷. Questo impatto è la risultante di due elementi: il numero di individui coinvolti ed il danno che essi subiscono e determinano nella salute della popolazione, per il fatto di essere affetti da una particolare condizione. Per quanto riguarda le malattie rare, il numero dei soggetti coinvolti è difficilmente calcolabile. Per stabilire quanti soggetti soffrano di una malattia rara in una popolazione occorre disporre di una lista definita di patologie. Un primo problema è rappresentato dal fatto che, a differenza di altri gruppi di condizioni, le malattie rare non rappresentano un insieme chiaramente definito dal punto di vista nosologico.

1.2. La definizione di malattia rara

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) il numero delle malattie rare ammonterebbe a circa 5.000. Negli Stati Uniti le malattie che si possono considerare rare sono 1.109 secondo NORD (*National Organization for Rare Disorders*)⁸, 2.117 secondo l'*Office for Rare Diseases* (ORD)⁹. Il database europeo *Orphanet*¹⁰ propone una lista di circa 5.000 patologie. Essendo diversi i criteri adottati per definire tali liste, esse sono solo parzialmente sovrapponibili, comprendendo forme morbose dissimili per prevalenza, storia naturale, tipo di assistenza richiesta. La mancanza di un criterio unanimemente condiviso a livello mondiale che definisca quali siano le malattie rare pone dei problemi nel momento in cui si voglia disporre di dati precisi riguardo la loro frequenza. Difficoltà ulteriori sono rappresentate dal fatto che non esistono generalmente dei

sistemi specifici di notificazione dei casi e che spesso tali patologie non dispongono di codici specifici ed univoci all'interno dei sistemi di classificazione delle malattie, per esempio l'ICD (*International Classification of Diseases*)¹¹. Questa situazione rende molto difficile stabilire il numero di persone affette da specifiche patologie rare a partire dai flussi correnti che utilizzano le classificazioni ICD, quali, ad esempio, le schede di dimissione ospedaliera o le schede di morte. Anche se alcuni Paesi hanno prodotto delle liste, attualmente non esiste una classificazione sistematica di queste malattie, che possa definirsi condivisa ed esaustiva.

1.3. Il concetto di rarità

La rarità è un concetto relativo potendo essere legato a fattori quali tempo, spazio e a caratteristiche proprie dell'individuo. Alcune malattie, un tempo più frequenti, oggi sono di rarissima osservazione, si pensi ad esempio, tra le malattie infettive, alla lebbra. Altre condizioni sono rare se insorgono in un determinato arco di tempo della vita di un individuo. Esistono alcuni tumori che assumono le caratteristiche della rarità se compaiono in età pediatrica, mentre possono essere di riscontro comune se insorgono nella vita adulta, o viceversa. Esistono poi condizioni che sono destinate nel tempo a perdere le caratteristiche non solo della rarità, ma anche della patologia, si pensi alla pubertà precoce idiopatica. Alcune condizioni possono poi essere rare o frequenti a seconda del contesto geografico considerato. Un classico esempio è costituito dall'anemia a cellule falciformi, sicuramente non rara nei Paesi africani, di minor frequente osservazione alle nostre latitudini. Un tempo riscontrata in Italia di fatto unicamente in Sicilia, ora questa malattia, pur mantenendo la caratteristica della rarità nel nostro contesto, è divenuta più diffusa per la presenza in molte Regioni, soprattutto del Nord, di immigrati, adulti e minori, provenienti da zone endemiche. Altre malattie, seppur rare, in determinate zone presentano un'incidenza maggiore, per l'interazione tra patrimonio genetico degli individui ed ambiente: è il caso delle sindromi talassemiche. Esistono poi malattie molto rare che presentano una relativa maggiore prevalenza in particolari sottogruppi di popolazione, per esempio la malattia di Tay-Sachs o altre malattie da accumulo lisosomiale tra gli ebrei di origine ashkenazita o la malattia di Fukuyama, una forma di distrofia muscolare che si riscontra quasi unicamente nella popolazione giapponese.

1.4. I concetti di malattia rara, malattia orfana e malattia negletta

Da una analisi della letteratura si può osservare non solo la mancanza di una definizione operativa chiara e condivisa a livello internazionale di "malattia rara", ma anche come i termini "*rare*", "*orphan*", "*neglected*", nonostante abbiano significati diversi, siano spesso usati indifferentemente. Le malattie neglette sono malattie trasmissibili comuni, diffuse soprattutto nei Paesi in via di

sviluppo. Dal momento che non rappresentano una priorità in termini di salute pubblica nei Paesi industrializzati, queste condizioni non sono comunemente oggetto di interesse e di ricerca. Conseguentemente sono trascurate anche per quanto riguarda lo sviluppo di farmaci da parte dell'industria farmaceutica. A livello internazionale è stata riconosciuta la necessità di mettere in atto delle politiche che prevedano incentivi per stimolare la ricerca e lo sviluppo di trattamenti per queste condizioni. In conclusione le malattie neglette non sono necessariamente malattie rare, almeno nei Paesi industrializzati.

Il concetto di malattia orfana può essere legato sia al concetto di malattia rara che a quello di malattia negletta, indicando la scarsità di studi condotti a riguardo, la limitata disponibilità o assenza di trattamenti e soprattutto la mancanza di politiche sanitarie specifiche.

1.5. Quanto comuni sono le malattie rare?

Pur non disponendo di una definizione unica e di dati epidemiologici precisi per tutte le malattie rare, si può comunque affermare che queste condizioni, pur potendo essere singolarmente poco frequenti, non lo sono se considerate nel loro complesso. Per stabilire anche grossolanamente l'entità del fenomeno è necessario premettere alcune considerazioni. Come già osservato, una delle criticità principali è l'assunzione di un criterio che consenta di definire a quali malattie ci si riferisca esattamente quando si parla di "malattie rare".

Quanto numerosi sono i malati dipende dalla definizione di malattia rara alla quale si fa riferimento. Il criterio comunemente adottato è un criterio di prevalenza, basato sull'informazione di quanti sono gli affetti da una particolare condizione sul totale della popolazione. È da precisare che in Paesi diversi vengono adottati limiti differenti, situazione questa che determina differenze significative nell'elenco di malattie definite rare, a seconda del contesto geografico considerato. Molte di queste definizioni sono state adottate in seguito all'implementazione di politiche specifiche favorevoli la ricerca e lo sviluppo di farmaci per queste malattie.

Come conseguenza, le definizioni derivano quasi sempre dal criterio di prevalenza che necessariamente deve essere rispettato perché per un prodotto possa essere richiesta la designazione di farmaco orfano. Negli Stati Uniti si utilizza la definizione emanata dal Congresso, contenuta nell'*Orphan Drug Act* del 1983¹². Una malattia viene considerata rara se i soggetti colpiti sono meno di 200.000 nella popolazione americana; in altri termini questo corrisponde ad una prevalenza inferiore a 7.5 casi su 10.000 abitanti, in una popolazione di 268 milioni. In Australia il criterio utilizzato è più restrittivo; i soggetti colpiti non devono essere più di 2.000, soglia corrispondente ad una prevalenza inferiore a 1.1 su 10.000, in una popolazione di 19 milioni di abitanti¹³. In Giappone sono state sviluppate politiche per i farmaci orfani a partire dal 1985¹⁴. Perché un prodotto possa

ottenere la designazione di farmaco orfano, la malattia per la quale è stato sviluppato deve essere non solo rara, ma il suo trattamento deve costituire una priorità per il sistema sanitario. Nella legislazione del 1985 una malattia era considerata rara se i soggetti colpiti erano meno di 10.000 nella popolazione giapponese. Successivamente, nel 1993, è stato lanciato un nuovo programma di incentivi per lo sviluppo di farmaci orfani che ha innalzato la soglia a meno di 50.000 soggetti colpiti. Considerando che il Giappone conta circa 120 milioni di abitanti questo corrisponde ad un valore di prevalenza inferiore a circa 4 casi su 10.000 abitanti.

La legislazione europea in materia di farmaci orfani è stata emanata nel 2000, quindi si può considerare relativamente recente rispetto ad a quella di altri Paesi¹⁵. La designazione di orfano può essere richiesta per un farmaco o per un prodotto biologico, sviluppato per trattare una patologia per la quale vi siano meno di 5 soggetti colpiti su 10.000 residenti nell'Unione Europea¹⁶.

Da un confronto tra i limiti adottati in diversi Paesi si può notare come solo per la legislazione europea il criterio di prevalenza stabilito rimanga costante nel tempo: meno di 5 casi su 10.000 residenti, corrispondente a meno del 0.05% della popolazione. Tale soglia non subisce modificazioni, anche nel caso di aumento della popolazione, per esempio per l'ingresso di nuovi Paesi membri. Gli altri Paesi utilizzano invece un numero di casi standard, basato su stime di popolazione relative al momento di entrata in vigore delle specifiche legislazioni. Riassumendo, i limiti di prevalenza utilizzati sono circa 0.01% in Australia, 0.04% in Giappone, 0.07% negli Stati Uniti e 0.05% in Europa. Si può osservare come, nonostante alcuni Paesi abbiano definito dei limiti di prevalenza, questi non implicano necessariamente l'esistenza di una lista puntuale di malattie considerate rare.

In conclusione ad oggi, per quanto riguarda l'epidemiologia delle malattie rare pochi sono i dati disponibili: si pensa che esse costituiscano circa il 10% di tutte le malattie e che il loro numero sia compreso tra 5.000 e 7.000¹⁷. Tale valore è difficile da stabilire non solo per la mancanza di una definizione condivisa, ma anche perché comunque esso è in continua evoluzione per la descrizione di nuove sindromi mai precedentemente riportate, per la caratterizzazione di nuove sottoforme o per la revisione di classificazioni esistenti. Tutti questi elementi concorrono a determinare l'estrema difficoltà nello stabilire con esattezza a quali malattie ci si riferisca e di conseguenza quale sia il numero dei soggetti coinvolti. Eurordis, l'organizzazione europea nata nel 1997 che riunisce più di 260 associazioni dedicate alle malattie rare che operano in almeno 30 Paesi, ha stimato che queste condizioni colpiscano dal 6 all'8% della popolazione europea¹⁸. Attualmente tali stime tendono ad essere relativamente più contenute: circa il 6% dei cittadini europei potrebbe essere affetto nel corso della vita da una malattia rara, percentuale corrispondente a circa 15 milioni di persone nell'Unione Europea con 27 Stati Membri¹⁹.

1. 6. Il danno subito

Oltre al numero non trascurabile di individui malati, anche se rappresenta una stima, bisogna considerare l'impatto che queste patologie determinano non solo a livello di salute del singolo, ma anche della famiglia e della comunità alla quale appartengono. Tale danno è la risultante di molti elementi diversi.

Spesso le malattie rare sono condizioni caratterizzate da una elevata letalità. Frequentemente si associano ad una mortalità precoce, si pensi ad alcune malformazioni congenite complesse o ad alcuni errori congeniti del metabolismo. In questi casi, determinando la morte di individui molto giovani, risulta comunque maggiore, rispetto ad altre condizioni altrettanto gravi, la perdita di potenziale di anni di vita per l'intera comunità. Anche quando non precocemente letali, queste malattie possono comportare spesso una lunga sopravvivenza di individui con disabilità gravi o gravissime. Si pensa che tale sopravvivenza nel tempo sia destinata ad aumentare progressivamente come risultato di alcuni miglioramenti raggiunti in ambito terapeutico, ma anche nel campo, per esempio, delle cure palliative. Un ulteriore elemento da considerare è rappresentato dalla complessità di gestione di molti di questi malati, fattore che può determinare continui accessi a diversi servizi della rete sanitaria e sociale. In mancanza spesso di percorsi definiti ed agevoli per i pazienti, l'impatto, da una parte sulla persona che usufruisce degli interventi, dall'altra sull'intero sistema assistenziale, risulta in entrambi i casi estremamente rilevante.

Uno studio spagnolo recentemente condotto ha cercato di stimare, avvalendosi del metodo utilizzato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, il "*burden di patologia*", cioè l'impatto in termini di mortalità e disabilità, dovuto ad una malattia rara, la sclerosi sistemica, la cui prevalenza a seconda degli studi varia tra 0.5 e 2 su 10.000²⁰. Nonostante la relativa rarità, questa malattia ha prodotto in Spagna nell'anno 2001 un totale di 1.732 DALY (*disability-adjusted-life-years*). I DALY si ottengono dalla somma di due componenti: gli anni di vita perduti e gli anni vissuti con disabilità. Nel caso della sclerosi sistemica queste due componenti sono risultate essere rispettivamente 562 (32%) e 1.170 (68%). Come si può osservare, questa seconda frazione risulta la principale nel determinare la perdita di potenziale di salute, principalmente per la gravità con cui questa malattia rara multisistemica si manifesta in individui giovani.

In generale, il danno per la vita dei singoli e delle loro famiglie che la presenza di una malattia rara produce non è paragonabile a quello derivante da altre malattie più frequenti. Varie indagini condotte da Eurordis evidenziano questa realtà. Le famiglie con malati rari si sentono frequentemente sole nei loro percorsi di malattia, non sufficientemente supportate e prese in carico^{21,22}. I risultati preliminari dell'ultimo studio condotto, denominata EurordisCare3²³, sono stati presentati alla Conferenza Europea sulle Malattie Rare svoltasi a Lisbona nel novembre 2007. È

stato utilizzato un questionario predisposto *ad hoc*, tradotto in 17 lingue ed inviato ad oltre 120 associazioni di malati di 21 paesi. I questionari sono stati somministrati a persone affette dalle seguenti malattie rare: emiplegia alternante, atassia, aniridia, delezione 11q, fibrosi cistica, sindrome di Ehlers-Danlos, epidermolisi bollosa, sindrome X-fragile, corea di Huntington, sindrome di Marfan, miastenia, osteogenesi imperfetta, sindrome di Prader-Willi, ipertensione arteriosa polmonare primitiva, sclerosi tuberosa, sindrome di Williams. Sono stati compilati e restituiti circa 2.800 questionari, circa il 30% di quelli inviati, la maggior dei quali provenienti dalla Francia. Le risposte hanno evidenziato le seguenti richieste da parte dei partecipanti allo studio riguardanti, in particolare, l'attività dei Centri di riferimento: necessità di approccio multidisciplinare, maggiore competenza, migliore collaborazione tra i vari professionisti coinvolti nella presa in carico, equilibrio tra specializzazione dei Centri e vicinanza al luogo di vita della persona. Il 20% degli intervistati ha affermato di aver dovuto subire il rifiuto ad essere seguiti da parte di professionisti sanitari, nell'80% dei casi per la complessità della loro patologia. Il 18% dei malati rari, con differenze significative tra malattia e malattia, ha dichiarato di aver avuto difficoltà nell'accesso alle cure, soprattutto per ottenere una prima visita. I malati hanno anche espresso la loro difficoltà a rapportarsi con i servizi sociali. Questo dato è significativo dal momento che la presenza di un componente con malattia rara determina dei cambiamenti importanti nell'organizzazione dell'intero nucleo familiare; per esempio, dallo studio è emerso come nel 60% dei casi almeno uno dei componenti del nucleo familiare abbia dovuto modificare i propri impegni lavorativi o smettere di lavorare, scelte che si ripercuotono necessariamente anche sulla disponibilità di risorse economiche.

Nel 2001 alcuni ricercatori francesi hanno condotto uno studio mirato a descrivere le difficoltà sperimentate dai malati rari, particolarmente nella fase del percorso diagnostico²⁴. È stato predisposto un questionario contenente 50 domande, cui hanno risposto 532 su 1115 soggetti ai quali era stato inviato, affetti da cinque diversi tipi di malattia rara: sindrome di Lowe, sindrome Gilles de la Tourette, osteogenesi imperfetta, malattia di Von Hippel Lindau, malattie congenite del metabolismo. Tali malattie sono state scelte per la loro diversità in termini di prevalenza, incidenza, età all'esordio, esami necessari per giungere alla diagnosi, manifestazioni cliniche.

In media, il tempo intercorso tra l'insorgenza dei primi sintomi e la diagnosi è stato di 2 anni e 7 mesi, con variabilità legate alla malattia e ai singoli individui, potendo arrivare anche ad un massimo di 40 anni. Circa il 30% degli intervistati ha effettuato la prima visita con un medico di medicina generale, la restante parte con medici specialisti. Nel 54% dei casi la persona è stata ospedalizzata; tuttavia, la diagnosi è stata effettuata nel corso del primo ricovero solo nel 5,2% dei casi. Dopo il primo ricovero, il restante 94,8% dei pazienti ha intrapreso il percorso per arrivare ad

una diagnosi. Nel campione studiato tale iter è durato in media 2 anni e 7 mesi, potendo comunque nel 13% dei casi protrarsi anche per più di 5 anni. Sono stati quindi esaminati il numero e la durata degli accessi sanitari. Nel 40% dei casi gli accessi sono stati da 2 a 5, nel 15% da 6 a 9. Dallo studio è emerso come, se il percorso diagnostico inizia in ospedale, questo tende ad essere meno lungo e caratterizzato da un numero inferiore di visite. I pazienti con osteogenesi imperfetta sono risultati quelli con il percorso diagnostico più rapido e lineare, nel 64% dei casi di durata inferiore ad un anno. All'opposto i pazienti con sindrome di Gilles de la Tourette solo nel 18% arrivano alla diagnosi entro un anno dall'esordio dei primi sintomi. Queste differenze sono legate alle modalità di esordio e manifestazione della malattia: evocativo, con fratture multiple che richiedono spesso l'ospedalizzazione nel caso dell'osteogenesi imperfetta, più subdolo, con sintomi inizialmente sfumati nel secondo caso. A partire dai risultati di questo studio si può affermare come il primo contatto con i servizi sanitari influenzi le caratteristiche del percorso diagnostico, sia in termini di durata che di numero di accessi, tuttavia i percorsi sembrano mantenere caratteristiche strettamente individuali, legate ad iniziative personali ed opportunità particolari, più che ad una specifica organizzazione dei servizi.

Se si escludono alcuni lavori riguardanti il tema della disabilità in generale, in letteratura esistono pochi studi che descrivono e misurano le conseguenze sul singolo individuo e sulla famiglia determinate dall'essere affetti da una malattia rara. Recentemente è stato pubblicato uno studio condotto in Svezia, dove da anni è attivo un centro che si occupa di supportare famiglie di bambini con malattie rare²⁵. Lo studio è sia descrittivo, sia mirato a valutare gli effetti di un programma di intervento svolto presso il Centro avente lo scopo di migliorare le capacità dei genitori nella gestione degli aspetti riguardanti la disabilità dei propri figli, riducendo lo stress legato alla presa in carico. Lo studio ha coinvolto 138 madri e 108 padri di 142 bambini con malattie rare diverse, le quali sono state suddivise per tipo di disabilità prodotta: psichica, fisica, dell'aspetto corporeo, avente carattere progressivo. Circa il 20% delle madri erano single e in circa un caso su quattro erano presenti nella famiglia altri figli con disabilità. Solo il 24% delle madri aveva un lavoro a tempo pieno, contro l'87% dei padri; una madre su tre aveva rinunciato a lavorare per assistere il figlio. Per valutare il benessere ed il grado di stress dei genitori sono state usate delle scale di valutazione validate quali *Parenting Stress Index (PSI)*, *Swedish Parenthood Stress Questionnaire (SPSQ)*, *Interview Scale of Social Interactions (ISSI)*. Si sono poi confrontati i punteggi relativi alle madri e ai padri partecipanti allo studio tra loro e con un gruppo di controllo, costituito dai partecipanti ad un altro studio, simili ai primi eccetto che per l'averne un figlio con disabilità. Prima del programma di intervento, le mamme di bambini con disabilità determinata da una malattia rara hanno dimostrato di sperimentare un livello di stress di gran lunga maggiore rispetto ai padri. Le

cause alla base della situazione di stress vissuta sono state identificate nella sensazione di incompetenza, nella costrizione rispetto al ruolo genitoriale, legata alle rinunce in ambito lavorativo, nell'isolamento sociale, nella presenza di problemi di rapporto col coniuge, in problemi di salute. Il livello di stress più elevato si è registrato nelle famiglie monoparentali e tra le madri di bambini con disabilità a carattere progressivo. È interessante notare come le conseguenze sui genitori possano essere diverse a seconda del tipo di disabilità sperimentata dai figli. Una situazione di disabilità progressiva è legata a maggiori livelli di isolamento sociale, problemi di salute e sensazione di incompetenza. I genitori di bambini con disabilità psichica presentano maggiori problemi relazionali. Lo studio ha evidenziato come il maggior carico fisico, emotivo e di gestione ricada sulle madri, determinando livelli elevati di stress. Questa situazione non si è molto modificata a seguito dell'intervento realizzato presso il Centro, nonostante questo consistesse in un programma articolato di supporto familiare. I padri, al contrario, hanno dimostrato di beneficiare di più di questo tipo di intervento, migliorando in particolare gli aspetti legati alla sensazione di non essere sufficientemente adeguati e competenti nella presa in carico. La competenza nel far fronte agli aspetti legati alla vita quotidiana sembra essere in queste famiglie uno degli aspetti cruciali determinante il livello di stress sperimentato. Il sentirsi insicuri nell'occuparsi del figlio è esperienza diffusa tra questi genitori, che spesso ricevono scarse indicazioni su come affrontare i problemi pratici, subendo un fattore aggiuntivo di stress, rispetto ad altri genitori di figli con malattie altrettanto gravi, ma più comuni. Tale studio testimonia come la diagnosi di malattia rara si ripercuota a catena sul sistema famiglia, provocando cambiamenti nelle relazioni, nelle abitudini, nelle attività, ma anche nella sfera economica, in ultima analisi nella formulazione di progetti ravvicinati e futuri. Non infrequentemente tale maggiore vulnerabilità dell'intero sistema famiglia può preludere alla comparsa di altri problemi, di natura sanitaria e non, in altri componenti, soprattutto in assenza di un adeguato supporto sociale.

In conclusione, letalità, disabilità, complessità assistenziale, costi sociali ed umani tendono tutti a determinare un danno rilevante, che, moltiplicato per il numero dei malati e di famiglie coinvolte, complessivamente consistente, produce un impatto impressionante sulla salute della comunità e giustifica l'attenzione che la sanità pubblica deve riservare alle malattie rare.

1.7. Le politiche per le malattie rare a livello internazionale

Stati Uniti

Negli Stati Uniti si è iniziato a parlare di malattie rare a partire dagli anni Settanta, quando venne fondata l'Organizzazione nazionale per le malattie rare (*National Organization for Rare Disorders*), con l'intento di fornire supporto ai pazienti ed esercitare pressioni a livello politico per l'emanazione di misure specifiche a sostegno dello sviluppo di farmaci per queste condizioni. Sulla scia di queste iniziative, il Congresso emanò nel 1983 l'*Orphan Drug Act*¹², legge antesignana di provvedimenti simili adottati successivamente in altri Paesi, che prevedeva incentivi specifici per lo sviluppo e la commercializzazione di prodotto medicinali orfani. Nel 1993 è stato istituito presso il *National Institute of Health* (NIH) l'*Office of Rare Diseases* (ORD). Nel 2002 è stata formalizzata per legge la sua istituzione²⁶. La legge ribadisce che una malattia è rara quando colpisce meno di 200.000 soggetti, stimando in 25 milioni le persone potenzialmente affette negli Stati Uniti. Gli obiettivi dell'*Office of Rare Diseases* sono quelli di stimolare e coordinare iniziative sulle malattie rare, supportando in particolare la ricerca su queste condizioni. A tale scopo vengono finanziati programmi per stabilire reti di collaborazione e progetti di formazione, rivolti anche a giovani ricercatori. L'ORD si occupa inoltre di organizzare conferenze e *workshop* per diffondere informazioni sulle malattie rare. Presso tale organismo ha sede un centro informazioni che ha lo scopo di rendere accessibili le conoscenze disponibili sulle malattie rare ai cittadini, ai ricercatori, ai professionisti sanitari, anche attraverso *Intranet*⁹.

Australia

Le politiche per le malattie rare sviluppate in Australia hanno riguardato principalmente il tema dei farmaci orfani. Fin dal 1997 l'Australia ha adottato un programma specifico, coordinato dalla *Therapeutic Goods Administration* (TGA), che rende disponibili molti trattamenti per le malattie rare attraverso un processo di valutazione delle richieste condotto in collaborazione con il programma statunitense. Alcuni trattamenti molto costosi, quali le terapie enzimatiche sostitutive per la malattia di Gaucher, la malattia di Fabry e la mucopolisaccaridosi tipo I, sono rimborsati nell'ambito di un programma specifico denominato "*lifesaving drugs*". Il Governo stanziava dei fondi per queste terapie, prevedendo degli specifici criteri di eleggibilità ai trattamenti, soggetti a determinate condizioni, secondo modalità concordate tra il Ministero della Salute e quello delle Finanze²⁷.

Il Governo australiano ha lanciato nel 2005 un programma strategico nazionale denominato "*National Chronic Disease Strategy*", identificando delle aree prioritarie di intervento, tuttavia le malattie rare non sono state specificatamente menzionate. Il dibattito nella comunità medica su

questo tema è comunque piuttosto vivace. Knight, nel suo articolo centrato sulla necessità di sviluppare un approccio globale per la presa in carico dei malati rari, ha identificato azioni strategiche da promuovere a livello nazionale, tra cui l'esigenza di disporre di dati epidemiologici riferiti al contesto australiano, la collaborazione tra organizzazioni di pazienti e centri di eccellenza, la creazione di un'organizzazione nazionale di coordinamento sul modello dell'*Office for Rare Disorders* statunitense²⁸.

Taiwan

La Fondazione per le malattie rare è stata fondata a Taiwan nel 1999 da un gruppo di pazienti e loro familiari ed ha esercitato pressioni affinché fossero condotte iniziative di sensibilizzazione ed interventi a livello governativo in favore dei malati. Nel 2000 il Governo ha approvato il "*Rare Disease and Orphan Drug Act*". È stata istituita una Commissione apposita che ha attribuito a 77 prodotti medicinali la qualifica di orfani; di questi, 56 sono attualmente rimborsati dal Servizio Sanitario nazionale.

1. 8. Le politiche per le malattie rare in Europa

Laddove la scarsità di conoscenze e il numero limitatissimo di persone affette rappresentano elementi peculiari, il contesto sovra-nazionale appare il più adeguato per intraprendere interventi e stabilire principi di programmazione sanitaria. In questo senso le malattie rare rappresentano un esempio paradigmatico di ambito di salute pubblica in cui le azioni, se supportate a livello di Unione Europea, possono assumere un valore aggiunto considerevole.

Sulla scia di questo orientamento, sono stati intrapresi ad oggi diversi interventi a livello europeo, ferma restando comunque l'autonomia decisionale in materia sanitaria dei singoli Stati Membri. Le basi legali che giustificano lo sviluppo di politiche europee di salute pubblica per le malattie rare sono costituite fondamentalmente dall'articolo 152 del Trattato istitutivo della Comunità Europea e dal principio di sussidiarietà contenuto nell'art. 5 del medesimo Trattato. Il primo afferma che *"nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche e le attività della Comunità è garantito un elevato livello di protezione della salute umana. L'azione della Comunità, che completa le politiche nazionali, si indirizza al miglioramento della sanità pubblica, alla prevenzione delle malattie e delle affezioni ed all'eliminazione delle fonti di pericolo per la salute umana. Tale azione comprende la lotta contro i grandi flagelli, favorendo la ricerca sulle loro cause, la loro propagazione e la loro prevenzione, nonché l'informazione e l'educazione in materia sanitaria."*²⁹

Il trattato istitutivo dell'Unione europea ha impresso un forte slancio alla politica di protezione della salute, introducendo l'articolo 152, ex articolo 129, dedicato alla sanità pubblica. Tuttavia, in questo settore, che rimane in gran parte di competenza nazionale, la Comunità Europea ha un ruolo

sussidiario rispetto all'azione degli Stati membri, ruolo che consiste essenzialmente nel sostenere i loro sforzi e nell'aiutarli nella formulazione e nell'attuazione di obiettivi e strategie coordinate. Il principio di sussidiarietà stabilisce infatti che “nei settori che non sono di sua esclusiva competenza, la Comunità interviene, secondo il principio della sussidiarietà, soltanto se e nella misura in cui gli obiettivi dell'azione prevista non possono essere sufficientemente realizzati dagli Stati membri e possono dunque, a motivo delle dimensioni o degli effetti dell'azione in questione, essere realizzati meglio a livello comunitario”.³⁰

Sulla base del fondamento giuridico costituito dall'articolo 152, per il periodo 1 gennaio 1999-31 dicembre 2003, è stato adottato un Programma d'azione comunitaria sulle malattie rare³¹. Lo scopo del programma era quello di contribuire, in sinergia con altre azioni comunitarie, ad assicurare un elevato livello di protezione della salute umana, per quel che riguarda specificatamente le malattie rare. Il contributo dell'Unione Europea in tal senso si è tradotto nella promozione di azioni che avevano come obiettivi primari l'ampliamento delle conoscenze sulle malattie rare ed il miglioramento dell'accessibilità alle informazioni effettivamente disponibili.

Attualmente le malattie rare costituiscono una priorità nell'ambito del Programma d'azione comunitaria di Sanità Pubblica (2003-2008)³². Come previsto dagli orientamenti programmatori della DG-SANCO (Direzione Generale Salute e Tutela dei Consumatori) per l'attuazione del Programma, le due aree prioritarie d'intervento sono rappresentate dallo scambio di informazioni attraverso reti di monitoraggio che preferibilmente si occupino del maggior numero possibile di malattie rare, e non solo quindi di alcune specifiche condizioni, e la condivisione di *best practices* favorendo la creazione di gruppi di lavoro a livello europeo e la collaborazione trans-nazionale. In particolare, a questo scopo è stato costituito un organo consultivo, la Task Force europea sulle malattie rare (*European Rare Diseases Task Force*), con il compito specifico di coordinare a livello europeo le azioni sulle malattie rare e di favorire l'individuazione e lo scambio di esperienze.

Le malattie rare continueranno ad essere una priorità anche nell'ambito del Programma d'azione comunitaria di Sanità Pubblica relativo al periodo 2008-2013. In particolare nella Decisione del Parlamento Europeo e del Consiglio, che istituisce questo secondo Programma d'azione comunitaria in materia di Sanità Pubblica, uno degli obiettivi consiste nel “*promuovere azioni in materia di prevenzione delle principali malattie di particolare importanza, considerato il carico globale di malattia nella Comunità, e in materia di malattie rare, ove l'azione comunitaria, affrontandone le cause determinanti, possa fornire un valore aggiunto notevole agli sforzi nazionali*”³³.

Le malattie rare sono individuate come un ambito prioritario d'azione anche nel documento redatto dalla Commissione denominato “Libro Bianco: un impegno comune per la salute: approccio strategico dell'UE per il periodo 2008-2013”.³⁴

1.9. Le politiche europee sui farmaci orfani

Un altro ambito fondamentale di strategie intraprese a livello di Unione Europea nei confronti delle malattie rare riguarda specificatamente lo sviluppo di politiche sui farmaci orfani. Il Regolamento della Commissione Europea n.141/2000 è stato adottato il 16 dicembre 1999 e pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Comunità Europea nel gennaio 2000¹⁵; la sua entrata in vigore risale all'aprile 2000, quando è stato adottato il Regolamento di implementazione n. 847/2000¹⁶. Questi atti rappresentano la legislazione comunitaria attualmente in vigore in materia di prodotti medicinali orfani. Essi individuano i criteri e le modalità per l'assegnazione della qualifica di “orfani” a prodotti medicinali, stabilendo una serie di incentivi al fine di favorire la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione di farmaci per le malattie rare, che altrimenti le industrie farmaceutiche non sarebbero interessate a sviluppare, in condizioni normali di mercato. Tali incentivi riguardano, ad esempio, l'esclusività di mercato per dieci anni e l'assistenza fornita agli *sponsor* nell'elaborazione dei protocolli e nell'iter da compiere per arrivare alla designazione e all'immissione in commercio. Nel 2003 è stato istituito l'obbligo di utilizzare una procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio per tutti i farmaci orfani, che coinvolge l'EMA, l'Agenzia Europea del Farmaco. In base a tale procedura l'autorizzazione all'immissione in commercio per i prodotti medicinali orfani è unica e valida in tutta l'Unione Europea. Nel 2000 è stato istituito nell'ambito dell'EMA un Comitato per i prodotti medicinali orfani (COMP) con il compito di esaminare le richieste di assegnazione della qualifica di “medicinale orfano” presentate da singole persone o aziende che abbiano sviluppato prodotti per la diagnosi, la prevenzione o la terapia delle malattie rare. La legislazione europea in materia di prodotti medicinali orfani (OMP) differisce per alcuni aspetti da quella americana, emanata nel 1983. La differenza principale riguarda il valore di prevalenza che una determinata condizione deve avere perché un prodotto medicinale sviluppato possa ricevere la qualifica di orfano. Mentre il limite americano è di meno di 200.000 cittadini malati, quello europeo è di meno di 5 persone affette su 10.000 abitanti. La legislazione europea prevede inoltre che un prodotto medicinale possa ricevere la qualifica di orfano, anche se tale limite non fosse rispettato, qualora sia per la diagnosi, prevenzione o terapia di condizioni gravi, potenzialmente letali, o di malattie cronico-invalidanti, e non possa essere sviluppato se non attraverso degli incentivi. È definito anche il concetto di superiorità clinica, cioè possono ricevere la qualifica di orfani anche prodotti medicinali per condizioni gravi, potenzialmente letali o malattie

cronico-invalidanti per le quali non esistano trattamenti efficaci o per le quali i nuovi prodotti possano costituire una terapia clinicamente più efficace rispetto a quelle esistenti¹⁶.

L'esclusività di mercato negli Stati Uniti è limitata a sette anni, contro i dieci dalla legislazione europea, mentre sono simili le facilitazioni previste nella fase di richiesta della designazione o dell'autorizzazione all'immissione in commercio alle Agenzie competenti, *Food and Drug Administration* (FDA) per gli Stati Uniti ed EMEA per l'Europa. La legislazione americana prevede inoltre dei finanziamenti specifici per la ricerca e delle esenzioni dagli oneri fiscali per le industrie farmaceutiche³⁵. È previsto inoltre che i singoli Stati membri possano adottare misure aggiuntive, simili o complementari, a livello nazionale.

Nel 2006 la Direzione Generale Imprese e Industrie ha redatto un documento sullo stato della politica europea in materia di prodotti medicinali orfani nel quale si sottolinea il successo delle iniziative promosse e vengono forniti alcuni dati³⁶. Nel periodo compreso tra l'aprile 2000 e l'agosto 2007, l'EMEA ha esaminato più di 740 richieste di designazione. Fino alla data di luglio 2007, più di 40 prodotti avevano ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio. In aggiunta, altri 500 prodotti, pur avendo ricevuto la qualifica di orfano, non erano ancora stati autorizzati, in attesa dei risultati di studi clinici in quel momento ancora in corso. Una lista dei prodotti medicinali orfani è consultabile on-line nel sito dell'Unione Europea³⁷.

La relazione contiene inoltre una panoramica delle iniziative condotte a livello di singoli Stati Membri. La situazione differisce notevolmente da Paese a Paese. I prodotti medicinali orfani, come gli altri prodotti farmaceutici sono soggetti a legislazioni nazionali diverse per quanto riguarda prezzi, rimborsabilità e modalità di distribuzione. Sebbene le direttive europee in materia siano chiare e stabiliscano termini precisi per la definizione dei prezzi e della rimborsabilità, non tutti i prodotti medicinali orfani autorizzati all'immissione in commercio sono disponibili a livello di molti Stati membri. Eurordis ha recentemente condotto uno studio sulla disponibilità dei farmaci orfani in Europa³⁸. L'indagine ha riguardato la situazione dell'accessibilità a 22 farmaci orfani, che avevano ricevuto l'autorizzazione prima del 1 gennaio 2006, in 25 Paesi dell'Unione Europea, più Norvegia, Islanda e Svizzera. I soggetti intervistati sono stati: le aziende farmaceutiche detentrici dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le autorità nazionali competenti, i membri del Comitato sui Prodotti Medicinali Orfani dell'EMEA, i membri del MEDEV, un comitato non ufficiale di esperti che riunisce le organizzazioni di assistenza sanitaria e gli enti preposti alla valutazione ed al rimborso dei farmaci nei vari Stati Membri, e le associazioni di malati. L'indagine ha permesso di raccogliere informazioni sulle date di registrazione nazionale, prima disponibilità ai malati e vendita, sui motivi dell'eventuale mancata accessibilità ai trattamenti, sui costi, sulle modalità di rimborso e sulla popolazione di malati trattati. I Paesi con il maggior numero di farmaci

orfani disponibili, 20 o 21, sono risultati essere Finlandia, Germania, Francia e Svezia. Nella maggior parte degli altri Paesi il numero di farmaci disponibili varia da 15 a 19; questi sono Austria, Repubblica Ceca, Danimarca, Italia, Olanda, Norvegia, Spagna, Gran Bretagna, Svizzera. I rimanenti Paesi, Lituania, Lettonia ed Islanda, hanno solo 4 farmaci orfani disponibili, sui 22 autorizzati. Lo studio ha evidenziato come spesso non sia rispettato il limite di 180 giorni stabilito per legge, entro il quale andrebbero immessi sul mercato i medicinali autorizzati. Mentre le procedure di designazione ed autorizzazione all'immissione in commercio sono centralizzate, esistono differenze significative nelle modalità utilizzate per stabilire costi e rimborsabilità a livello di singoli Stati Membri.

1.10. Le azioni intraprese a livello europeo

A livello europeo vi sono molte differenze riguardanti le azioni intraprese a livello di singoli Paesi. Alcuni hanno destinato risorse prevalentemente per lo sviluppo di programmi di ricerca, ad esempio Germania e Spagna, mentre altri hanno condotto azioni riguardanti l'erogazione di assistenza sanitaria e la creazione di reti di Centri di esperienza (Paesi Nordici, Danimarca, Italia). La Francia è l'unico Stato Membro ad aver sviluppato al momento un Piano Nazionale per le Malattie Rare per il periodo 2005-2008.

La Direzione Generale Salute e Tutela dei Consumatori ha istituito un Gruppo di Alto Livello (*High Level Group*) sui servizi sanitari e l'assistenza medica. Il Gruppo ha l'intento di dar seguito ed attuare le raccomandazioni emanate dallo studio della mobilità dei pazienti a livello europeo. Uno dei gruppi di lavoro che costituiscono l'*High Level Group* si occupa in particolare delle reti di Centri di riferimento per le malattie rare. Nel 2006 la Task Force ha prodotto a riguardo una serie di documenti che contengono una panoramica delle diverse situazioni esistenti e dei modelli adottati a livello di singoli Stati membri del quale si riporta una sintesi^{39,40}.

1.10.1. Il concetto di Centro di riferimento

Il principale mandato assegnato al gruppo di lavoro della Task Force Europea era quello di valutare il concetto di Centro Europeo di Riferimento (ECR) come possibile risposta ai bisogni delle persone con malattia rara. Il termine "Centro di riferimento" indica un luogo di cura dove è possibile inviare i pazienti con malattia rara perché tale struttura possiede specifica esperienza e competenza. Uno degli aspetti sui quali il gruppo di lavoro si è soffermato riguarda la distanza tra questi Centri ed i luoghi di vita delle persone che vi accedono. La raccomandazione condivisa è che tali Centri non siano troppo distanti dal luogo di vita della persona o comunque siano situati in un'area coperta dallo stesso sistema sanitario di provenienza del paziente. Molte persone lamentano infatti il peso,

oltre a quello derivante dall'essere affetti da una malattia rara, di doversi spostare per ricevere cure adeguate. Molti sono in questi casi gli elementi che possono determinare una situazione aggiuntiva di disagio: recarsi in un luogo distante spesso per periodi di tempo lunghi aggrava la sensazione di isolamento e solitudine del malato; i costi elevati legati agli spostamenti in sé o alle spese per l'assistenza, se non rimborsate dal sistema sanitario del Paese d'origine, non sempre accompagnati da un'effettiva migliore qualità delle cure; le conseguenze su alcune dimensioni della vita sociale quali accesso all'istruzione e attività lavorativa.

Il gruppo di lavoro ha sottolineato inoltre come termine "Centro di riferimento" sia di per sé ambiguo, essendo utilizzato con significati anche molto diversi tra loro nei vari Paesi Europei.

Analizzando le situazioni esistenti a livello di singoli Stati Membri sono stati individuati tre tipi di Paesi:

- Paesi che hanno sviluppato politiche specifiche sulle malattie rare e che, nel contesto di queste, hanno individuato dei Centri di riferimento;
- Paesi che hanno istituito dei Centri di riferimento, ma non specificatamente per le malattie rare;
- Paesi che non hanno ufficialmente individuato dei Centri di riferimento, ma che hanno comunque Centri che ne condividono potenzialmente tutte le caratteristiche.

Paesi con Centri di riferimento per le malattie rare ufficialmente individuati

In Europa sei Paesi, tra cui l'Italia, hanno ufficialmente adottato il concetto di Centri di riferimento nell'ambito di specifiche politiche nazionali sviluppate per le malattie rare. Gli altri cinque Paesi appartenenti a questo gruppo sono: Bulgaria, Francia, Danimarca, Spagna, e Svezia.

Bulgaria

In Bulgaria le politiche a favore delle malattie rare si articolano sia a livello nazionale che regionale. Nell'ambito del Piano Sanitario Nazionale per gli anni 2007-2012, sono stati individuati Centri di riferimento per le malattie rare e specificatamente per quelle di origine genetica. Nel 2006 è stato inoltre istituito a livello di Ministero della Salute un gruppo di lavoro con il compito di redarre un Piano Nazionale per le Malattie Rare, che comunque ad oggi deve ancora essere ufficialmente adottato.

Danimarca

Nel 1993 si è iniziato a discutere a livello ministeriale dell'organizzazione di una rete coordinata di Assistenza per le persone con malattia rara. Dal 1994 al 1996 sono stati creati dei gruppi di lavoro su 11 specifiche condizioni, che potessero fungere da modelli. Nell'ambito del sistema sanitario nazionale la Danimarca si è dotata di un sistema per l'accreditamento di Centri di riferimento e/o di

altissima specializzazione per molte condizioni, siano esse patologie o procedure. I principali criteri utilizzati per l'accreditamento sono la rarità della condizione, la complessità, la necessità di un approccio multidisciplinare, l'elevato costo della diagnostica e dei trattamenti. Tale elenco di Centri è rivisto periodicamente. Le condizioni per le quali esistono Centri di riferimento in Danimarca sono circa 300-400. Circa 100 di questi Centri si concentrano in uno dei cinque ospedali universitari del Paese. Il numero di Centri per specifica condizione è variabile, potendo dipendere sia dalla prevalenza della stessa sia da considerazioni di opportunità di distribuzione geografica dei Centri. Tale sistema è basato sulle attività di assistenza ai pazienti, ma implica anche che i Centri debbano svolgere ricerca e formazione.

Parallelamente a questo sistema, nel 2001 il *Danish National Board of Health* ha istituito due Centri, uno situato ad Est ed uno ad Ovest nel Paese, che si occupano di malattie rare, ciascuno di riferimento in particolare per 14 condizioni per le quali in precedenza non erano stati individuati dei Centri. Uno studio condotto nel 2003 dall'Associazione danese per le malattie rare su circa 900 soggetti ha stimato che circa un terzo dei malati rari sia effettivamente seguito in tali Centri. Il livello di soddisfazione relativamente all'assistenza erogata è buono, anche se i pazienti hanno individuato come criticità lo scarso coordinamento tra questi Centri e le autorità locali e la bassa percentuale di pazienti con un piano assistenziale individuale formulato dai Centri.

Francia

La Francia rappresenta ad oggi l'unico Paese Europeo ad aver adottato un Piano Nazionale per le Malattie Rare di durata triennale (2005-2008). Il Piano comprende agevolazioni per l'erogazione dell'assistenza ai pazienti con malattia rara. Attualmente i criteri per la qualifica di Centro nazionale di riferimento si basano sulla documentata esperienza e le candidature sono riservate ad ospedali universitari o collegati con l'Università. Ad oggi sono stati individuati circa 100 Centri. L'accreditamento ha una durata di 5 anni, con una valutazione intermedia anche dopo tre anni. I Centri ricevono un budget specifico per lo svolgimento di queste attività.

Spagna

Fin dal 1978 la Costituzione spagnola ha stabilito l'autonomia delle Regioni, anche in materia sanitaria. Da questo deriva la diversità di azioni condotte a livello di singole autorità regionali nel campo delle malattie rare. Attualmente è in corso l'individuazione di Centri di riferimento per le malattie rare attraverso l'emanazione di una specifica normativa a riguardo.

Svezia

La Svezia adotta una definizione di malattia rara che differisce in parte da quella contenuta nel Regolamento Europeo sui farmaci orfani¹⁵. È considerata rara una malattia che comporti elevata disabilità e che colpisca meno di una persona su 10.000. Il sistema di assistenza per le malattie rare

svedese si basa su Centri di alta specializzazione che si collocano in un contesto complessivamente decentrato, formato da circa 20 contee. A partire dagli anni Novanta è stato prodotto un elenco di Centri che svolgono principalmente attività assistenziali, in particolare diagnostiche e terapeutiche, rivolte alle persone malattia rara, più che attività di ricerca. Il bacino di utenza di tali Centri è piuttosto ampio, esistendo accordi e riconoscimenti reciproci dei Centri tra Contee differenti. Per quanto riguarda la situazione italiana si rimanda alla sezione “Le politiche per le malattie rare in Italia”.

Paesi con Centri di riferimento ufficialmente individuati al di fuori di politiche nazionali specifiche per le malattie rare

In otto Paesi sono stati istituiti dei Centri di Riferimento che svolgono attività clinica, tuttavia questi si situano al di fuori di politiche specificatamente implementate a livello nazionale sulle malattie rare.

In *Belgio* i Centri di riferimento esistenti si occupano di malattie o gruppi di malattie accomunate dagli stessi bisogni assistenziali, piuttosto che di singole condizioni rare. Ad esempio esistono Centri per le malattie neuromuscolari, per i disturbi generalizzati dello sviluppo, per le malattie metaboliche congenite, eccetera. Sono stati individuati inoltre otto Centri di Genetica Umana che si occupano della diagnosi di malattie genetiche rare. Tra questi si segnala il centro di Genetica Umana che ha sede presso l’Università di Lovanio, istituito circa 20 anni fa, e che ha sviluppato un approccio multidisciplinare, garantendo la presenza un gruppo di lavoro costituito da genetisti, clinici, psicologi, infermieri ed assistenti sociali.

In altri Paesi quali *Croazia, Repubblica Ceca, Grecia* i Centri esistenti sono di riferimento per la diagnosi e/o il trattamento di specifiche patologie rare come ad esempio le malattie metaboliche ereditarie, la fibrosi cistica, le sindromi talassemiche.

Finlandia

In questo Paese sono ufficialmente riconosciuti dei Centri che fungono da riferimento per l’esecuzione di particolari interventi, ad esempio cardiocirurgici neonatali, o terapie, ad esempio il trapianto di midollo osseo. Esistono poi Centri, situati nei 5 Ospedali universitari che rappresentano Centri di riferimento per le malattie rare, ai quali inviare i pazienti per la definizione diagnostica e il trattamento. Non esiste quindi una lista puntuale di condizioni considerate rare e la rete di assistenza è organizzata prevalentemente su base regionale.

Irlanda

In questo Paese non è stata adottata una lista precisa di malattie definite rare, tuttavia sono riconosciuti e finanziati *ad hoc* dei Centri di dimostrata esperienza nel trattamento di alcune di

queste condizioni. Di fatto questi Centri svolgono attività ad elevata complessità assistenziale e hanno valenza di Centri nazionali.

Portogallo

In questo Paese esiste una ricca legislazione per alcune malattie rare, emanata sulla spinta della pressione esercitata da Associazioni di utenza, ma non è stata sviluppata negli scorsi anni una politica coordinata di interventi a favore di tutte le malattie rare. Attualmente è stato istituito un Comitato Nazionale presso il Ministero della Salute con il compito di individuare una rete di assistenza dedicata costituita da Centri di riferimento, di fatto già esistenti e riconosciuti. Il Portogallo si appresta inoltre a lanciare un Piano Nazionale per le malattie rare.

Gran Bretagna

In Inghilterra sin dal 1990 è stata creata, nel contesto del sistema sanitario nazionale, una rete di assistenza dedicata alla presa in carico di pazienti affetti da alcune condizioni rare, prevalentemente malattie genetiche pediatriche. Tali Centri specializzati sono circa 70 in tutto il Paese e si occupano di 18 diverse condizioni o gruppi di condizioni, ricevendo per lo svolgimento delle loro attività un finanziamento *ad hoc*. La designazione viene periodicamente valutata sulla base di alcuni parametri quali latenza di diagnosi, *outcome* dei pazienti seguiti, attività di ricerca. I Centri presentano la propria candidatura al Ministero della Salute che è chiamato a valutarla; il finanziamento è distinto per le attività assistenziali e per quelle di ricerca. Infine si osserva una forte concentrazione dei Centri a Londra, anche se esiste una rete di Centri di Genetica diffusa in tutto il Paese, che viene comunque finanziata separatamente.

Altri Paesi

Negli altri Paesi non esistono Centri ufficialmente designati per la diagnosi e/o il trattamento di alcune condizioni, tuttavia ne esistono alcuni che di fatto costituiscono dei veri e propri Centri di Riferimento. In alcuni Paesi questo è dovuto alla numerosità esigua della popolazione, e conseguentemente al numero limitato di pazienti con malattia rara: è il caso di *Cipro, Estonia, Lituania, Lettonia, Lussemburgo, Malta, Norvegia, Slovacchia*. In *Ungheria* è in discussione la proposta di creare 6 Centri di riferimento che coprano l'intero territorio. In altri Paesi, per esempio la *Germania*, è la struttura del sistema sanitario, federale e basata sulle assicurazioni, a rendere difficile l'organizzazione di una rete di Centri di riferimento per le malattie rare. Esistono tuttavia dei Centri di alta specializzazione per il trattamento di specifiche condizioni, alcune delle quali rare. Il Governo, attraverso il Ministero della Ricerca e dell'Educazione, supporta attualmente nove reti di centri che svolgono ricerca su alcune malattie rare.

Olanda

In questo Paese non è stata implementata una politica specifica per l'individuazione di Centri di riferimento. Tuttavia, gli otto ospedali universitari hanno un'ampia esperienza nella diagnosi e terapia di molte condizioni rare. Nel settembre 2006 è stato dato avvio ad un censimento dei Centri di esperienza esistenti, prendendo come riferimento una lista di circa 1000 malattie rare. Tale lista è stata definita dal un Comitato istituito a livello ministeriale avente il compito di effettuare una ricognizione dei bisogni dei pazienti e di proporre una deduzione dalla partecipazione alle spese sanitarie per le persone affette da queste malattie. Esistono poi dei Centri che costituiscono reti nazionali per il trattamento di condizioni quali l'emofilia, la fibrosi cistica ed alcune malattie lisosomiali.

In altri Paesi soprattutto dell'Est Europa, quali *Polonia, Serbia, Romania* esistono dei Centri di esperienza, ma essi non costituiscono una rete di assistenza dedicata alle malattie rare. La maggior parte dei Centri esistenti si occupa di malattie rare pediatriche o comunque di origine genetica.

La Slovenia, pur essendo un piccolo Paese, ha organizzato un sistema di riferimento dei pazienti con malattie rare presso strutture collocate prevalentemente a Lubiana e sta predisponendo un sistema di accreditamento per l'identificazione di Centri nazionali di riferimento.

La Svizzera, pur avendo Centri di eccellenza nel trattamento di alcune patologie rare, non ha sviluppato una politica di accreditamento dei Centri, principalmente per la difficoltà derivante dalla suddivisione del sistema sanitario in 26 Cantoni.

1.10.2 Prospettive future

Eurordis, in collaborazione con DG SANCO ha organizzato nel luglio 2007 a Praga un *workshop* che ha visto la partecipazione di numerosi rappresentanti di associazioni di pazienti con malattia rara, professionisti sanitari che si occupano di malattie rare e decisori, per discutere delle possibili soluzioni da percorrere per realizzare una migliore presa in carico dei pazienti con queste condizioni⁴¹. Il tema centrale è stato la creazione di centri nazionali di esperienza, e reti europee di centri di riferimento per le malattie rare. Lo studio condotto a riguardo da Eurordis che ha coinvolto circa 3.000 pazienti di 16 Paesi europei, ha evidenziato tra i problemi principalmente avvertiti la distanza tra centro di riferimento e luogo di vita delle persone²³. Secondo i dati preliminari, il 18% delle famiglie ha dovuto cambiare residenza a seguito di una diagnosi di malattia rara formulata per un familiare. L'11% degli intervistati si è spostato più vicino al centro di cura ed il 18% più vicino a dei parenti in modo da essere aiutati nella presa in carico. Il 63% dei soggetti che ha partecipato allo studio afferma di aver avuto bisogno di assistenza per raggiungere il luogo di cura. La principale richiesta esposta dagli intervistati è il coordinamento tra i diversi centri e le diverse figure che, in

tempi diversi, possono essere coinvolti nella presa in carico (75%), seguita dalla necessità di una migliore comunicazione tra i centri di riferimento ed i centri più vicini al luogo di residenza della persona con malattia rara (70%).

Durante il *workshop* sono stati condivisi i criteri per la designazione di un centro di esperienza. Le pre-condizioni necessarie individuate sono essenzialmente due:

-elevata qualificazione professionale sia nell'ambito clinico che in quello di ricerca. Tale qualificazione può essere documentata attraverso pubblicazioni scientifiche, finanziamenti ricevuti per progetti di ricerca, progressi accreditamenti.

-impegno nella cooperazione e capacità di condividere informazioni.

Altre caratteristiche che un centro di esperienza dovrebbe avere sono:

- la possibilità per il paziente di usufruire di una presa in carico multidisciplinare, realizzata da un equipe di esperti;
- la presenza nel centro sia di attività clinica che di ricerca;
- volume di attività documentato di entità rilevante;
- coordinamento tra diverse figure professionali;
- approccio globale al paziente, comprendente sia aspetti prettamente medici che sociali;
- partecipazione ad attività di ricerca a livello europeo ed internazionale;
- realizzazione di attività di informazione, formazione ed aggiornamento rivolte al pubblico e ai professionisti della rete delle cure primarie;
- attività di formazione per professionisti sanitari;
- collaborazione con organizzazioni di pazienti.

Criteri ulteriori per partecipare a reti di centri di riferimento europee sono:

- -la capacità di svolgere attività di consulenza, diagnosi e conferma di diagnosi, produzione e adesione a linee-guida e presenza di misure di *outcome* e di sistemi di controllo di qualità;
- -partecipazione in sistemi di sorveglianza epidemiologica, quali i registri;
- -partecipazione a reti di collaborazione con centri simili a livello nazionale ed internazionale;
- presenza di accordi per l'invio di pazienti da altri Paesi membri europei.

I metodi da utilizzare per la valutazione dei Centri sono:

- la condivisione a livello di europeo di un set di criteri minimo e di obiettivi;
- la valutazione periodica di indicatori comuni di maggiore e minore importanza.

Il gruppo di lavoro sui Centri di riferimento europei (*High Level Group on European Reference Centres of Expertise*) ha precisato che, sebbene un Centro debba avere tutte le caratteristiche sopra elencate, i criteri possono avere rilevanza diversa a seconda della patologia considerata.

Le aree prioritarie che possono assumere importanza diversa a seconda della patologia sono quelle della diagnosi, dei trattamenti, degli esiti, della tecnologia e dell'innovazione.

Il rationale per stabilire reti collaborative a livello europeo risiede nella possibilità di superare in questo modo l'esperienza limitata che i professionisti sanitari possono avere rispetto a condizioni rare o rarissime e nel migliore accesso garantito a trattamenti che richiedono una particolare concentrazione di risorse od esperienza per essere erogati. Elementi di valore aggiuntivo sono la possibilità di condividere e diffondere buone prassi, facendo in modo che anche cittadini di Paesi europei di piccole dimensioni possano accedere alle migliori opportunità di cura disponibili.

Nell'ambito del Programma d'azione europeo 2006 sono stati finanziati per il periodo 2007-2010 sei progetti pilota per la realizzazione di reti di centri europei di riferimento per le seguenti malattie: fibrosi cistica, sindrome di Cushing, porfirie, deficit di alfa-1-antitripsina, sindromi dismorfologiche, sindromi emorragiche⁴².

1. 11. Azioni europee nell'ambito della ricerca

La Comunità Europea finanzia numerosi progetti di ricerca sulle malattie rare nell'ambito dei Programmi Quadro per le attività di ricerca e sviluppo tecnologico.

Uno di questi è stato finanziato nell'ambito del Programma Quadro 6 ed è denominato ERA-NET. Il progetto si pone come obiettivi lo sviluppo di attività di collaborazione tra programmi di ricerca nazionali condotti a livello di singoli Stati membri nel campo delle malattie rare allo scopo di favorire politiche comuni e coordinate. Nell'ambito del Programma Quadro 7 attualmente in vigore, sono finanziati progetti finalizzati allo studio della storia naturale e della fisiopatologia di alcune malattie rare; lo scopo è quello di promuovere azioni per lo sviluppo di misure prevenzione ed interventi di natura diagnostica e terapeutica.

1. 12. Le politiche per le malattie rare in Italia

1.12.1 Il Decreto Ministeriale n. 279/2001

La disciplina in materia di esenzione dalla partecipazione alla spesa per i soggetti affetti da malattia rara è contenuta nel Decreto Ministeriale 18 maggio 2001, n. 279 (allegato1) che, oltre ad individuare le malattie rare che danno diritto all'esenzione, definisce le procedure per il riconoscimento del diritto, prevede l'istituzione di una rete assistenziale dedicata e l'istituzione del Registro nazionale delle malattie rare presso l'Istituto Superiore di Sanità. Al 31 dicembre 2007 erano presenti nel Registro Nazionale complessivamente 2.962 schede⁴³. Poiché ad oggi non esiste una definizione universalmente accettata di malattia rara, ai fini dell'individuazione delle malattie il Decreto ha fatto riferimento alle indicazioni del Programma d'azione comunitario sulle malattie rare 1999-2003 che definisce "rare" le malattie che hanno una prevalenza < 5 per 10.000 abitanti nell'insieme della popolazione comunitaria.

Ciascuna malattia o gruppo individuato è identificato da un codice alfanumerico. Considerato che i sistemi di classificazione delle malattie attualmente disponibili risultano insufficienti per le malattie rare, a causa della frequente mancanza di univocità tra codice e malattia, è stata sviluppata ex novo una specifica codifica all'interno di ciascuno dei settori previsti dalla Classificazione internazionale delle malattie (*International Classification of Diseases-Clinical Modification, ICD-9-CM*), rispettandone l'ordine progressivo per gli eventuali confronti ed aggiornamenti. Il codice alfanumerico si compone, quindi, di sei caratteri (Rxxxxx): la lettera "R" è fissa ed indica che la malattia è individuata come rara; il secondo carattere indica il settore della Classificazione internazionale cui appartiene la malattia o il gruppo di malattie; il terzo carattere è costituito dal numero 0 nel caso di una malattia singola e dalla lettera "G" quando il codice si riferisca ad un gruppo di malattie; in tal caso, il medesimo codice identifica tutte le malattie afferenti allo stesso gruppo; i successivi caratteri indicano la numerazione progressiva interna a ciascun settore della Classificazione. I gruppi sono "aperti" e il Decreto riporta alcune malattie contenute in ciascun gruppo solo a titolo di esempio.

A causa della varietà e della complessità delle manifestazioni cliniche di ciascuna malattia e di quelle eventualmente associate, l'esenzione riguarda tutte le prestazioni efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia rara accertata e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti, incluse nei livelli essenziali di assistenza e previste dai protocolli, ove esistenti, definiti dai presidi di riferimento. Inoltre, sono previste in esenzione le prestazioni volte all'accertamento della malattia rara, erogate presso i presidi della rete e a condizione che vi sia un sospetto diagnostico formulato da uno specialista del Servizio sanitario nazionale.

Il Decreto dispone, ancora, che siano erogate in esenzione le indagini genetiche sui familiari dell'assistito, eseguite dai presidi della rete, qualora si rendano necessarie per la diagnosi, allo stesso assistito, di malattia rara di origine ereditaria. La selezione delle prestazioni erogabili in regime di esenzione per ciascuna delle specifiche malattie è affidata al medico di fiducia in collaborazione con il presidio competente della Rete. In sede di prescrizione sono resi obbligatori l'utilizzo della codifica della malattia e la compilazione di ricette distinte per prestazioni esenti e non esenti. La Rete è costituita da presidi accreditati del Sistema Sanitario Nazionale, in possesso di specifici requisiti di esperienza e competenza, appositamente individuati dalle Regioni quali centri abilitati a rilasciare la certificazione ai fini dell'esenzione e ad erogare prestazioni finalizzate alla diagnosi ed al trattamento delle malattie rare. Il regolamento definisce espressamente i criteri per l'individuazione dei presidi della rete sulla base delle esigenze assistenziali peculiari di tali malattie. In particolare, la documentata esperienza di attività diagnostica o terapeutica, specifica per i gruppi di malattie o per le singole malattie rare, e l'idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedano, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico- molecolare. Al fine di ottenere a livello nazionale un quadro complessivo della diffusione delle malattie rare e della loro distribuzione spaziale e temporale, ottimizzare gli interventi assistenziali volti alla tutela dei soggetti affetti e cooperare alle iniziative di livello internazionale, il Decreto stabilisce anche la creazione di Registri Regionali, i quali sono titolari di un debito informativo verso il Ministero e verso l'Istituto Superiore di Sanità, sede del Registro Nazionale, i cui contenuti sono stati stabiliti dall'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007⁴⁴.

1.13. Sistemi di sorveglianza sulle malattie rare

In epidemiologia il termine Registro si applica alla raccolta di dati riguardanti tutti i casi di una determinata malattia, o altre condizioni rilevanti per la salute, in una popolazione definita, in modo tale che i casi possano essere in relazione con la popolazione di base⁴⁵. I registri rappresentano una eccellente opportunità per raccogliere informazioni sulle malattie rare. Una delle criticità maggiormente avvertita in questo campo è la poca conoscenza, sia per quel che concerne l'epidemiologia, sia gli aspetti specifici della diagnosi, della terapia o degli esiti a distanza. Solo recentemente si sta affrontando il tema dell'istituzione di registri che raccolgano dati su un gran numero di malattie rare contemporaneamente. Nel passato l'attenzione dei ricercatori si è concentrata piuttosto sulla creazione e tenuta a regime di registri di singole patologie rare o gruppi di patologie rare simili. La necessità di avvalersi di tali registri deriva dal fatto che l'informazione disponibile su forme morbose poco diffuse è generalmente dispersa, per il fatto che gli stessi specialisti che se ne occupano possono vedere nel corso della loro attività professionale un numero limitato di casi. D'altra parte, mai come nel caso delle malattie rare si è assistito al fenomeno naturale della concentrazione dei pazienti in centri di riconosciuta esperienza, i quali, proprio perché esercitano una notevole capacità attrattiva, nel tempo tendono ad acquisire sempre maggiore specializzazione. Generalmente questi centri, seguendo spesso i pazienti per lungo tempo, si sono avvalsi di sistemi per la raccolta di dati clinici. Col tempo alcuni gruppi di ricerca, sviluppando reti di collaborazione con centri simili, localizzati spesso in aree distanti, hanno intravisto nell'istituzione di registri un'opportunità preziosa per confrontarsi non solo sulla base di elementi di esperienza, ma anche di dati raccolti in modo sistematico su più ampia scala e secondo criteri condivisi. Lo scopo ultimo è generalmente l'identificazione di quali siano le migliori prassi da adottare per la più corretta ed appropriata assistenza dei pazienti.

1.13.Registri di malattia rara: alcuni esempi

Numerosi sono gli esempi di Registri dedicati a singole patologie rare; ne verranno di seguito brevemente descritti alcuni.

Il registro internazionale dell'anemia di Fanconi (IFAR) istituito nel 1982, è stato fondamentale per descrivere la storia naturale di questa patologia, raccogliendo dati sulla sopravvivenza, sull'insorgenza di insufficienza midollare e neoplasie tra i pazienti inclusi⁴⁶. Il Registro ha permesso anche di evidenziare il ritardo diagnostico che spesso caratterizza questa condizione, indicando nel contempo ai clinici quale sia l'iter diagnostico più appropriato da seguire nei casi di sospetto⁴⁷.

Uno degli obiettivi principali dei registri di patologia, soprattutto di quelle rare, è quello di stabilire quale sia l'epidemiologia di queste condizioni. Il Registro della sindrome di Rett, istituito negli Stati Uniti nel e basato sulla segnalazione multifonte, attiva e controllata dei casi, ha permesso di avere i primi dati sulla prevalenza della sindrome⁴⁸. Nel tempo il Registro ha progressivamente raccolto anche dati clinici e di laboratorio.

Il Registro Europeo delle immunodeficienze primarie rappresenta un esempio di registro focalizzato non su una singola malattia, ma su un intero gruppo di condizioni rare⁴⁹. Il Registro si basa sulla collaborazione tra immunologi di diversi centri europei ed è nato allo scopo di determinare la prevalenza di queste patologie e stabilire linee-guida per la diagnosi ed il trattamento dei pazienti. Il registro si basa su una piattaforma internet attraverso la quale vengono condivisi dati clinici e di laboratorio. Al momento sono inclusi nel registro 2386 pazienti, inseriti da 35 centri di 20 Paesi. Gli stessi responsabili del Registro sollevano il problema della protezione dei dati e delle difficoltà di condividere le stesse procedure, dal momento che le legislazioni su questo tema sono diverse nei vari Paesi di appartenenza dei centri partecipanti allo studio. Un ulteriore limite è rappresentato dal fatto che la maggior parte dei pazienti viene inserita da un numero ridotto di centri, quelli più interessati al progetto. A fronte di questi problemi, un valore aggiunto è rappresentato dal fatto che il database cerca di raccogliere non solo dati clinici o di laboratorio, ma anche informazioni sulla qualità di vita dei pazienti arruolati.

Un altro esempio di registro di malattia rara è rappresentato dal registro internazionale del gruppo di collaborazione per la malattia di Gaucher (ICGG), sponsorizzato dalla ditta farmaceutica Genzyme, istituito nel 1991. Questo registro risulta il più completo al mondo relativo a questa patologia e contiene dati relativi a circa 4.585 pazienti con malattia di Gaucher, provenienti da 56 diversi Paesi e segnalati volontariamente da più di 700 medici^{50,51}. Più recentemente, *Genzyme* ha sponsorizzato anche il registro della malattia di Fabry, della malattia di Pompe e della mucopolisaccaridosi tipo I. Quest'ultimo, istituito nel 2003, aveva arruolato al maggio 2006 544 pazienti da 27 Paesi. Questi Registri sono stati realizzati allo scopo di aumentare le conoscenze sulla variabilità, sulla progressione e sulla storia naturale di queste condizioni, producendo linee-guida utili per il monitoraggio dei pazienti. Obiettivo primario è la valutazione della sicurezza e dell'efficacia delle terapie enzimatiche prodotte da Genzyme per queste condizioni. In relazione al finanziamento, i registri di patologia possono essere generalmente sponsorizzati da due tipologie di committenti: sponsor commerciali come le industrie farmaceutiche o i fornitori di servizi e assistenza sanitaria quali assicurazioni private, ospedali, agenzie governative di assistenza. I registri di malattie lisosomiali sopra presentati appartengono al primo gruppo; lo sponsor farmaceutico vede nel

registro uno strumento utile per dimostrare l'efficacia dei farmaci immessi sul mercato. È ovvio che la natura della sponsorizzazione può influire su come i dati vengono analizzati e presentati⁵².

1.14. Esempi di studi di prevalenza

In generale all'interno delle malattie rare è riconoscibile, prescindendo da variabili spazio-temporali od individuali, un gradiente di frequenza. Esistono malattie più frequenti, per le quali sono stati condotti studi di prevalenza e che possono colpire, in un Paese come l'Italia, qualche migliaio di persone. All'estremo opposto si collocano malattie ultrarare, per le quali non esistono studi di prevalenza, ma solo descrizioni in letteratura di singoli casi. Di queste malattie si registrano pochissimi casi, anche in bacini territoriali ampi: è il caso questo di molte sindromi genetiche o sequenze malformative complesse. Verranno di seguito presentati alcuni esempi di studi che, a partire da fonti diverse, hanno cercato di stimare la prevalenza di malattie rare nella popolazione.

1.14.1 L'esperienza francese

Orphanet, a partire dalle malattie rare contenute nella lista francese, disponibile nell'omonimo database multilingue consultabile *on-line*, ha effettuato uno studio della letteratura per cercare di raccogliere dei dati di prevalenza in Europa riguardanti queste condizioni. Tale studio, di cui è disponibile una prima versione pubblicata nel 2005, è stato recentemente aggiornato⁵³. Le fonti utilizzate sono rappresentate da banche-dati accessibili via web quali *Orphanet*, *Emea*, *Omim*, *GeneClinics*, *E-medicine*, *Pubmed*. Sono stati inoltre utilizzati dati non pubblicati ed opinioni di esperti. La strategia di ricerca in *Pubmed* di studi riguardanti l'epidemiologia delle malattie rare ha utilizzato come parole chiave, oltre al nome della specifica malattia, i termini "epidemiologia", "incidenza", "prevalenza", contenuti nel titolo o nell'*abstract* degli articoli. Laddove erano disponibili dei valori massimi e minimi di prevalenza, il dato riportato rappresenta una media dei due. Quando non riportata, la prevalenza è stata calcolata a partire dall'incidenza, se era nota la durata media di malattia. In alcuni casi è stata indicata la prevalenza alla nascita. Lo studio condotto ha reso disponibili i dati di prevalenza stimati per 520 malattie. Tra le malattie a prevalenza maggiore si collocano la polidattilia post-assiale (prevalenza stimata di 50 casi per 100.000 abitanti); la malattia di Gelineau (prevalenza stimata di 49 casi per 100.000 abitanti); l'autismo (prevalenza stimata di 45 casi per 100.000 abitanti) e via via a seguire altre condizioni fino ad arrivare a malattie la cui prevalenza in popolazione non supera i valori di 0.01 (malattia di Gaucher forma perinatale fatale) o di 0.005 (forma infantile della malattia di Refsum). Per altre 1082 patologie, non essendo disponibili dati veri e propri di prevalenza, sono stati riportati il numero di

casi o famiglie descritti in letteratura. In questo caso le malattie rare più frequentemente riportate sono l'embriopatia da talidomide (circa 5.000 casi); la malattia di Whipple (circa 1.000 casi); la sindrome angio-osteoiipertrofica (circa 1.000 casi). Per molte esistono solo singoli casi riportati in letteratura, ad esempio la sindrome orofaciodigitale tipo 10, il deficit di ialuronidasi, la sindrome di Blaichmann o molte altre sequenze malformative complesse.

Questo lavoro rappresenta un primo tentativo di rendere disponibili dei dati di prevalenza sulle malattie rare a partire da studi già svolti o da singoli casi riportati in letteratura. Dai dati raccolti è difficile tuttavia ottenere una prevalenza complessiva delle malattie rare, sebbene la lista di riferimento utilizzata possa ritenersi piuttosto esaustiva. In particolare è difficile quantificare il peso della componente di malattie per le quali esistono pochi o pochissimi casi o per le quali sono indicate il numero di famiglie descritte e non il numero di individui. Per molti studi manca poi l'informazione essenziale riguardante il periodo di tempo al quale risalgono, o l'area geografica alla quale si riferiscono i valori di prevalenza riportati. Questo lavoro presenta dei limiti ulteriori: basso livello di consistenza tra gli studi selezionati, descrizioni a volte non chiare dei metodi utilizzati per calcolare la prevalenza, confusione in alcuni casi tra i concetti di prevalenza ed incidenza alla nascita. Per alcune patologie gli Autori ipotizzano comunque una possibile sovrastima, per il fatto che gli studi possano essere stati condotti in aree ad elevata prevalenza di una certa malattia, ancorché rara, o perché basati su casistica di centri.

Uno studio recente pubblicato nel 2007, quantificando il contributo delle malattie rare nel determinare disabilità infantile, presenta una stima generale di prevalenza delle malattie rare e disabilità nella popolazione pediatrica⁵⁴. La fonte di dati utilizzata è rappresentata da un registro di disabilità infantile attivo nella Regione di Isère in Francia. La popolazione studiata è costituita dai bambini nati tra il 1980 ed il 1994 e residenti nella Regione, attivamente inseriti nel Registro all'età di 7 anni. La Regione conta circa 1 milione di abitanti con circa 14.000 nati vivi per anno. La disabilità è descritta secondo l'*International Classification of Functioning*⁵⁵, distinguendo le menomazioni in mentali, sensoriali, neuromuscolari, scheletriche e motorie (MSN_I). per i bambini con almeno una disabilità grave, gli Autori hanno determinato sulla base dei dati contenuti nelle cartelle cliniche la causa della disabilità, con particolare riferimento alle diagnosi di malattia rara. La lista di riferimento utilizzata per considerare rara una malattia è quella contenuta nel *database* Orphanet. Dallo studio condotto emerge che il 26% dei bambini con menomazioni gravi è affetto da una malattia rara, mentre nel 36% dei casi non è stato possibile individuare la causa determinante la disabilità riscontrata. La proporzione di bambini con malattia rara risulta variabile a seconda del tipo di menomazione considerata: 3,3% dei bambini con disturbi psichici gravi, 16% dei bambini con ritardo mentale, 37,2% dei bambini con deficit della funzione uditiva, 41,2% dei bambini con

disabilità motoria neuromuscolare e scheletrica, 81,1% dei bambini con ipovisione. Secondo questo studio, il tasso di prevalenza complessiva di malattia rara è pari a 2,1 per 1000, con un incremento significativo nel tempo, da 1,8 a 2,5 nel periodo 1980-1994. Inizialmente gli Autori hanno ipotizzato che tale aumento fosse dovuto ad un miglior riconoscimento delle malattie rare, tuttavia rimanendo stabile la proporzione di disabilità dovuta a malattie rare e quella dovuta a causa non determinabile, tale incremento è stato attribuito al miglioramento della sopravvivenza di questi bambini. Questo studio presenta alcuni limiti. Anzitutto considera la popolazione pediatrica e quindi la prevalenza stimata si riferisce specificatamente a questa fascia di età. Inoltre, la numerosità della popolazione studiata, pari a circa 218.000 bambini, consente di osservare con una probabilità sufficientemente elevata almeno un caso di malattia rara, solo se questa ha una prevalenza superiore a 1,4 per 100.000 abitanti. In conclusione il valore di 2,1 per 1.000 è da considerarsi un valore minimo di prevalenza per i seguenti motivi: le disabilità da causa sconosciuta potrebbero sottendere malattie rare non diagnosticate; lo studio stima la prevalenza e non l'incidenza, da momento che molte malattie rare possono condurre a morte prima dei 7 anni di vita; lo studio considera solo i casi di disabilità grave e comunque registrati.

1.14.2. L'esperienza spagnola

L'utilizzo di strumenti quali i Registri rappresenta un'opportunità di straordinaria utilità per disporre di nuove conoscenze in maniera rapida ed accessibile, specialmente nel caso di problemi di salute estremamente specifici, come le malattie rare, rispetto ai quali l'informazione risulta spesso frammentaria. Uno studio spagnolo ha censito i registri sanitari spagnoli, costituenti potenziali fonti informative sulle malattie rare⁵⁶. L'indagine è stata condotta nell'anno 2000 e successivamente nel 2005. Dallo studio condotto sono stati identificati per l'anno 2000 82 registri, di cui 13 (15,8%) specifici per malattie rare, ad esempio registri di singole malattie rare, come il deficit di alfa-1-antitripsina, o gruppi di malattie rare, come le malattie metaboliche o le malformazioni congenite. I Registri censiti come non specifici, ma contenenti informazioni sulle malattie rare erano nel 2000 40 (48,7%); tra questi il registro dei tumori in età pediatrica, o alcuni registri regionali di mortalità. I Registri non informativi sulle malattie rare erano 29, pari al 35%, nel 2000, e 30, pari al 28%, nel censimento del 2005. I registri complessivamente identificati nel 2005 sono stati 107, di cui 18 (16,8%) dedicati in maniera specifica alle malattie rare e 59 (55,1%) non specifici per queste condizioni. Lo studio ha permesso di realizzare una base di dati di Registri che si occupano di malattie rare (BADER) in Spagna. I registri definiti come specifici per le malattie rare sono in realtà molto eterogenei tra loro: alcuni non possono essere considerati registri di popolazione, quanto piuttosto basi di dati realizzati con finalità cliniche nell'ambito di un singolo centro ospedaliero;

altri sono registri multicentrici, comunque facenti capo ad equipe di centri ospedalieri, senza tuttavia il carattere dell'esaustività.

L' Atlante delle malattie rare

Nella Regione di Estremadura è stato condotto uno studio, esteso poi all'intero territorio nazionale che, a partire da più fonti di segnalazione, ospedaliere e territoriali, ha cercato di stimare la prevalenza di malattie rare⁵⁷. I casi rilevati sono stati 2.944, corrispondenti ad un tasso complessivo di prevalenza del 27,8/10.000. Tale valore è piuttosto elevato, probabilmente per il fatto che la lista di malattie segnalate comprendeva anche patologie piuttosto frequenti quali l'ipotiroidismo o il mieloma multiplo. Una parte dello studio ha riguardato la stima dei casi a partire dalla fonte costituita dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO). Per gli anni 2002-2003 si sono identificati 5.105 casi, tuttavia bisogna sottolineare come gli Autori non hanno distinto tra i codici selezionati quali fossero quelli specifici di malattia rara, giungendo quindi ad una possibile sovrastima dei casi rilevati.

1.15. Sistemi di codifica e classificazione

1.15.1 Dalla classificazione delle cause di morte alla classificazione delle malattie

Il moderno concetto di sistema di sorveglianza si è evoluto a partire da come agli inizi l'informazione è stata raccolta ed utilizzata per orientare l'azione in salute pubblica. L'importanza di utilizzare una stessa classificazione delle cause di morte fu ampiamente riconosciuta al primo Congresso Internazionale di Statistica che si tenne a Bruxelles nel 1853. W. Farr, responsabile del registro inglese di statistica, e da M. d'Espine, di Ginevra, vennero incaricati di predisporre tale classificazione, con l'intento di applicarla a livello internazionale. Dalle due liste elaborate nacque la prima "*International Classification of Causes of Death*". I nomi di malattie contenuti in questa prima classificazione erano 139. Tale classificazione venne successivamente sottoposta a revisioni nel 1874, 1880 e nel 1886 e può essere considerata ancora oggi la base della "Classificazione Internazionale delle Malattie e delle Cause di Mortalità". È importante notare come la necessità di disporre di una classificazione delle malattie si sia inizialmente sviluppata in relazione alla produzione di statistiche di mortalità. Nel 1944 delle classificazioni di malattie, sempre basate sulla Classificazione delle cause di morte, vennero implementate sia in Gran Bretagna che negli Stati Uniti ed utilizzate negli ospedali per produrre statistiche di morbilità. La sesta revisione decennale della Classificazione Internazionale delle cause di morte avvenne ad opera di una Commissione, che, per la prima volta, vide il coinvolgimento della recentemente istituita Organizzazione Mondiale della Sanità. La Classificazione risultante venne denominata "Classificazione Internazionale delle malattie, traumatismi e cause di morte", la quale venne ufficialmente approvata nel 1948.

1.15.2. La nona revisione ICD-Clinical Modification

Il sistema classificatorio dell'ICD-9, inizialmente sviluppato in risposta a necessità prevalentemente statistiche, venne rivisto in modo tale da essere adattabile a scopi clinici e di ricerca: per questo motivo, negli Stati Uniti, un comitato in cui sono rappresentati le associazioni professionali ed accademiche di medici, le associazioni di ospedali, l'ufficio regionale dell'OMS e l'amministrazione pubblica, a partire dal 1979 ha sviluppato e provvede ad aggiornare annualmente (nel 1988 vi è stato un aggiornamento straordinario riguardante la codifica dell'infezione da HIV) una versione modificata ed ampliata del sistema ICD, l'"*International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification*" (ICD-9-CM)⁵⁸. L'adozione del termine "*Clinical*" sottolinea la natura delle principali modificazioni introdotte: le categorie diagnostiche sono rese più precise ed analitiche, mantenendo la suddivisione in 17 capitoli, ma esplodendo i codici con l'aggiunta di una quarta e di una quinta cifra in modo da consentire un maggior dettaglio, arrivando così a circa 15

mila codici che consentono la classificazione delle diagnosi, dei problemi di salute e delle principali procedure diagnostiche terapeutiche; è stata inoltre introdotta una classificazione delle procedure diagnostico-terapeutiche.

In sintesi, le caratteristiche fondamentali dell'ICD-9-CM sono:

- l'eshaustività: tutte le entità trovano una loro collocazione, più o meno specifica, entro i raggruppamenti finali della classificazione;
- la mutua esclusività: ciascuna entità è classificabile soltanto in uno dei raggruppamenti finali della classificazione;
- la specificità dei raggruppamenti, in ragione della rilevanza delle entità nosologiche dal punto di vista della salute pubblica. Le entità nosologiche di particolare importanza o che si verificano con maggiore frequenza sono individuate da una specifica categoria, mentre tutte le altre sono raggruppate in categorie non strettamente specifiche, che comprendono condizioni differenti, sebbene tra loro correlate.

Sia l'ICD-9 che la sua versione rivista sono tradotte ed utilizzate in Italia; una versione italiana della prima, a cura dell'ISTAT, è disponibile dal 1979, mentre la traduzione italiana dell'ICD-9-CM è disponibile dal 1997. Questi sistemi di codificazione vengono in particolare utilizzati nella compilazione delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO). Il D.M. del 26 luglio 1993 per la "disciplina del flusso informativo sui dimessi dagli istituti di ricovero pubblici e privati" prevedeva appunto l'adozione del codice ICD-9 (traduzione italiana) per la codifica delle diagnosi ed il codice ICD-9-CM del 1993 per gli interventi e le procedure diagnostiche-terapeutiche. Il Decreto del 27 ottobre 2000 n. 380, che aggiorna e modifica il precedente del 1993, stabilisce l'utilizzazione esclusiva del codice ICD9-CM per la codifica di tutte le variabili cliniche, sia relative alla diagnosi che alle procedure ed agli interventi messi in atto, contenute nella SDO. Risale al 6 giugno 2002 il documento della Conferenza Stato-Regioni che fornisce le regole generali per l'utilizzazione della classificazione ICD9-CM come strumento di lavoro fondamentale per la codifica delle diagnosi, degli interventi chirurgici e/o delle procedure diagnostiche e terapeutiche per la corretta compilazione delle schede nosologiche dei pazienti dimessi dagli Istituti di cura.

1.16. L'informazione

Molto spesso i pazienti affetti da malattie rare incontrano notevoli difficoltà nell'ottenere informazioni su queste condizioni e spesso faticano a trovare i percorsi esistenti loro dedicati all'interno della rete dei servizi sanitari. Ciò comporta un peso ulteriore sui malati e le loro famiglie, spesso già assai gravate, oltre che una maggior probabilità di ritardo nella formulazione di diagnosi corrette e quindi nell'accesso ai trattamenti disponibili. Inoltre, tali aspetti contribuiscono spesso ad accentuare nei malati la sensazione di isolamento. I pazienti che ricevono una diagnosi di malattia rara, proprio per la scarsità di informazioni disponibili, per necessità sono spesso costretti a diventare abili cacciatori di informazioni, tuttavia alle prese con la difficoltà di usufruire realmente dei contenuti trovati, spesso pensati per i medici e solo raramente disponibili in lingua italiana. Un ulteriore problema è rappresentato dal saper valutare l'autorevolezza delle fonti, discriminando il valore dell'informazione ed i limiti di quanto riportato. D'altra parte lo sviluppo di Internet rappresenta un'opportunità reale anche per i medici per acquisire nuove informazioni, sia nella fase di sospetto diagnostico sia laddove ci si trovi di fronte ad un paziente già con una diagnosi di malattia rara. Intranet ha modificato la relazione medico-paziente aumentando, grazie alla conoscenza, il ruolo dei pazienti. I medici, soprattutto nel campo delle malattie rare, non sono più gli unici depositari dell'informazione; come conseguenza, il processo di condivisione delle decisioni sta diventando sempre più un elemento cruciale nei rapporti con i malati⁵⁹.

Dal punto di vista del paziente con malattia rara, la necessità di avere informazioni sulla propria condizione deriva da più fattori. Data la complessità della patologia, spesso la persona con malattia rara si reca da più specialisti; è poi esperienza comune tra questi pazienti il fatto di consultare medici diversi per avere più opinioni. Questo rende particolarmente importante disporre di informazioni affidabili e in tempi rapidi, soprattutto nel caso debbano essere prese decisioni sui centri presso cui recarsi o su terapie cui sottoporsi. I pazienti percepiscono spesso la carenza di informazioni come qualcosa di strettamente collegato al fatto di aver ricevuto dai medici una comunicazione non adeguata della diagnosi. Anche quando questa comunicazione sia stata ben effettuata, può comunque esserci la necessità di avere informazioni aggiuntive rispetto a quelle già acquisite. Tale necessità è solitamente tanto maggiore quanto più grave la patologia e sfavorevole la prognosi. La mancanza di informazioni non riguarda solo la malattia rara in sé e quindi la fase che precede o segue immediatamente la diagnosi, ma anche le fasi successive. Esistono poche informazioni sull'evoluzione di molte di queste malattie, proprio a causa della scarsità di casi osservati. Una delle criticità più avvertite dai pazienti è rappresentata dalla difficoltà di reperire informazioni sui centri di riferimento o di esperienza. Oltre all'informazione strettamente connessa

alla dimensione dell'assistenza medica, una delle aree in cui la mancanza di informazioni è maggiore è l'ambito dei diritti. Anche in presenza di una normativa di tutela per i pazienti, prerequisito essenziale per godere dei benefici previsti è che questi siano conosciuti, nei contenuti e nelle modalità, dai potenziali fruitori. Un ruolo fondamentale in questo senso viene svolto dalle Associazioni di utenza, che spesso indirizzano i pazienti sia nei percorsi più prettamente sanitari, sia in quelli, spesso altrettanto tortuosi, degli altri servizi. A questo proposito è importante sottolineare come, soprattutto quando ci si trovi di fronte ad un paziente con malattia rara, il medico non dimetta l'impegno a svolgere attività di avvocatura sanitaria, sua prerogativa professionale. Anche le istituzioni devono svolgere attività di informazione, non demandando ad altri soggetti questo compito e cercando di operare per evitare qualsiasi disparità di accesso.

A livello europeo e mondiale esistono molti esempi di istituzioni che svolgono attività di informazione sulle malattie rare. Sono state sviluppate banche dati specifiche, consultabili *on-line*, che raccolgono informazioni sulle malattie rare, permettendo di avere accesso a quanto già noto e di effettuare ricerche sui contenuti per segni clinici. Molti di questi siti riportano inoltre i riferimenti di centri che effettuano la diagnosi, e i dati relativi alle principali associazioni di utenza a supporto dei pazienti e dei loro familiari.

1.16. 1. L'esempio di Orphanet

Orphanet è una base di dati che contiene informazioni sulle malattie rare e sui farmaci orfani, nata nel 1997 dalla collaborazione tra il Ministero della Salute francese e l'Istituto nazionale di Salute e ricerca medica (INSERM). Inizialmente l'iniziativa aveva carattere nazionale, mentre successivamente, a partire dall'anno 2000, è diventata un progetto europeo. Lo scopo è quello di rendere disponibili informazioni sulle malattie rare attraverso lo strumento di *Internet*. Tutte le informazioni sono infatti direttamente consultabili in maniera gratuita all'indirizzo *www.orpha.net*. L'informazione si struttura principalmente attorno al nucleo centrale costituito da quella che viene chiamata "enciclopedia di Orphanet". Per ogni malattia del database sono disponibili delle informazioni di carattere generale quali nome di malattia, sinonimi, eventuali malattie comprese, codici ICD-10 e MIM, una descrizione riassuntiva ed inoltre dei testi redatti da esperti e soggetti a revisione, articolati in sezioni più ampie quali epidemiologia, sintomi e segni, eziologia, trattamenti. A fine 2007 la parte contenente informazioni di carattere generale era disponibile in lingua francese ed inglese per 2.100 su 4.172 malattie totali; in italiano per 1.700 patologie. Le parti specifiche vengono progressivamente aggiunte e tradotte nelle diverse lingue del database. Dal 2005 è nata, come parte del progetto Orphanet, la rivista "*Orphanet Journal of Rare Diseases*", indicizzata dalla

National Library of Medicine, anch'essa accessibile via web e contenente revisioni redatte dai maggiori esperti internazionali sulle principali malattie rare.

Una parte del progetto Orphanet, chiamata Orphanet Directory, ha lo scopo di fornire informazioni sui servizi esistenti in Europa quali centri clinici specializzati, laboratori di diagnosi e ricerca clinica, *trials* clinici in corso, registri e associazioni di supporto per i pazienti. Tutti i dati sono organizzati attorno alle singole patologie. La raccolta dei dati avviene a livello di singoli Paesi ed è realizzata da team nazionali appositamente costituiti.

Gli utilizzatori di Orphanet sono sia pazienti che professionisti. Da uno studio condotto attraverso un questionario compilato *on-line*, è risultato che circa la metà degli utenti accede al sito attraverso un motore di ricerca.⁶⁰ L'altra metà è composta da quelli che possono essere definiti utilizzatori abituali del portale; di questi il 46% consulta il sito mediamente più di due volte al mese ed il 10% più di due volte alla settimana. Nella maggior parte dei casi l'informazione richiesta riguarda una specifica malattia (82,5%), nel 10% dei casi il motivo dell'accesso è la ricerca di un'associazione di utenza, nell'11% la ricerca di un laboratorio per la diagnosi, in un altro 10% dei casi l'utente vuole documentarsi sull'esistenza di centri clinici specializzati. Il database Orphanet contiene anche per ciascuna malattia *link* alle altre più importanti pagine web disponibili sull'argomento.

MATERIALI E METODI

Registro Malattie Rare Regione del Veneto

La logica del Registro delle Malattie Rare del Veneto

La pianificazione e l'implementazione delle strategie attuate dal Registro delle Malattie Rare per conto della Regione Veneto rappresentano la prima realizzazione in Italia di strategie programmatiche complesse volte alla facilitazione e all'agevolazione del percorso assistenziale dei pazienti affetti da patologie fortemente invalidanti quali le malattie rare.

Le tre attività indicate nel Decreto come separate tra loro, ovvero la certificazione di malattia a carico dei centri accreditati nel Sistema Regionale e Nazionale, l'attestazione di esenzione a carico dell'ULSS di residenza del paziente, la registrazione di ciascun paziente a cura dei Registri Regionali, sono state congiunte creando un polo di riferimento regionale al quale afferiscono le informazioni derivanti dalla diagnosi del paziente, che vengono parzialmente utilizzate sia per l'attestazione di esenzione, che per la registrazione del caso.¹

Obiettivi del Registro delle Malattie Rare

Il Registro si pone i seguenti obiettivi:

- generazione di informazioni epidemiologiche essenziali per attività di programmazione e controllo sia a livello regionale sia aziendale;
- annullamento dei tempi di attesa per l'ottenimento di benefici e prescrizioni, annullamento della necessità di recarsi in sportelli amministrativi per ottenere benefici e prescrizioni;
- creazione di protocolli omogenei per tutta l'area monitorata, definizione di linee guida in base alla valutazione aggiornata delle evidenze derivanti dalla letteratura scientifica;
- definizione della storia naturale ed assistenziale del malato attraverso la stratificazione di un'informazione essenziale sempre disponibile in linea per i centri ai quali il malato si rivolge;
- creazione di una banca informativa comune a tutta la rete dei centri accreditati per malattie rare, base essenziale per lo sviluppo di ricerca clinica avanzata sul settore;

¹ Facchin P., Agostini C., Boccuzzo G., Foltran F., Manea S., Mazzocchin A., Mazzucato M., Ranzato C., Rosa Rizzotto M., Vianello A., Zambon F., Zauli S. Parte I: Analisi dei Dati di Prevalenza e dell'Attività dei Centri Accreditati. Parte II: Erogazione dei Prodotti Dietetici ai Pazienti con Malattie Metaboliche Congenite-Registro delle Malattie Rare della Regione Veneto-Rapporto Tecnico Attività Anno 2003. Regione Veneto, Azienda Ospedaliera di Padova, Università di Padova, Dipartimento di Pediatria di Padova

- monitoraggio in tempo reale delle attività intraprese, delle prestazioni erogate e dei relativi costi per ciascun paziente, controllo dell'utilizzo delle risorse e della spesa, sia per il governo locale che per quello regionale.

Struttura del sistema

Il sistema di certificazione attivo dal 2002 risulta essere molto complesso nella sua struttura. Alla base di tutto il sistema è stato pensato, testato ed implementato un database relazionale, che collega logicamente archivi diversi, fisicamente distribuiti in più *server* situati in sedi differenti. In questo modo si è potuto razionalizzare l'uso delle risorse e delle informazioni disponibili necessarie in più macroambiti, mantenendo sincronizzato l'aggiornamento, pur garantendo la separazione degli accessi per ovvi motivi di sicurezza. Il sistema di certificazione ed esenzione è stato concepito fin dall'inizio per permettere di gestire in modo centralizzato il flusso di informazioni che riguarda ciascun paziente e coinvolge sia il Centro Accreditato a certificare, sia l'ULSS di residenza dei pazienti collegati tramite la rete intranet della Regione Veneto.

La nuova configurazione del flusso (Figura A) ha richiesto l'attivazione di numerosi nodi della rete intranet della Regione, per permettere l'accesso al sistema presso:

1. i presidi e centri accreditati (PA), i quali inseriscono i dati relativi ai pazienti e rilasciano il certificato di patologia rara;
2. le ULSS cui compete
 - il rilascio degli attestati di esenzione per i propri assistiti, certificati all'interno della Regione Veneto;
 - il caricamento dei dati dei propri assistiti in base ai certificati emessi dai presidi accreditati di altre regioni, per la successiva emissione degli attestati di esenzione;
3. i Centri Elaborazione Dati (CED) di tutte le ULSS, per il recupero dei file con le informazioni utili all'aggiornamento dei propri archivi;
4. la sede del Registro Regionale, cui afferiscono tutti i dati di tutti i pazienti certificati come affetti da Malattie Rare della Regione Veneto.

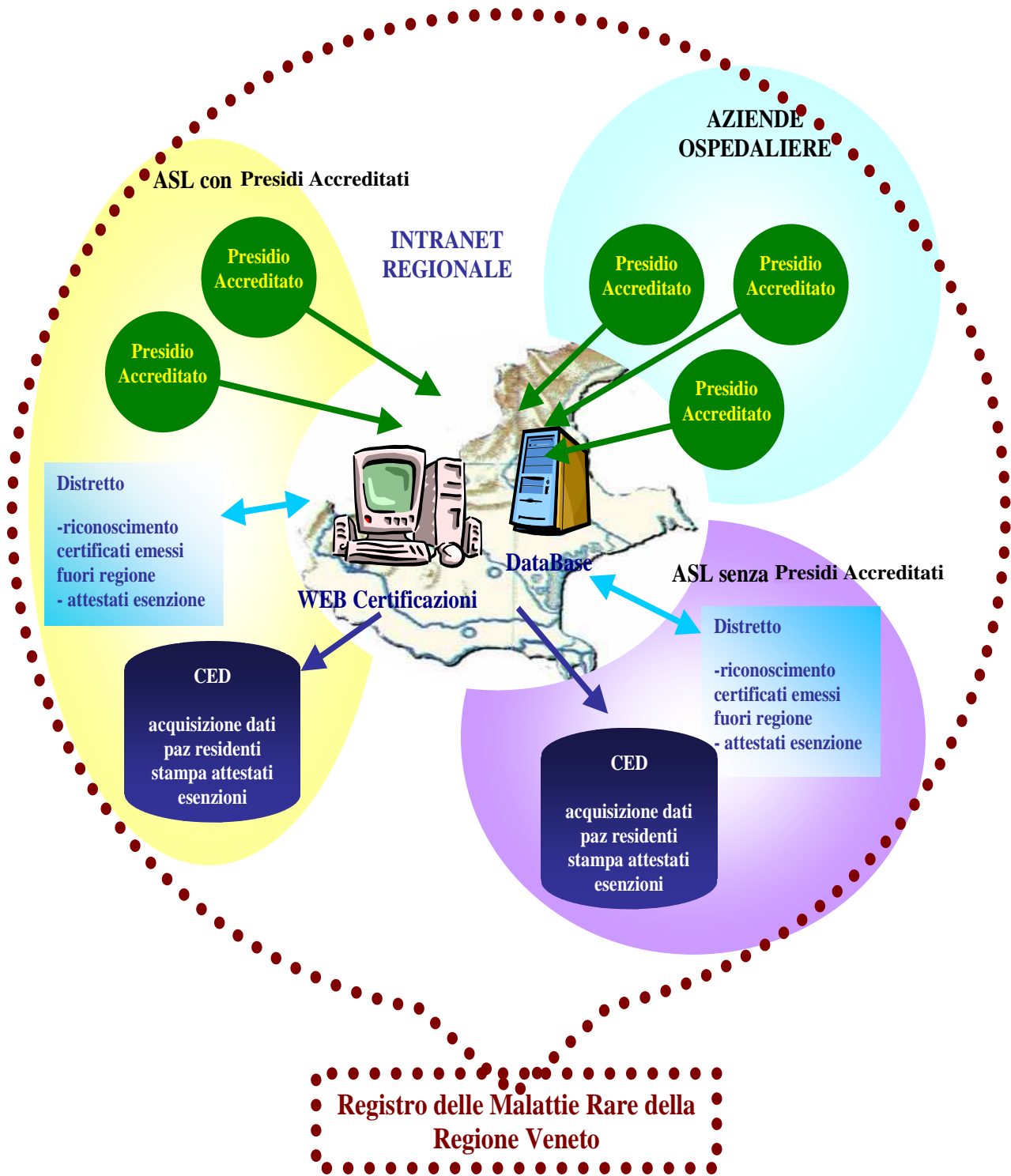


Figura A. Schema della rete Intranet regionale.

Descrizione funzionale del sistema

Attualmente il Registro collega tramite un sistema *web browse* accessibile dalla Intranet della Regione Veneto i Centri accreditati afferenti a 9 Presidi Ospedalieri, i Distretti socio-sanitari della Regione e i Servizi Farmaceutici territoriali. Il sistema sarebbe già predisposto per il collegamento con gli ambulatori dei medici e pediatri di famiglia, qualora essi fossero collegati alla Intranet regionale. Tutti gli utenti del sistema vanno ad alimentare ed interrogare via *web* un unico *database* relazionale che permette, attraverso differenti livelli di accesso, di gestire tutte le attività della rete, come ad esempio la certificazione del paziente diagnosticato come affetto da malattia rara da parte dei Centri accreditati, l'attribuzione dell'attestato di esenzione corrispondente da parte dell'ULSS di residenza, l'erogazione di trattamenti, quali prodotti dietetici specifici o farmaci, specificamente previsti nei piani terapeutici individualizzati. Questo sistema, semplificando il percorso assistenziale del paziente, evita l'accesso ripetuto a differenti servizi regionali e a differenti Aziende Sanitarie Locali per ottenere i benefici previsti dalla legge.

Contemporaneamente, lo stesso sistema genera e alimenta una banca dati che permette, da un lato, di monitorare le attività dei servizi, i costi sostenuti, i percorsi assistenziali seguiti dai pazienti evidenziando eventuali disfunzioni della rete, dall'altro di ricostruire le storie naturali delle malattie e un notevole patrimonio di conoscenze utilizzabili anche per la ricerca clinica. Lo stesso sistema di monitoraggio e registrazione descritto sopra succintamente è la base delle procedure che hanno portato ad erogare prodotti dietetici specifici ai pazienti affetti da malattie rare del gruppo delle malattie metaboliche ereditarie e, ad altri pazienti affetti da altri generi di malattie rare, farmaci che non sarebbero stati compresi negli attuali livelli essenziali di assistenza. Per rispondere a tale necessità, sono stati implementati due sistemi di sorveglianza; uno per i trattamenti dietetici, rivolti ai pazienti con malattie metaboliche, ed uno per i trattamenti farmacologici, per tutti i pazienti che necessitino di farmaci a totale carico dell'assistito (farmaci di fascia C) o non in commercio in Italia. Il sistema di sorveglianza dei trattamenti dietetici è strutturato in modo da inviare a casa del paziente affetto da malattia metabolica e con necessità di assumere una dieta specifica, ogni trimestre, un modulo con i prodotti specifici per la sua malattia, utile per acquistare i prodotti in tutte le farmacie territoriali. Dopo che il paziente ha scelto i prodotti e li ha ritirati nelle farmacie, i Servizi Farmaceutici territoriali imputano, attraverso il sistema unico centralizzato, i prodotti acquistati, rendendo possibile il monitoraggio, in tempo reale dei consumi dei prodotti e dei costi.

Il sistema di sorveglianza dei trattamenti farmacologici si è strutturato in più fasi di lavoro. Inizialmente è stato necessario identificare quali fossero i principi attivi efficaci ed essenziali per il trattamento di ogni specifica patologia. Tale lavoro, visto il numero notevole di malattie rare e la necessità di procedere secondo i metodi dell'Evidence Based Medicine, ma adattandoli alla

peculiarità delle malattie rare, sta procedendo per gruppi nosologici e si compone di più fasi operative: l'indicazione, da parte dei centri accreditati, dei farmaci utili, la ricerca delle evidenze in letteratura e l'integrazione delle due fasi di lavoro con la definizione, da parte del tavolo tecnico regionale, dei farmaci di fascia C e non in commercio in Italia, dei farmaci utili da dare ai pazienti senza partecipazione al costo. La prescrizione dei farmaci, il monitoraggio dei consumi e della spesa avviene attraverso il sistema unico centralizzato, con la predisposizione del Piano terapeutico Personalizzato da parte dello specialista del Centro Accreditato ed il caricamento dei consumi e dei costi da parte del servizio farmaceutico territoriale.

Sono state osservate due importanti criticità proprie delle reti di assistenza che si occupano dei pazienti affetti da queste malattie:

- il paziente si trova a riferirsi molti centri diversi perché le patologie in questione spesso sono multisistemiche e disabilitanti e quindi necessitano di risposte molteplici
- spesso le risposte che si danno nell'occuparsi di tali malattie, sia di tipo clinico che farmacologico, faticano a basarsi su forti evidenze scientifiche, proprio per la rarità e la complessità della malattia.

Ad esempio, i clinici si trovano spesso nella necessità di prescrivere dei farmaci che non hanno l'indicazione clinica specifica per la malattia in esame.

Per favorire l'integrazione dei diversi centri nell'occuparsi dello stesso paziente e quindi stimolare la produzione di un unico piano assistenziale integrato, è stata predisposta dal registro, ed attualmente è in una fase avanzata di sperimentazione, una cartella clinica informatizzata, dove tutte le informazioni e le attività svolte in favore di quel paziente (diagnosi, trattamenti dietetici e farmacologici, eventuali effetti collaterali, epicrisi cliniche) possono essere visionate da tutti i Centri accreditati.

In nome del principio secondo cui il titolare dell'informazione clinica è il paziente, si è provveduto ad identificare per ciascun paziente un codice personale che lui stesso può decidere o meno di rivelare allo specialista che lo ha in carico permettendo di accedere a tutta la sua storia clinica.

Per favorire la stratificazione e condivisione delle esperienze sui trattamenti ai malati rari, sarà presto disponibile un sistema di ricerca testuale indicizzata, applicabile anche per le parti di testo libero presenti sia nell'epicrisi paziente, sia a commento del piano terapeutico individuale, attraverso il quale gli specialisti dei centri accreditati potranno analizzare l'efficacia e/o gli effetti collaterali di determinati trattamenti, naturalmente senza poter risalire ai dati specifici del paziente.

Il modulo di erogazione dei prodotti dietoterapici

Nel corso del 2003, il Registro Regionale delle Malattie Rare in collaborazione con la Regione Veneto, ha provveduto all'ideazione, alla realizzazione, all'implementazione e alla messa a regime di una nuova procedura per l'erogazione dei prodotti dietetici ai soggetti affetti da malattie metaboliche congenite. Per tali malattie, i prodotti dietetici vengono erogati in regime di esenzione così come stabilito dal Decreto Ministeriale dell'8 giugno 2001, fino ad un tetto di spesa mensile definito con apposita Deliberazione di Giunta Regionale.

Un tipico percorso di un paziente affetto per l'ottenimento di quanto previsto in esenzione prima della messa a punto del nuovo sistema, può essere riassunto come segue:

- il paziente si recava dallo specialista per il rilascio di una documentazione contenente la diagnosi di patologia ed il fabbisogno dietetico;
- il paziente presentava al proprio distretto socio-sanitario la certificazione rilasciata dallo specialista, per ricevere l'autorizzazione al rilascio dei moduli da parte del servizio farmaceutico territoriale;
- il paziente si recava al servizio farmaceutico territoriale per ricevere i moduli da presentare alle farmacie convenzionate per il ritiro dei dietetici;
- il paziente si presentava in una delle farmacie convenzionate per la scelta ed il ritiro dei prodotti dietetici.

Appare evidente come tale percorso sia in forte contrasto con l'invocato miglioramento della qualità assistenziale e con la semplificazione delle pratiche amministrative: in ognuno dei sopraelencati momenti infatti il soggetto affetto, o i suoi familiari, dovevano affrontare lunghi tempi di attesa agli sportelli, oltre alla possibilità di incorrere in qualche imprevisto e purtroppo frequente intoppo burocratico. Va notato inoltre che il modulo ricevuto dal servizio farmaceutico territoriale, non conteneva i prodotti specifici per patologia; si trattava semplicemente di un "documento di credito" di cui beneficiare limitatamente ai prodotti contenuti in un apposito Registro Nazionale di alimenti dietetici. Ne deriva il possibile rischio per il paziente di scegliere dei prodotti potenzialmente nocivi per la sua condizione patologica. Le farmacie territoriali erano inoltre costrette a procurarsi ed a consultare i Listini Regionali contenenti i prezzi dei singoli prodotti poiché i programmi informatici di supporto normalmente utilizzati per l'aggiornamento dei prezzi dei farmaci, non aggiornano i prezzi dei prodotti inseriti nel Registro Nazionale degli alimenti dietetici o li aggiornano in ritardo. Altra criticità da non sottovalutare, era rappresentata dal fatto che ogni singola Azienda Territoriale seguiva iter differenti, per cui ad esempio mentre in un'ULSS i moduli potevano essere ritirati esclusivamente presso il distretto socio-sanitario, in un'altra ULSS gli stessi moduli potevano essere disponibili solamente presso i servizi farmaceutici territoriali.

Da un punto di vista strategico, il controllo della spesa sanitaria sostenuta per i pazienti affetti da malattie metaboliche, poteva essere effettuato solamente dopo che i dati relativi ai moduli consegnati nelle farmacie venivano inputati dai servizi farmaceutici territoriali con apposita fase di data entry. La regione poteva pertanto conoscere la spesa sostenuta, solo dopo che tutti i singoli servizi farmaceutici avevano effettuato la fase di data entry. Considerando che le malattie metaboliche congenite che necessitano di prodotti dietetici sono sostanzialmente comprese fra quelle elencate nel Decreto Ministeriale del 15 maggio 2001 relativo alle malattie rare, si è ipotizzato di semplificare il percorso dei pazienti per l'ottenimento di quanto previsto per legge.

I soggetti affetti da queste malattie metaboliche sono generalmente in possesso dell'esenzione per malattia rara, ovvero hanno diritto a ricevere in regime di esenzione tutte le prestazioni incluse nei Livelli Essenziali di Assistenza oltre a tutti i farmaci in fascia A. Con il quasi contemporaneo Decreto Ministeriale dell'8 giugno 2001, i prodotti dietetici vengono riconosciuti come Livello Essenziale di Assistenza limitatamente ai soggetti affetti da malattie metaboliche congenite (oltre ai soggetti affetti da fibrosi cistica e malattia celiaca come specificato nel paragrafo dedicato al contesto normativo). Con il progetto elaborato ed attuato dal Registro Regionale delle Malattie Rare, si è voluto contribuire a realizzare delle strategie programmatiche volte a facilitare e ad agevolare il percorso assistenziale dei pazienti affetti da patologie fortemente invalidanti quali le malattie metaboliche congenite. Il filo conduttore di tutta la fase progettuale è stato essenzialmente la focalizzazione dell'attenzione sull'individuo malato, considerato con i suoi propri bisogni espressi ed inespressi, tentando di riportare su di esso il baricentro dei servizi sanitari.

La fase preliminare alla realizzazione del progetto, ha reso necessario identificare in modo quanto più preciso possibile quali fossero gli aventi diritto, ovvero l'esatto elenco delle malattie che rispondessero ai criteri di inclusione dettati dalla normativa sulle malattie rare e da quella sulle malattie metaboliche congenite. Si è cercato successivamente di informatizzare le procedure prima gravate da inutili passaggi cartacei, partendo dal presupposto che fosse l'informazione a dover "circolare" intorno al paziente, troppo spesso considerato come "vettore" delle informazioni da lui stesso generate piuttosto che come soggetto affetto da una patologia.

Le nuove modalità con cui vengono erogati i dietetici a partire dal secondo semestre del 2003, risultano le seguenti:

- il paziente viene visitato presso uno dei Centri Accreditati costituenti la rete regionale di assistenza per le malattie rare, dove lo specialista rilascia la certificazione di diagnosi per malattia rara e relaziona sui prodotti dietetici da assumere e sulla relativa posologia;
- l'Azienda Socio-Sanitaria Locale di residenza dell'assistito, tramite il personale del distretto socio-sanitario, si collega al sistema regionale di monitoraggio-certificazione-

esenzione per le malattie rare e, visualizzando i dati del paziente con una semplice procedura descritta nella sezione dedicata alle piattaforme tecnologico-informatica, stampa i moduli per il trimestre di riferimento valevoli per il ritiro dei dietetici presso una qualsiasi farmacia presente nel territorio veneto;

- l'Azienda Socio-Sanitaria Locale spedisce direttamente al domicilio dell'assistito i moduli sopradescritti;
- il paziente si reca in una delle farmacie territoriali per il ritiro dei prodotti desiderati fino al raggiungimento del tetto di spesa mensile;
- il servizio farmaceutico territoriale dell'Azienda Socio-Sanitaria Locale, riceve i moduli dalle farmacie territoriali e ne imputa i relativi dati connettendosi all'applicativo regionale di monitoraggio-certificazione-esenzione per le malattie rare.

I moduli rilasciati dal distretto e spediti al domicilio del paziente sono specifici per patologia, ovvero presentano il tetto di spesa massimo raggiungibile per la patologia in oggetto e riportano l'elenco di tutti i prodotti che possono essere distribuiti per quella malattia metabolica, dando al paziente la possibilità di scelta. Viene evitato in questo modo l'uso improprio e talvolta dannoso di questi prodotti, che, se assunti per una condizione nosologica diversa, possono risultare potenzialmente letali.

Tale progetto può essere considerato come prototipo di un modello di gestione e di controllo della spesa farmaceutica, applicabile in un futuro non solo all'erogazione dei prodotti dietetici, ma anche a categorie farmacologiche di più largo utilizzo permettendo il controllo della spesa sostenuta e la gestione dei farmaci in tempo reale sia a livello locale che regionale.²

² Facchin P., Ranzato C., Vianello A., Manea S., Mazzucato M., Rosa Rizzotto M., Foltran F., Zambon F., Zinato L., Agostini C., Barella A., Boccuzzo G., Canton L., Gelasio O., Gobber D., Guarnieri E., Ferrante A., Lassandro R., Marin L., Meggiorin E., Melo M., Pertile R., Salmaso L., Sellan T., Tapinato M., Visonà Dalla Pozza L. Registro delle Malattie Rare della Regione Veneto-Rapporto Tecnico Attività Anno 2004. Regione Veneto, Azienda Ospedaliera di Padova, Università di Padova, Dipartimento di Pediatria di Padova

Registro Malattie Rare: definizione di caso

La condizione per cui un caso sia registrato nel sistema informativo è che venga effettuata una diagnosi di malattia rara contenuta nella lista allegata al Decreto Ministeriale o compresa in uno dei gruppi di malattie citati nella norma. Attraverso il sistema è infatti possibile effettuare la certificazione delle singole sottoforme, grazie al lavoro preliminare svolto a partire dall'elenco e che ha permesso di esplicitare tutte le malattie effettivamente aventi diritto alla certificazione. Come presentato nei risultati, la lista di partenza contiene 331 codici di esenzione, corrispondenti a 581 nomi tra le malattie principali, comprese e sinonimi. A partire da questo elenco si è arrivati ad una lista di 1.361 nomi di malattie singole, di circa 2.000, considerando anche i sinonimi. Tale lista è continuamente soggetta a manutenzione, potendo essere aggiunte altre malattie, comunque comprese di malattie citate nel Decreto, per esempio malattie di nuova definizione o sottoforme di malattie note, che vengono via via identificate.

Nell'analisi dei dati del Registro si è considerato il periodo 1 maggio 2002-31 dicembre 2007. I pazienti per i quali è stato notificato al Registro l'avvenuto decesso sono stati 163.

Nell'analisi dei pazienti certificati presenti nel Registro non si sono considerati i pazienti con diagnosi di sprue celiaca (n=518) e di sindrome di Down (n=155). Queste patologie, pur essendo presenti nella lista del DM 279/2001 non rispettano il criterio di prevalenza utilizzato a livello europeo per definire una condizione rara. Per questo motivo e per il fatto che questi pazienti sono già tutelati da altre forme di esenzione, saranno a breve escluse dalla nuova versione dell'elenco, frutto del lavoro di revisione del Decreto. Rispetto alle diagnosi è stato effettuato anche un controllo rispetto alla compatibilità di alcune informazioni inserite nel Registro. Un caso particolare è rappresentato dalla pubertà precoce idiopatica. In Europa il limite di età di diagnosi per questa condizione è l'insorgenza prima degli 8 anni nelle femmine e prima dei 9 nei maschi. Tuttavia, considerando eventuali ritardi di registrazione, analogamente a quanto effettuato in studi di prevalenza su questa condizione, si sono considerate le bambine con questa diagnosi ed età inferiore a 9 ed i bambini di età inferiore 10.

Non si sono considerati quindi i certificati emessi oltre questi limiti. Relativamente alla pulizia dei dati, si sono eliminati i record doppi utilizzando come chiavi identificative dei pazienti ripetuti nome cognome data di nascita, codice fiscale e codice sanitario.

Fonti di dati

Il Registro ha sede presso l'Unità di Epidemiologia e Medicina di Comunità del Dipartimento di Pediatria dell'Università di Padova. Il Registro è stato istituito dal 2000, mentre il sistema informativo regionale ha avuto inizio nel maggio 2002. L'area dello studio è rappresentata

dall'intero territorio della Regione Veneto. Secondo i dati dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), la popolazione residente in quest'area al 1 gennaio 2007 è pari a 4.773.554 soggetti, di cui 796.295 di età inferiore a 18 anni³. Il sistema informativo collega infatti tutti i Centri regionali accreditati per le malattie rare, deputati alla diagnosi e registrazione dei casi attraverso il sistema informatizzato, il personale dei Distretti Sanitari e dei Servizi Farmaceutici territoriali delle 21 Aziende ULSS regionali.

Nel sistema informativo vengono registrati i pazienti diagnosticati affetti da una delle malattie rare della lista globale derivante da quella del Decreto. La registrazione avviene ad opera di medici dei Centri accreditati abilitati alla certificazione, i quali accedono al sistema attraverso *login e password* personali. Il sistema di registrazione è attivo dal maggio 2002. I dati presentati si riferiscono ai casi registrati fino al 31 dicembre 2007. Nel sistema vengono registrati sia i pazienti residenti in Veneto certificati in uno dei Centri della Regione, sia i pazienti residenti in Veneto, certificati fuori Regione. In questo caso l'inserimento avviene ad opera degli utenti dei Distretti Sanitari delle ULLS di residenza, attraverso un'apposita funzione del sistema informativo ed a seguito di certificato emesso in forma cartacea da un centro extra-regionale, purchè accreditato.

Per ciascun paziente i dati raccolti sono: nome, cognome, codice fiscale, data di nascita, luogo di nascita, luogo di residenza, CAP, data della diagnosi, nome di malattia diagnosticata, gruppo nosologico di appartenenza secondo le categorie del Decreto, nome della malattia di riferimento del Decreto, se trattasi di malattia compresa o sinonimo, codici ICD e MIM assegnati automaticamente dal sistema, nome del medico che ha redatto il certificato. Per i pazienti certificati fuori Regione vengono richiesti i seguenti campi aggiuntivi: nome del medico che ha effettuato la diagnosi, data di compilazione del certificato, nome ed indirizzo del Centro presso il quale è stata effettuata la diagnosi. I Distretti e/o i Centri Elaborazione dati CED provvedono all'aggiornamento degli elenchi degli esenti, comunicando attraverso un apposito sistema di segnalazione presente nel sistema i nominativi dei deceduti e la data compilati per tutti i pazienti. Questi sono: utilizzo di farmaci orfani, data di esordio della sintomatologia, con la necessità di specificare se questa informazione è desunta dalla documentazione clinica o riferita dal paziente. Il Registro inoltre permette di gestire la prescrizione di prodotti dietetici e farmaci, attraverso apposite funzioni e quindi raccoglie anche i dati che si riferiscono ai trattamenti, laddove inseriti dai Centri. A partire dal 2006 è stata anche predisposta la funzione "epicrisi", che funge da cartella clinica sintetica compilabile *on-line*, dove è possibile registrare in campi di testo liberi i principali eventi clinici.

³ ISTAT. Popolazione residente 2007. (<http://demo.istat.it/pop2007/index.html>). Data ultimo accesso: dicembre 2007.

Le schede di dimissione ospedaliera

Istituzione e finalità

La scheda di dimissione ospedaliera (SDO) è un modello per la rilevazione di un set predeterminato di dati relativi a ciascun dimesso dagli istituti di ricovero. Sebbene la SDO abbia avuto avvio nel 1991, prima di tale anno l'ISTAT effettuava una rilevazione su tutto il territorio nazionale relativa ai dimessi dagli istituti di cura nei primi 7 giorni di ogni mese; si trattava perciò di una indagine campionaria che comunque salvaguardava la stagionalità del fenomeno. L'indagine poneva diversi problemi di copertura dei dati a causa dell'inadempienza di molte regione nella compilazione e trasmissione dei dati.

La SDO, istituita in Italia con Decreto Ministeriale del 28 dicembre 1991, ottempera l'articolo 58 delle legge di istituzione del sistema sanitario nazionale (n.833/78), che prevedeva specifici programmi di attività per la rilevazione e la gestione delle informazioni epidemiologiche, statistiche e finanziarie occorrenti per la programmazione sanitaria nazionale e regionale e per la gestione dei servizi sanitari.⁴ Essa consente di disporre, ai vari livelli di governo del Servizio Sanitario Nazionale, di un flusso informativo relativo alla tipologia di assistenza erogata in tutti gli istituti ospedalieri sul territorio nazionale, quale supporto ai processi di valutazione, programmazione, gestione e controllo dell'attività ospedaliera, nonché quale rilevazione sistematica di carattere epidemiologico.⁵

La scheda di dimissione ospedaliera rappresenta pertanto uno strumento ordinario per la raccolta delle informazioni relative ad ogni paziente dimesso dagli istituti di ricovero pubblici e privati in tutto il territorio nazionale, costituendo parte integrante della cartelle clinica.

La raccolta sistematica per ciascun caso trattato delle informazioni anagrafiche e cliniche funzionali alla definizione della casistica trattata, dell'esito dell'assistenza ad essa erogata e delle risorse a tal fine consumate, deve garantire l'esercizio delle attività di programmazione della rete ospedaliera a livello centrale e regionale, nonché la programmazione e la gestione delle attività a livello dei singoli istituti di cura e l'attivazione di programmi di valutazione dell'utilizzo delle risorse e della qualità dell'assistenza erogata.

La banca dati SDO a livello ministeriale contiene, attualmente, quasi 13 milioni di record individuali relativi ad un anno di attività, registrati in tutte le regioni e province autonome. Il grado

⁴ Legge 23 Dicembre n.833. Istituzione del Sistema Sanitario Nazionale. SO alla Gazzetta Ufficiale 28 dicembre 1978 n. 360

⁵ Decreto Ministeriale 28 Dicembre 1991. Istituzione della scheda di dimissione ospedaliera. Gazzetta Ufficiale 17 Gennaio 1992 n.13

di copertura del flusso informativo è superiore al 97%, interessando 1.398 istituti di ricovero e cura.⁶

I contenuti

Le informazioni contenute, inizialmente stabilite dal Consiglio Sanitario Nazionale e successivamente riviste dal Ministero della Sanità/Salute e dalla Conferenza Stato Regioni, sono relative all'anagrafica del paziente, all'istituto e al reparto di cura, alla tipologia e ai motivi del ricovero ed eventuali interventi/procedure effettuate.

Tali contenuti possono essere integrati al fine di definire il livello socio-assistenziale dei dimessi, riportando informazioni relative alla situazione abitativa del paziente o all'eventuale necessità di assistenza domiciliare o di ricovero in residenza sanitaria assistenziale.

Il debito informativo nei confronti del livello centrale è relativo a tutte le variabili contenute nella scheda ad eccezione del nome e cognome del soggetto.^{7,16}

Al momento dell'istituzione della SDO risultavano esclusi dall'obbligo di compilazione della scheda:

- i neonati sani, ospitati nel nido;
- i cittadini ospitati in strutture a prevalente carattere socio-assistenziale quali: residenze sanitarie assistenziali (RSA), comunità protette e strutture manicomiali residuali;
- i dimessi dagli istituti di cura di cui all'art. 26 della legge n.833/78.^{8,7}

L'obbligo di compilazione della SDO per i neonati sani entra in vigore con il D.M. del 30 Giugno 1997.^{9,16}

La compilazione della scheda di dimissione ospedaliera del neonato sottende il diritto di essere titolare di cartella clinica, con tutto quanto deriva dalla natura di atto pubblico della cartella stessa, acquisendo così tutti i diritti nascenti in virtù dell'acquisizione della capacità giuridica.¹⁰ Con il riconoscimento del ricovero del nuovo nato, si viene a colmare un vuoto legislativo relativo alla

⁶ Ministero della Salute – Programmazione sanitaria e qualità. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero. Dati SDO 2003. Disponibile on line:
www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/sezDocumenti.jsp?id=102&label=osp (ultimo accesso: settembre 2004)

⁷ Decreto Ministeriale 26 Luglio 1993. Disciplina del flusso informativo sui dimessi dagli Istituti di ricovero pubblici e privati. Gazzetta Ufficiale 3 Agosto 1993 n.180

⁸ Linee guida del 17 Giugno 1992. La compilazione, la codifica e la gestione della scheda di dimissione ospedaliera istituita ex D.M. 28/12/1991. Nota del Ministero della Sanità

⁹ Decreto Ministeriale 30 Giugno 1997. Aggiornamento delle tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera, di cui al decreto ministeriale 14 dicembre 1994. Gazzetta Ufficiale 8 Settembre 1997, n.209

¹⁰ Norme per il riconoscimento dello stato giuridico del neonato sano e per una corretta assistenza neonatale. Proposta di legge del deputato Cascio. 28 Settembre 1996

responsabilità di accudimento del nato, facendo emergere tra l'altro il preciso dovere del medico di documentare i principali eventi perinatali e neonatali.

I contenuti delle variabili inserite nella scheda di dimissione ospedaliera, i relativi sistemi di codifica e i flussi informativi da essa generati, sono disciplinati, in modo dettagliato, da direttive emanate inizialmente dal Ministero della Sanità e successivamente dalla Conferenza Stato Regioni, che ha recentemente fornito delle linee guida per la corretta e omogenea codifica delle informazioni cliniche.¹¹

Particolare rilevanza assume la compilazione dei campi riservati alla diagnosi principale e alle patologie concomitanti o complicanze della malattia principale. La diagnosi principale di dimissione costituisce la condizione morbosa principale trattata o presa in esame durante il ricovero, ovvero la condizione morbosa che nel corso del ricovero ha comportato i più importanti problemi assistenziali e quindi ha assorbito la maggiore quantità di risorse in termini diagnostici e/o di trattamento. La diagnosi deve essere codificata secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie (International Classification of Diseases, ICD) nella revisione corrente (attualmente l'ICD-9 Clinical Modification), utilizzando i codici più specifici per la patologia in esame.¹² La variabile "patologie concomitanti o complicanze della malattia principale" rileva le forme morbose che coesistono accanto alla malattia principale o che complicano quest'ultima. Nel corso delle ultime linee guida dettate dalla Conferenza Stato-Regioni, si ribadisce come i codici V debbano essere utilizzati per descrivere circostanze diverse da malattie o traumatismi, che rappresentino una causa di ricorso a prestazioni sanitarie, o che esercitino un'influenza sulle attuali condizioni di salute del paziente.¹³

Appare interessante notare come già a partire dal 1992 (linee guida del 17/6/1992 e successivamente D.M. 26/7/1993) sia previsto che per la variabile "codice sanitario individuale" debbano essere riservati 16 caratteri, necessari per l'impiego del codice fiscale che sta sostituendo (come già sancito dalla legge n.412/91) il codice sanitario definito a livello regionale attualmente in uso. Per gli stranieri non in regola con le norme relative all'ingresso ed al soggiorno, il D.M.

¹¹ Conferenza Stato Regioni 6 Giugno 2002. Linee guida per la codifica delle informazioni cliniche della scheda di dimissione ospedaliera (SDO). Repertorio Atti n.1457 del 6 Giugno 2002

¹² Nota del Ministero della Sanità, Dipartimento della programmazione 8 Maggio 2000. Rilevazione e trasmissione dei dati sui dimessi dagli Istituti pubblici e privati (Scheda di dimissione ospedaliera). Regole essenziali di codifica delle variabili cliniche.

¹³ Fortino A. Lispi L. La rilevazione dei neonati attraverso la SDO. Ministero della Sanità, Dipartimento Generale della Programmazione Sanitaria. www.ministerosalute.it

380/2000 stabilisce che debba essere riportato il codice regionale a sigla STP (straniero temporaneamente presente) anch'esso a 16 caratteri.^{14,15}

Responsabilità della compilazione

Il D.M. del 28/12/1991 prevedeva che la scheda recasse sia la firma del medico che ha seguito il paziente sia la firma del responsabile della divisione, quale responsabile della regolare compilazione della stessa. Il D.M. del 27/10/2000 individua come unico responsabile della corretta compilazione, il medico responsabile della dimissione, individuato dal primario dell'unità operativa.¹⁶

Al Direttore Sanitario dell'istituto di cura spetta una verifica della completezza delle informazioni contenute nella scheda, oltre che la sua trasmissione alla Regione ed al Ministero della Salute.

Le Direzioni Sanitarie sono inoltre invitate ad individuare un medico come referente per le attività di coordinamento e controllo della compilazione e codifica della SDO.

In risposta all'introduzione del sistema D.R.G. con il quale gli ospedali vengono finanziati in base alle prestazioni erogate, secondo un tariffario che associa ad ogni tipologia di prestazione un valore monetario, il Ministero della Sanità ha ritenuto opportuno ribadire come la SDO costituisca parte integrante della cartella clinica, assumendo la medesima rilevanza medico-legale come atto pubblico dotato di rilevanza giuridica, sottolineando inoltre come ad un singolo episodio di ricovero corrisponda l'intero periodo di degenza in un istituto di cura, non attribuendo una nuova scheda per gli eventuali trasferimenti interni.¹⁷

Controllo di qualità dei dati

Data la notevole quantità e complessità delle informazioni rilevate dalla scheda di dimissione ospedaliera, è previsto un doppio livello di controllo della completezza e coerenza delle stesse: a livello della Direzione Sanitaria dei singoli istituti di cura prima, ed a livello regionale poi. A livello della Direzione sanitaria, la valutazione della qualità della compilazione e della codifica delle

¹⁴ Decreto del Presidente della Repubblica 31 Agosto 1999, n.394. Regolamento recante norme di attuazione del testo unico delle disposizioni concernenti la disciplina dell'immigrazione e norme sulla condizione dello straniero, a norma dell'articolo 1, comma 6, del decreto legislativo 25 luglio 1998, n. 286. SO n. 190 alla Gazzetta Ufficiale n. 258 del 3 Novembre 1999

¹⁵ Circolare Ministero della Sanità 24 Marzo 2000, n.5. Indicazioni applicative del decreto legislativo 25 luglio 1998, n. 286 "Testo unico delle disposizioni concernenti la disciplina dell'immigrazione e norme sulla condizione dello straniero" Disposizioni in materia di assistenza sanitaria. Gazzetta Ufficiale 1 Giugno 2000, n.126

¹⁶ Decreto Ministeriale 27 Ottobre 2000, n. 380. Regolamento recante norme concernenti l'aggiornamento della disciplina del flusso informativo sui dimessi dagli istituti di ricovero pubblici e privati. Gazzetta Ufficiale 19 Dicembre 2000, n.295

¹⁷ Linee guida del 29 Giugno 1995. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera, con riferimento alla riorganizzazione della rete ospedaliera ed alle sue relazioni con i presidi e servizi extra-ospedalieri. Gazzetta Ufficiale 29 Giugno 1995 n.150

informazioni contenute nella SDO costituisce una competenza del Direttore Sanitario degli istituti di cura. A questo livello, la verifica riguarda principalmente la completezza delle informazioni contenute nella SDO e la correttezza della codifica. Per quanto riguarda la verifica di completezza, sebbene non sia possibile stabilire una gerarchia delle informazioni contenute nella SDO in termini di validità della stessa e, d'altra parte, non tutte le variabili debbano necessariamente essere rilevate per tutti i dimessi, è tuttavia possibile individuare un core di variabili la cui compilazione è necessaria in tutte le schede per garantirne la validità.

Va sottolineato come tali informazioni, indicate come necessariamente presenti in tutte le schede, non rappresentano né le più importanti né tanto meno quelle obbligatorie rispetto ad altre facoltative. Il DM 28.12.91 prescrive infatti la obbligatorietà di tutte le informazioni, laddove disponibili, e non consente una gerarchizzazione di merito tra le diverse informazioni. Il sottoinsieme di informazioni sopra indicato, rappresenta, pertanto, un insieme di indicatori di qualità della compilazione della SDO, ovvero un sistema di eventi sentinella per evidenziare eventuali problemi di completezza della compilazione della scheda stessa. Il controllo di completezza, attraverso la verifica del sistema di indicatori di qualità delineato, dovrà essere sistematicamente effettuato dalla Direzione sanitaria degli istituti di cura su tutte le SDO compilate. Per quanto riguarda la verifica della correttezza della codifica delle informazioni contenute nella SDO, la Direzione Sanitaria dovrà altresì procedere ad un periodico controllo su base campionaria. La Direzione Sanitaria deve provvedere a restituire ai reparti di competenza le schede di dimissione ospedaliera che risultano essere state compilate in maniera incompleta e/o inaccurata, in modo da consentire una correzione degli errori riscontrati.

A livello regionale, la valutazione della qualità delle informazioni contenute nella SDO riguarda prevalentemente la congruenza e la compatibilità delle informazioni rilevate, relativamente a tutte le variabili, e la validità e specificità dei codici, relativamente alle variabili di natura sanitaria.

A tali fini, è previsto lo sviluppo di sistemi computerizzati di controllo della qualità delle informazioni contenute nelle SDO. Tali sistemi, oltre ad individuare le schede con errori, al fine di consentirne la correzione, devono produrre rapporti periodici relativi ai singoli istituti di cura, contenenti l'individuazione per ciascun tipo di errore della frequenza di errori riscontrati. Tali rapporti dovrebbero costituire lo strumento per attivare un flusso informativo di ritorno relativo al livello qualitativo delle SDO, sia per le Regioni, che per gli istituti di cura, che potranno conseguentemente definire le modalità per il miglioramento del proprio livello di qualità nella compilazione delle schede. I criteri sulla base dei quali appare opportuno definire un sistema computerizzato di controllo della qualità dei dati della SDO sono i seguenti:

- esistenza delle informazioni necessariamente presenti;

- verifica dei valori codificati per ciascun campo rispetto ad un intervallo di ammissibilità predefinito;
- controlli incrociati di congruità fra i codici riportati in campi diversi;
- controllo sulla validità dei codici relativi alle diagnosi.

Al fine di garantire un costante miglioramento della qualità delle informazioni riportate nella SDO, le Regioni sono tenute ad organizzare periodicamente delle iniziative di formazione indirizzate a:

- clinici, allo scopo di promuovere il miglioramento delle modalità di compilazione della SDO ed in particolare della formulazione delle diagnosi;
- operatori addetti alle attività di codifica delle informazioni contenute nella SDO, allo scopo di promuovere il miglioramento delle modalità di utilizzo dei sistemi di codifica.⁸

La trasmissione dei dati

Il flusso informativo sulla trasmissione a livello regionale e centrale delle SDO, è regolato in primis dal Decreto Ministeriale del 26 Luglio del 1993, dove viene stabilito come tutti gli istituti di ricovero, pubblici e privati, debbano inviare con periodicità almeno trimestrale alla Regione o Provincia autonoma di appartenenza, le informazioni contenute nelle SDO relative a tutti i dimessi per i quali la scheda è prevista. A loro volta le Regioni e le Province autonome provvedono a raccogliere da tutti gli istituti di cura presenti nel proprio territorio le SDO, a controllarne la qualità secondo definite procedure e a trasmettere semestralmente al Ministero della Salute – Dipartimento della Programmazione, le informazioni sopracitate che costituiscono debito informativo nei confronti del livello centrale.¹⁶

Il Ministero della Salute è tenuto quindi a provvedere alla raccolta dei dati e alla loro elaborazione, oltre che alla pubblicazione e pubblicizzazione delle informazioni rilevate attraverso tale flusso informativo esclusivamente in forma anonima, predisponendo opportune elaborazioni ed aggregazioni in modo da garantire il rispetto della disciplina relativa al trattamento dei dati personali.¹⁸

In ottemperanza al regolamento recante le norme per l'individuazione delle misure minime di sicurezza per il trattamento dei dati personali (art. 5, comma 2 della legge 31 dicembre 1996, n. 675), il Decreto Ministeriale del 27 ottobre 2000, prevede che le informazioni della scheda di dimissione ospedaliera siano divise in due sezioni: la prima contenente le informazioni anagrafiche del paziente e la seconda contenente le notizie clinico/sanitarie. La denominazione dell'istituto di cura e il numero della scheda sono le uniche informazioni presenti in entrambe le sezioni, consentendo il loro congiungimento. Tuttavia queste sezioni devono essere gestite in archivi

¹⁸ Legge 31 Dicembre 1996, n.675. Tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali. SO n.3 alla Gazzetta Ufficiale 8 Gennaio 1997, n.5

disgiunti ed è demandato al Ministero della Sanità, alle Regioni e alle Province autonome il compito di individuare i servizi che possono procedere alla ricongiunzione delle due sezioni, esclusivamente per il tempo e nei modi appropriati alle esigenze del Servizio Sanitario Nazionale. ¹⁶

Analisi Statistica

Le analisi descrittive sono state condotte sui dati relativi al periodo 1 maggio 2002-31 dicembre 2007. I pazienti residenti in Veneto e viventi al 31 dicembre 2007 sono stati considerati per il calcolo della prevalenza. Il denominatore per il calcolo della prevalenza è rappresentato dalla popolazione totale residente al 1 gennaio 2007 in Veneto, secondo i dati ISTAT.

Per il processo di *record-linkage* si sono utilizzate le seguenti chiavi identificative univoche: nome cognome e data di nascita, codice fiscale, codice sanitario. Il codice fiscale era presente nel 97% dei pazienti del Registro. Per i restanti è stato calcolato a partire dai dati disponibili.

Per le analisi statistiche si è utilizzato il package SAS versione 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

RISULTATI

1. IL PROCESSO DI INDIVIDUAZIONE DEI CENTRI DI RIFERIMENTO

1.1 PREMESSA

Fin dall'inizio delle sue attività obiettivo prioritario del Registro è stato quello di costituire, come stabilito dalla normativa nazionale, una rete di assistenza regionale ai pazienti affetti da malattie rare. Tale rete è stata individuata a partire dalle strutture costituenti la rete sanitaria regionale di assistenza, cui afferiscono sia i malati rari che tutte le altre tipologie di pazienti. Si è pensato che tale rete di centri accreditati dovesse essere articolata, ma non troppo dispersa nel territorio. I centri sono stati individuati sulla base di criteri quali esperienza clinica consolidata, elevato potenziale di ricerca e collegamenti con altre strutture di eccellenza, in modo da garantire la possibilità per i pazienti di accedere davvero al meglio delle cure disponibili per la loro patologia. L'eccessiva dispersione dei centri accreditati sarebbe venuta a snaturare il significato stesso delle norme, che indicano in maniera chiara la necessità di costituire processi che favoriscano lo sviluppo della ricerca e la riduzione dei tempi di latenza tra nuove acquisizioni teoriche e loro applicazione clinica. D'altra parte, non si è voluto procedere ad una assoluta concentrazione delle attività, sia perché esse riguardano gruppi estremamente eterogenei di pazienti, che richiedono competenze altrettanto differenziate, sia perché essa avrebbe determinato un costo sociale aggiuntivo legato all'incremento della mobilità intra ed extra-regionale. Si è pensato inoltre che si potesse verificare, in caso di concentrazione delle competenze in un numero limitatissimo di strutture, l'impoverimento delle conoscenze specifiche nelle altre strutture e servizi della rete sanitaria non direttamente coinvolti nell'assistenza a tali pazienti, fattore questo potenzialmente di ostacolo al corretto e tempestivo *depistage* dei pazienti nella fase di sospetto diagnostico. In altri termini, si è reso indispensabile creare e connettere strettamente sia una rete verticale basata sul meccanismo dell'accreditamento, e quindi sulla selezione di eccellenze clinico-assistenziali, sia una rete orizzontale centrata sul luogo di vita della persona, collegante tutte le professionalità, i servizi e le istituzioni che concorrono a realizzare un percorso multidimensionale complesso di presa in carico globale del malato e della sua famiglia.

Verranno di seguito descritti i due processi di selezione dei Centri accreditati realizzati nella Regione Veneto, con particolare riferimento al secondo, avvenuto nel 2007 e che ha portato all'individuazione di Centri di riferimento comuni di Area Vasta, a seguito dell'accordo per la creazione di una rete interregionale di assistenza che ha coinvolto Regione Veneto, Province Autonome di Trento e Bolzano e Regione Friuli Venezia Giulia.

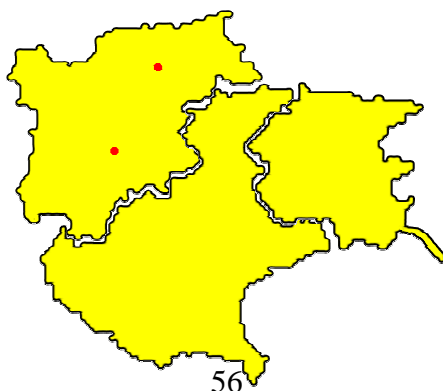
1.2 INDIVIDUAZIONE DELLA RETE DI CENTRI ACCREDITATI PER LA REGIONE VENETO – ANNO 2002

Allo scopo di identificare le aggregazioni di pazienti per attività diagnostiche o assistenziali riferibili alle malattie rare erano state strutturate, nel primo processo di accreditamento, due diverse indagini, utilizzate come fonti di dati indipendenti: la prima era costituita da un questionario predisposto *ad hoc*, la seconda si basava sull'analisi dei dati derivanti dalle Schede di Dimissione Ospedaliera, sia dei ricoveri ordinari che di Day-Hospital. La Regione ricevette le richieste di candidatura; nel complesso quelle pervenute furono nel complesso 230. Attraverso il questionario somministrato a questi Centri vennero raccolti dati specifici circa il tipo di patologie seguite, il numero di pazienti, la loro provenienza, età, eventuali attività di ricerca, le risorse specifiche dedicate. L'identificazione dei Presidi con maggiore esperienza per gruppi specifici di patologia si realizzò confrontando i dati provenienti dal questionario (dichiarati) e quelli provenienti dalle Schede di Dimissione Ospedaliera. La selezione tra i Presidi individuati considerò l'esperienza clinica specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare. L'accREDITAMENTO effettuato a seguito di questa istruttoria pubblica portò all'identificazione di 52 Centri, afferenti a 9 Aziende ULSS alle due Aziende Universitario-Ospedaliere di Padova e Verona.

1.3 DALLA RETE REGIONALE ALLA RETE DI CENTRI DI AREA VASTA – ANNO 2007

Nell'ottobre 2004 è stato stipulato un accordo tra Regione Veneto, Regione Friuli-Venezia Giulia, Provincia Autonoma di Bolzano e Provincia Autonoma di Trento per creare un ambito territoriale omogeneo per l'assistenza alle persone affette da malattie rare, basato su uno stesso sistema informativo, al fine di omogeneizzare approcci assistenziali, modalità di accesso ai benefici e procedure per l'utenza, eliminando disparità e disuguaglianze tra i malati presenti nell'area territoriale (figura 1.1).

FIGURA 1.1 AMBITO TERRITORIALE DELL'ACCORDO DI AREA VASTA



L'attività programmatica delle Regioni e Province Autonome firmatarie dell'Accordo si attua in un contesto territoriale dove la problematica è particolarmente avvertita per vari motivi. Per prima cosa tra le due Regioni e le Province Autonome esistono rilevanti flussi migratori di pazienti per diversi tipi di malattie rare, fatto che ha reso ancor più necessario lo sviluppo di strategie programmatiche condivise. D'altra parte queste attività si sono inserite in una storia di relazioni consolidate tra i principali centri operanti nell'area, relazioni già strutturate in attività formali comuni di assistenza, ricerca e formazione, che coinvolgono anche le strutture universitarie. Infine le aree scientifiche e tecnologiche presenti nel territorio del Nord-Est già da tempo collaboravano nel campo della ricerca e dell'innovazione.

A seguito dell'Accordo è stato istituito un Gruppo Tecnico di Coordinamento, formato da due rappresentanti per ciascuna Amministrazione, con il compito di definire le linee di programmazione dirette ad attuare concretamente le azioni comprese nel succitato accordo.

Le azioni di tale Gruppo Tecnico hanno riguardato le seguenti tre aree principali:

1. raccolta, analisi e comparazione di tutte le azioni normative e regolamentari già attuate dalle quattro Amministrazioni in tema di malattie rare;
2. condivisione di criteri e metodi per la definizione dei Centri da accreditare per specifici gruppi di patologie rare all'interno dell'intera Area Vasta;
3. definizione delle modalità infrastrutturali per predisporre un'unica piattaforma informatica e un unico sistema informativo di monitoraggio dell'attività svolta in favore delle persone affette da malattie rare riconosciute nell'area e delle procedure di monitoraggio già attive nella Regione Veneto.

Qui di seguito si riportano le iniziative intraprese nel secondo ambito, quello riguardante la creazione di una rete di Centri interregionali di riferimento.

1.4 INDIVIDUAZIONE DELLA RETE DI CENTRI ACCREDITATI DI AREA VASTA – ANNO 2007

Come primo passo è stata svolta un'analisi dei processi di identificazione dei Centri accreditati, laddove già individuati dalle quattro Amministrazioni. Si è proceduto quindi inizialmente ad analizzare i processi di accreditamento già svolti, con attenzione particolare per i metodi utilizzati, oltre che per i risultati ottenuti. Si è da subito convenuto di svolgere un nuovo lavoro comune, che fosse basato su elementi oggettivi, mirato a valutare l'esperienza degli ospedali delle reti regionali nel campo dei singoli gruppi di malattie rare, sia per l'età pediatrica che per quella adulta.

Si è partiti dall'osservazione che le patologie rare presentassero problemi clinico-diagnostici e di trattamento di tale ampia complessità da portare questi pazienti a lasciare segno di sé nelle reti

ospedaliere regionali e provinciali, qualora l'intervallo di tempo considerato fosse sufficientemente ampio. Verifiche svolte in Regione Veneto avevano infatti dimostrato che quasi il 90% dei pazienti certificati per malattia rara veniva individuato dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO) a causa di un ricovero avvenuto in un triennio (ricovero ordinario o di day-hospital). Si è pertanto deciso di utilizzare questa fonte, comune alle quattro Amministrazioni e di buona qualità, per svolgere il lavoro.

Le analisi sono state svolte per gruppo di patologia piuttosto che per singola malattia, per i seguenti motivi:

1. l'impossibilità di avere codici identificativi specifici per ciascuna malattia rara,
2. la numerosità delle malattie e il loro rapido divenire nel tempo in base allo sviluppo dello stato delle conoscenze,
3. la necessità di individuare riferimenti ospedalieri dove i pazienti con sospetto di malattia rara potessero avere corrette definizioni diagnostiche all'interno di gruppi di patologia con quadri clinici simili, ottimizzando infrastrutture tecnologiche e specifiche competenze tecniche.

All'interno degli ospedali selezionati per la maggior casistica seguita, sono state individuate le specifiche Unità Operative interessate. Tali Unità Operative costituiscono i "Centri", i quali sono organizzati funzionalmente in più realtà assistenziali, che parallelamente o in sequenza temporale sono coinvolte nel percorso dello stesso paziente.

Per procedere in tale lavoro si sono raccolte tutte le schede di dimissione ospedaliera (SDO), compresa la mobilità attiva e passiva, delle quattro Regioni e Province per gli anni 2002, 2003 e 2004, selezionando una serie di codici di diagnosi ICD9-CM, attribuiti a tutte le malattie rare dell'elenco ministeriale. A partire da 3.416.870 schede di dimissione, si è selezionato un *sottoset* di dati, 126.199 *record*, riguardante tutti gli accessi ospedalieri contenenti almeno uno dei codici ICD9-CM precedentemente selezionati. I ricoveri così selezionati rappresentano quelli dei residenti avvenuti nell'area interessata e quelli di residenti nell'area, avvenuti all'esterno di essa (compresa l'Austria), per il triennio di osservazione. Questi dati sono stati analizzati in modo da ricostruire la sequenza di ricoveri per ciascun paziente, utilizzando allo scopo più chiavi identificative. Le 126.199 SDO selezionate sono state ricondotte a 91.102 pazienti. Potendo ogni ricovero avere più diagnosi di malattia rara, il numero di diagnosi complessive considerate è risultato pari a 130.234, di queste 49.828 riferibili a codici specifici di malattia rara (38,2%), 80.406 a codici aspecifici. I codici non specifici sono quelli che possono individuare sia una malattia rara sia condizioni non rare; ad esempio il codice 189.0 corrispondente alla diagnosi di "Tumore maligno del rene" è stato considerato non specifico, potendo essere utilizzato sia per la diagnosi di neoplasia renale, così

come per quella rara di tumore di Wilms. Nell'analisi si sono quindi considerate unicamente le SDO contenenti almeno un codice specifico di malattia rara, corrispondente ad una singola entità rara o a più patologie, comunque rare. Nel fare ciò sono stati eliminati i record duplicati perché presenti nei *file* regionali una volta come mobilità attiva (Regione/Provincia Autonoma ricevente) e una seconda come mobilità passiva (Regione/Provincia Autonoma inviante). Si è quindi proceduto ad identificare i soggetti mediante un processo di *record-linkage*, che utilizza in sequenza le 3 chiavi individuali (nome, cognome, luogo e data di nascita; codice fiscale; codice sanitario) secondo una regola gerarchica. Questo modo di procedere è stato indispensabile perché i file derivanti delle quattro Amministrazioni avevano diversa presenza delle tre chiavi e comunque erano frequenti dati mancanti e/o errori per ciascuna di esse. Una volta creato uno "strato paziente", comprendente tutti i ricoveri subiti dallo stesso paziente nel triennio considerato, e attribuito un identificativo univoco a ciascun record presente nello strato, si sono studiate le mobilità dei pazienti nell'area.

Per far questo si sono preliminarmente considerati tutti gli accorpamenti e cambiamenti di dizione e/o codice delle strutture ospedaliere dell'area, accorpando e riportando in un nuovo codice ospedale tutte le strutture e le dizioni succedutesi nel tempo e attualmente congiunte o trasformate in un'unica struttura ospedaliera attiva. Analogamente si è proceduto con i reparti. Per calcolare i pazienti presenti nell'Area in totale e per ciascun gruppo di malattie rare, ciascun paziente è stato calcolato una volta soltanto, indipendentemente dal numero e dal tipo di ospedale dove egli è stato seguito.

Per calcolare invece l'esperienza assistenziale che ciascun ospedale comunque dimostrava di avere nel seguire i malati rari, è stato calcolato ciascun paziente una volta per ogni ospedale che lo avesse ricoverato nel triennio, indipendentemente dal numero dei ricoveri effettuati in esso.

Per calcolare infine la capacità di attrazione degli ospedali, ciascun paziente è stato attribuito soltanto ad un ospedale, seguendo la sottoindicata regola, qualora esso fosse stato nel tempo ricoverato in più strutture ospedaliere. L'ospedale di riferimento è stato selezionato in base al maggior numero totale di ricoveri attuati per quella patologia, e, a parità di classe percentuale, alla maggior distanza dalla residenza del paziente.

Le elaborazioni sono state effettuate per tutte le classi d'età e per i due sottogruppi di età, pediatrica (0-17 anni) ed adulta (dai 18 anni in poi). La stima del numero totale di pazienti è stata utilizzata per avere indicazioni circa la necessità di creare reti più o meno ricche di Centri, mentre l'esperienza assistenziale globale dell'ospedale è stata utilizzata per la selezione degli Istituti da immettere nella rete dei Centri accreditati.

Per ogni gruppo di patologia rara è stata calcolata la distribuzione assoluta e percentuale dei casi seguiti da ciascun ospedale, sia per tutte le classi d'età, che per le età rispettivamente pediatrica ed adulta. A partire da queste distribuzioni e tenuto conto del numero complessivo di casi presenti

nell'intera Area Vasta, si sono selezionati gli ospedali possibili Centri di riferimento tra quelli che dimostravano di seguire il maggior numero di casi. Gli ospedali identificati sono stati infatti quelli con il maggior numero assoluto di casi seguiti (Centri di eccellenza) e comunque con un numero di casi seguiti non inferiore al 3% rispetto al totale di casi presenti nell'Area. In alcune circostanze è stata fatta una distinzione tra pazienti pediatrici e pazienti adulti. In questo caso, se la numerosità totale del gruppo inferiore era più bassa della soglia di 40 casi, sono stati individuati nuovi Centri, oltre a quelli già selezionati, soltanto nel caso che vi fosse un'aggregazione di pazienti superiore al 30%.

Nella tabella riassuntiva 1.1 è riportata la distribuzione dei Centri e delle Unità Operative accreditate dalle quattro Amministrazioni, costituenti la rete dei Centri di riferimento di Area Vasta. Una stessa Unità Operativa può far parte di più Centri: per esempio un'Unità Operativa di Oculistica può essere accreditata sia per il gruppo delle malattie dell'apparato visivo sia per quello delle malformazioni congenite a prevalente interessamento oculare. Per il dettaglio dei Presidi accreditati per gruppi di patologia si rimanda all'allegato 2; per il dettaglio relativo alle Unità Operative si rimanda all'allegato C della DGR 2046/2007¹.

TABELLA 1.1 DISTRIBUZIONE PRESIDI, CENTRI ED UNITÀ OPERATIVE ACCREDITATE DI AREA VASTA – ANNO 2007

	PRESIDI	CENTRI	UNITÀ OPERATIVE
P.A. BOLZANO	1	15	12
P.A. TRENTO	1	15	6
REGIONE FRIULI VENEZIA-GIULIA	5	55	34
REGIONE VENETO	12	77	77

¹ DGR N. 2046 del 03 luglio 2007. "Accordo tra Regione del Veneto, Regione Friuli Venezia Giulia, Provincia Autonoma di Bolzano e Provincia Autonoma di Trento per la realizzazione dell'area vasta nel campo delle malattie rare. Individuazione dei Centri Interregionali di Riferimento dell'area vasta per le Malattie Rare.". Disponibile all'indirizzo Internet: (<http://bur.regione.veneto.it/BurvServices/pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=198613>). Data ultimo accesso: novembre 2007.

2. ATTIVITÀ DEL REGISTRO MALATTIE RARE DEL VENETO

La legislazione italiana in tema di malattie rare risale al 18 maggio 2001, data di entrata in vigore del Decreto 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”. L'allegato 1, parte integrante del Decreto, individua una lista di nomi di malattie o gruppi di malattie rare, che danno diritto all'esenzione. La struttura del Decreto si articola secondo la logica della Classificazione ICD9-CM. I nomi di malattia sono suddivisi in 13 categorie nosologiche, ciascuna identificata con due lettere corrispondenti alla parte iniziale del codice alfanumerico di esenzione che identifica le malattie all'interno di quel gruppo (tabella 2.1).

I codici di esenzione complessivamente contenuti nel Decreto sono 331, suddivisi in nomi principali di malattia o gruppi es. “anemie ereditarie”. A questi possono essere collegati delle malattie afferenti o esempi es. “sferocitosi”. È possibile poi che per alcuni nomi di malattia rara vengano riportati nel Decreto dei sinonimi dei nomi principali o degli esempi, individuanti una stessa entità nosologica. Le malattie rare si caratterizzano in particolare per il fatto che ad una stessa forma morbosa possono corrispondere molti nomi diversi, a seconda che questi descrivano il meccanismo patogenetico o rappresentino degli eponimi. Complessivamente nel Decreto sono presenti 331 codici di esenzione corrispondenti ad altrettanti nomi principali di malattia, 165 nomi di malattie afferenti o esempi e 85 sinonimi. Nel Decreto sono elencati 331 codici di esenzione contrassegnati dalla lettera G in terza posizione, i quali identificano altrettanti gruppi di patologie.

Nella tabella 2.1 sono elencate le categorie nosologiche, mutate dalla Classificazione ICD9-CM, alle quali afferiscono le malattie del D.M. 279/2001.

TABELLA 2.1 CATEGORIE NOSOLOGICHE E CODICI DI ESENZIONE EX DECRETO MINISTERIALE 279/2001

Codice	Categoria nosologica
RA****	Malattie infettive e parassitarie
RB****	Tumori
RC****	Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari
RD****	Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
RF****	Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso
RG****	Malattie del sistema circolatorio
RI****	Malattie dell'apparato digerente
RJ****	Malattie dell'apparato genito-urinario
RL****	Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo
RM****	Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo
RN****	Malformazioni congenite
RP****	Alcune condizioni morbose di origine perinatale
RQ****	Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti

Già prima dell'entrata in vigore del Decreto era disponibile la lista preliminare di malattie che sarebbero state incluse poi nell'allegato. Da una prima analisi della lista era possibile notare come in realtà le malattie effettivamente comprese e aventi diritto all'esenzione fossero un numero maggiore di quelle riportate esplicitamente nel Decreto. Il motivo risiede nel fatto che alcuni nomi principali di malattia corrispondono a grandi gruppi nosologici. I nomi citati nel Decreto come malattie afferenti o esempi non esauriscono la lista di malattie effettivamente comprese nei gruppi. Allo stesso modo non sono riportati esplicitamente tutti i possibili sinonimi delle malattie elencate, siano esse malattie principali o malattie comprese.

Un primo lavoro condotto dal Registro Malattie Rare del Veneto è stato quello di definire, a partire dalla lista del Decreto, tutti i possibili nomi di malattie effettivamente comprese nell'elenco. A tale scopo si è consultata la letteratura per definire le sottoforme di alcune malattie, per ricercare le malattie comprese in grandi gruppi, per rendere disponibili tutti i possibili sinonimi in uso per le patologie del Decreto. Si sono utilizzati sia banche dati generali quali *PubMed*, sia motori di ricerca più specifici per le malattie rare quali *Omim* od *Orphanet*. Si sono anche consultati i principali testi di riferimento ed i manuali, specifici per le diverse discipline ed ambiti clinici. A partire dalla lista del Decreto, contenente 331 nomi principali di malattia, 165 malattie afferenti ed 85 sinonimi, si è giunti ad un elenco esplosivo costituito da 1.361 malattie comprese e 733 sinonimi, per un totale di 2.094 nomi.

2.1 I CODICI DI ESENZIONE

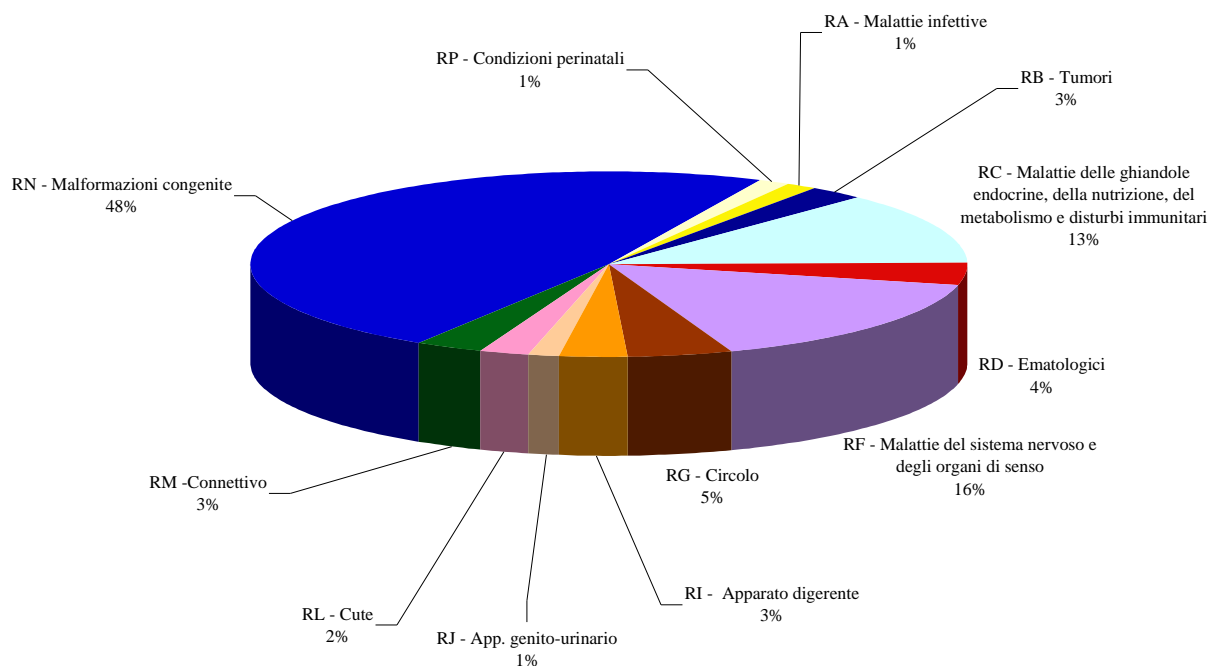
Nel tempo è progressivamente aumentata la percentuale di utilizzo dei codici di esenzione. Poco dopo l'avvio del sistema di registrazione, nel dicembre 2002, la percentuale dei codici di esenzione per i quali erano stati certificati dei pazienti era pari al 40,2%. Nel dicembre 2004 sul totale dei 331 codici di esenzione disponibili, 207 erano stati utilizzati, pari al 62,5%. Al novembre 2007 la frazione di codici utilizzati è ulteriormente aumentata fino a rappresentare il 70,1%.

Il rapporto tra codici disponibili e codici effettivamente utilizzati è molto diverso a seconda della categoria nosologica considerata. I codici di esenzione non sono infatti uniformemente distribuiti nei gruppi del Decreto; esistono gruppi con un numero molto basso di malattie e codici di esenzione, per esempio le malattie infettive o le malattie dell'apparato genito-urinario e gruppi che corrispondono ad un numero elevato di codici possibili, quali le malattie del sistema nervoso e degli organi di senso o le malformazioni congenite. Nella tabella 2.2 e nella figura 2.1 sono riassunti i dati relativi al numero di codici indicati nel Decreto 279/2001 suddivisi per categorie nosologiche e la percentuale di quelli utilizzati nel sistema di certificazione del Registro.

TABELLA 2.2 PERCENTUALI DI UTILIZZO DEI CODICI DI ESENZIONE PER CATEGORIA NOSOLOGICA- 2007

	N usati	N totali	%
RA - Malattie infettive e parassitarie	3	3	100,0
RB - Tumori	6	7	85,7
RC - Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	29	37	78,4
RD - Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	9	10	90,0
RF - Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	37	44	84,1
RG - Malattie del sistema circolatorio	11	12	91,7
RI - Malattie dell'apparato digerente	7	8	87,5
RJ - Malattie dell'apparato genito-urinario	3	3	100,0
RL - Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	5	6	83,3
RM - Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	7	7	100,0
RN - Malformazioni congenite	112	186	60,2
RP - Alcune condizioni morbose di origine perinatale	3	7	42,9
RQ - Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti	0	1	-
Totale	232	331	70,1

FIGURA 2.1 PERCENTUALE DI UTILIZZO DEI CODICI DI ESENZIONE PER CATEGORIA NOSOLOGICA- ANNO 2007



Il confronto tra la percentuale di codici utilizzati nel 2004 e nel 2007 è riportato in tabella 2.3.

TABELLA 2.3. PERCENTUALI DI UTILIZZO DEI CODICI DI ESENZIONE PER CATEGORIA NOSOLOGICA: CONFRONTO ANNI 2004-2007

Categoria nosologica	Anno	
	2004	2007
RA - Malattie infettive e parassitarie	100,0	100,0
RB - Tumori	71,4	85,7
RC - Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	70,3	78,4
RD - Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	90,0	90,0
RF - Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	81,8	84,1
RG - Malattie del sistema circolatorio	75,0	91,7
RI - Malattie dell'apparato digerente	87,5	87,5
RJ - Malattie dell'apparato genito-urinario	100,0	100,0
RL - Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	83,3	83,3
RM - Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	100,0	100,0
RN - Malformazioni congenite	51,1	60,2
RP - Alcune condizioni morbose di origine perinatale	28,6	42,9
RQ - Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti	0,0	0,0

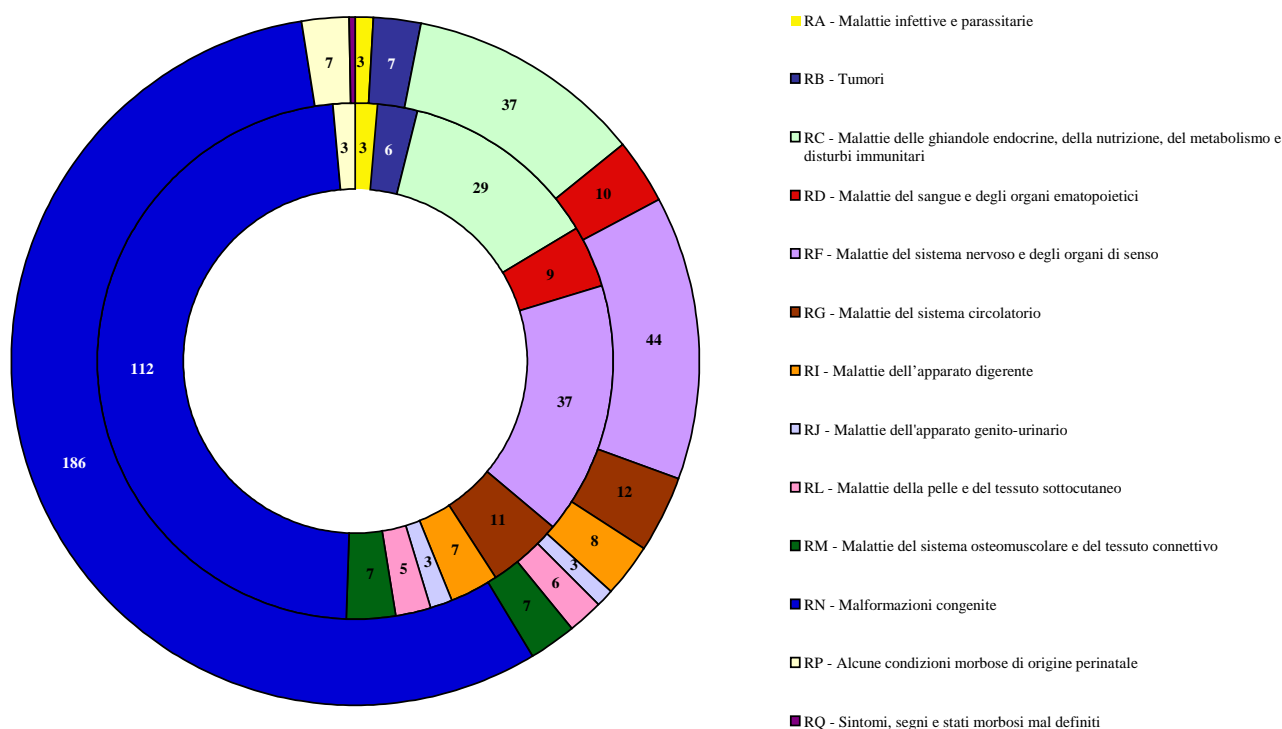
Ad oggi le categorie nosologiche meno utilizzate sono di due tipi: quelle con un numero molto basso di codici quali SINTOMI, SEGNI E STATI MORBOSI MAL DEFINITI O ALCUNE CONDIZIONI MORBOSE DI ORIGINE PERINATALE o quelle con un numero molto elevato di codici corrispondenti, per esempio il gruppo delle MALFORMAZIONI CONGENITE. I codici non utilizzati in entrambi i casi corrispondono a malattie molto rare, per esempio la Sindrome di Gerstmann (codice RQ0010) o alcune malformazioni congenite (tabella 2.4), per le quali la probabilità di osservare dei casi è estremamente bassa.

TABELLA 2.4 CODICI DI ESENZIONE DEL GRUPPO DEL D.M. 279/2001 “MALFORMAZIONI CONGENITE” NON UTILIZZATI

RN0030 agenesia cerebellare	RN0970 sindrome di Marshall
RN0070 sindrome di Chiray Fox	RN0980 sindrome di Meckel
RN0140 persistenza della membrana pupillare	RN1030 sindrome di Pallister-Hall
RN0150 blue rubber bleb nevus	RN1050 sindrome Rieger
RN0260 focomelia	RN1060 sindrome di Roberts
RN0270 deformità di Sprengel	RN1090 sindrome di Schinzel-Giedion
RN0280 acrodisostosi	RN1100 sindrome di Seckel
RN0290 camptodattilia familiare	RN1110 sequenza da ipocinesia fetale
RN0340 sindrome di Adams-Oliver	RN1120 sindrome di Simpson-Golabi-Behmel
RN0350 sindrome di Coffin-Lowry	RN1130 sindrome branchio-oculo-facciale
RN0360 sindrome di Coffin-Siris	RN1140 sindrome branchio-oto-renale
RN0370 sindrome di Dyggve-Melchior-Clausen (DMC)	RN1160 sindrome oculo-cerebro-cutanea
RN0380 sindrome di Filippi	RN1170 sindrome proteo
RN0390 sindrome di Greig, cefalopolisindattilia	RN1210 sindrome di Smith-Magenis
RN0420 sindrome di Pallister-W	RN1230 sindrome di Summit
RN0440 sequenza sirenomelica	RN1240 sindrome di Townes-Brocks
RN0460 sindrome femoro-facciale	RN1260 sindrome di Wildervanck
RN0470 sindrome oto-palato-digitale	RN1280 sindrome di Winchester
RN0480 sindrome trisma pseudocamptodattilia	RN1290 sindrome di Wolfram
RN0490 sindrome di Weaver	RN1340 sindrome di Aase-Smith
RN0500 cutis laxa	RN1390 sindrome di Carpenter
RN0520 xeroderma pigmentoso	RN1400 sindrome di Cockayne
RN0530 cheratosi follicolare acuminata	RN1420 malattia di De Sanctis Cacchione
RN0560 discheratosi congenita	RN1460 sindrome di Fraser
RN0580 eritrocheratodermia simmetrica progressiva	RN1470 sindrome di Hay-Wells
RN0590 eritrocheratodermia variabile	RN1500 sindrome Kid
RN0620 pachidermoperiostosi	RN1540 sindrome di Levy-Hollister
RN0640 aplasia congenita della cute	RN1560 sindrome di Neu-Laxova
RN0670 malattia del cri du chat	RN1570 neuroacantocitosi
RN0730 sindrome Short	RN1600 sindrome di Pearson
RN0790 sindrome di Aarskog	RN1610 sindrome Poems
RN0810 sindrome di Baller-Gerold	RN1630 sindrome acrocallosa
RN0830 sindrome di Bloom	RN1640 sindrome cerebro-oculo-facio-scheletrica
RN0840 sindrome di Borjeson	RN1670 sindrome pterigio multiplo
RN0860 sindrome di De Morsier	RN1690 sindrome TAR
RN0900 sindrome di Fryns	RN1740 sindrome di Walker-Warburg
	RN1750 sindrome di Weill-Marchesani

Nella figura 2.2 è visualizzabile la distribuzione per gruppo nosologico dei codici utilizzati rispetto codici totali potenzialmente certificabili.

FIGURA 2.2 CODICI DI ESENZIONE E LORO PERCENTUALE DI UTILIZZO PER CATEGORIE NOSOLOGICHE.

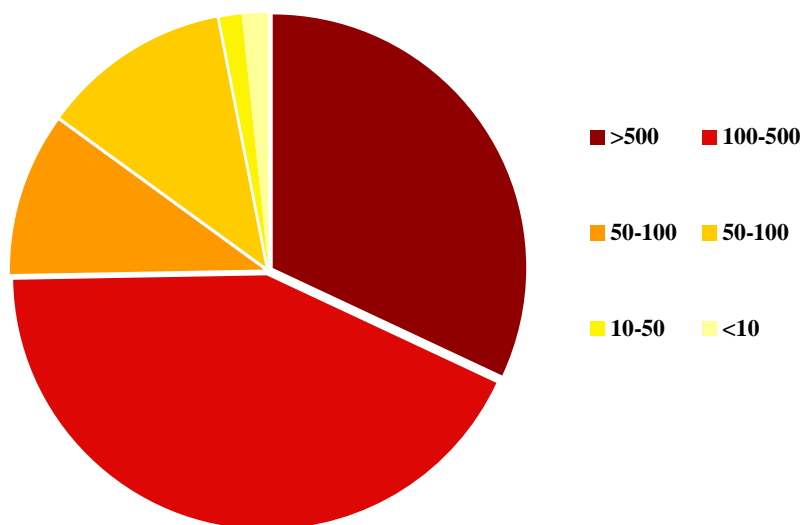


I codici di esenzione più utilizzati sono:

- RF0280, corrispondente al nome e/o gruppo del Decreto “CHERATOCONO”, diagnosi riportata nel 9,2% dei certificati emessi;
- RDG020, corrispondente al gruppo del Decreto “DIFETTI EREDITARI DELLA COAUGULAZIONE”, cui fanno capo 1069 certificati emessi (8,4% del totale);
- RMG010, corrispondente al nome di malattia del Decreto “CONNETTIVITE MISTA”, diagnosi riportata nel 4,8% dei certificati emessi;
- RDG010, corrispondente al gruppo del Decreto “ANEMIE EREDITARIE”, diagnosi riportata nel 4,8% dei certificati emessi.

I codici con meno di 10 certificati sono 123, pari al 37 % circa del totale; in particolare, quelli cui corrisponde un solo certificato emesso sono 37, pari all’11% del totale. Tra questi, il 75% appartiene al gruppo delle malformazioni congenite. La distribuzione dei certificati per intervalli di valori è rappresentata in figura 2.3.

Figura 2.3 Distribuzione dei certificati per numerosità.



I codici di esenzione con frequenza pari ad 1 sono 39, di cui il 69% appartiene al gruppo nosologico delle malformazioni congenite. La tabella 2.5 ne riporta la suddivisione per gruppo nosologico del Decreto.

TABELLA 2.5. DISTRIBUZIONE PER GRUPPO NOSOLOGICO DEI CODICI CUI CORRISPONDE UN SOLO CERTIFICATO EMESSO.

	N	%
Tumori	1	2,56
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	6	15,4
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	2	5,13
Malattie dell'apparato digerente	1	2,56
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	1	2,56
Malformazioni congenite	27	69,20
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	1	2,56
Totale	39	100

Nel dettaglio questi codici corrispondono alle seguenti malattie:

- ❖ TUMORI (1):
 - RB0040 - Sindrome di Gardner

- ❖ MALATTIE DELLE ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari (6):
 - RC0010 - Deficienza di ACTH
 - RC0030 - Reifenstein Sindrome di
 - RC0080 - Lipodistrofia totale
 - RC0100 - Malattia di Farber
 - RC0160 - Ipofosfatasia
 - RCG090 – Mucopolipidosi

- ❖ MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO E DEGLI ORGANI DI SENSO (2):
 - RF0030 – Malattia di Leigh

- ❖ MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE (1):
 - RI0030 – Gastroenterite eosinofila

- ❖ MALATTIE DEL SISTEMA OSTEOMUSCOLARE E DEL TESSUTO CONNETTIVO (1):
 - RM0050– Fascite diffusa

- ❖ MALFORMAZIONI CONGENITE (27):
 - RN0100 – Anomalia di Peter
 - RN0180 – Atresia o stenosi duodenale
 - RN0400 – Sindrome di Jackson-Weiss
 - RN0450 – Sindrome cerebro-costomandibolare
 - RN0600 – ipercheratosi epidermolitica
 - RN0650 – Sindrome di Parry-Romberg
 - RN0740 – Sindrome di Ivemark
 - RN0800 – Sindrome di Antley-Bixler
 - RN0890 – Sindrome di Freeman-Sheldon
 - RN0920 – Sindrome di Hermansky-Pudlak
 - RN0930 – Sindrome di Holt-Oram
 - RN0960 – Sindrome di Maffucci
 - RN1000 – Sindrome di Nager
 - RN1020 – Sindrome di Opitz
 - RN1190 – Sindrome unghia-rotula
 - RN1200 – Sindrome di Smith-Lemli-Opitz tipo 1
 - RN1380 – Sindrome di Bardet-Biedl
 - RN1430 – Sindrome di Denys-Drash
 - RN1440 – Displasia digito-oculo-dentale
 - RN1480 – Ipomelanosi di Ito
 - RN1490 – Sindrome di Isaacs
 - RN1520 – Sindrome di Landau-Kleffner
 - RN1530 – Sindrome Leopard
 - RN1590 – Sindrome di Pallister-Killian
 - RN1650 – Sindrome del nevo displastico
 - RN1660 – Sindrome del nevo epidermale

- RN1700 – Sindrome di Sjogren-Larsson
 - RN1710 – Sindrome di Tay
 - RN1730 – Sindrome di Wagr
 - RN1760 – Sindrome di Zellweger
 - RNG020 – Artrogriposi multiple congenite
 - RNG030 – Acrocefalosindattilia
- ❖ ALCUNE CONDIZIONI MORBOSE DI ORIGINE PERINATALE (1):
- RP0050 – apnea infantile

Nella tabella 2.6 sono riportati i gruppi di codici per categoria nosologica del Decreto ed il numero di pazienti certificati corrispondenti. Il gruppo delle MALFORMAZIONI CONGENITE, comprendente 186 possibili codici, con un tasso di utilizzo del 60,2%, raccoglie il 15,8% di tutti pazienti presenti nel Registro. Il gruppo di codici delle MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO E DEGLI ORGANI DI SENSO, con 44 codici, di cui l'84% risultano utilizzati, è quello cui corrisponde il maggior numero di pazienti certificati, 3.328, pari al 27,6% del totale. I gruppi di codici con un minor numero di pazienti corrispondenti sono quelli delle MALATTIE INFETTIVE E PARASSITARIE (0,2%) e ALCUNE CONDIZIONI MORBOSE DI ORIGINE PERINATALE (0,1%). Il gruppo SINTOMI, SEGNI E STATI MORBOSI MAL DEFINITI, come già detto, non presenta alcun paziente certificato.

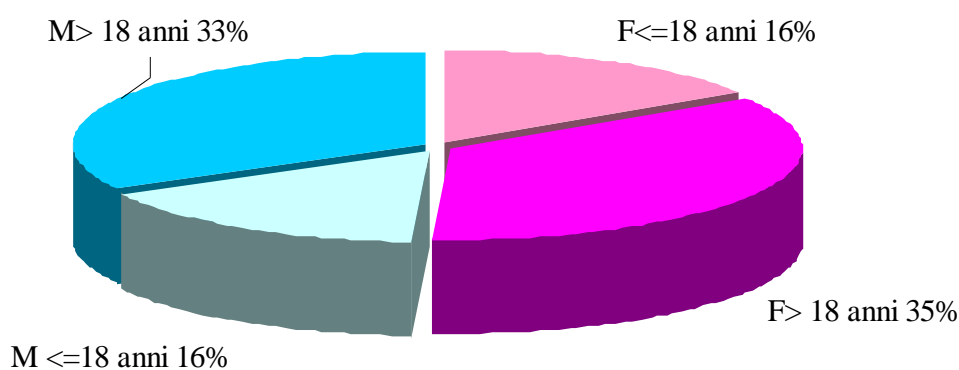
TABELLA 2.6 DISTRIBUZIONE PAZIENTI CERTIFICATI PER CODICE DI ESENZIONE

	N codici usati	cert	% cert
RA - Malattie infettive e parassitarie	3	21	0,2
RB - Tumori	6	622	5,2
RC - Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	29	2.233	18,5
RD - Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	9	1.746	14,5
RF - Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	37	3.328	27,6
RG - Malattie del sistema circolatorio	11	406	3,4
RI - Malattie dell'apparato digerente	7	382	3,2
RJ - Malattie dell'apparato genito-urinario	3	54	0,4
RL - Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	5	346	2,9
RM - Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	7	1.010	8,4
RN - Malformazioni congenite	112	1.900	15,8
RP - Alcune condizioni morbose di origine perinatale	3	14	0,1
RQ - Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti	0	0	0,0
Totale	232	12.062	100

2.2 I PAZIENTI

I dati presentati si riferiscono al periodo 14 maggio 2002, data di avvio del sistema informatizzato gestito dal Registro, 31 dicembre 2007. In questi anni di attività, i pazienti certificati sono stati complessivamente 12.062, di cui il 51% di sesso femminile ed il 49% maschi. La parte pediatrica per entrambi i sessi corrisponde al 16% del totale dei pazienti certificati (figura 2.4).

FIGURA 2.4 DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI CERTIFICATI PER ETÀ (ADULTA-PEDIATRICA) E SESSO

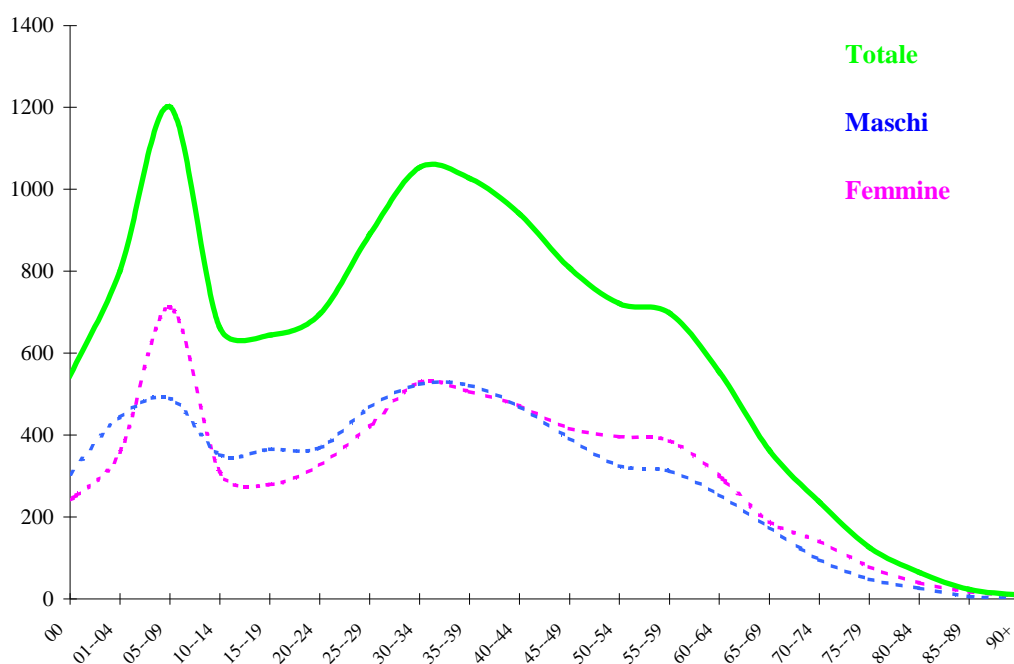


La distribuzione per età dei pazienti al momento della certificazione va da pochi giorni di vita a più di 80 anni di età. In particolare la distribuzione per età è caratterizzata da due picchi: il primo tra i 5 ed i 9 anni ed il secondo tra i 30 e i 39 anni, come si può vedere nella tabella 2.7 e nel corrispondente grafico di figura 2.5. Quest'ultimo rappresenta l'andamento dell'età dei pazienti certificati, distinta per sesso. Le classi di età più consistenti numericamente sono quelle costituite da pazienti pediatrici che costituiscono il 31,9% dei pazienti complessivamente presenti nel Registro. In particolare, le classi d'età più numerose sono quella 0-4 con l'11,2% e quella 5-9 anni con circa il 10% dei pazienti certificati. Ad un'analisi più dettagliata appare particolarmente consistente il gruppo di pazienti che vengono diagnosticati e certificati al di sotto di un anno di età, 4,5% del totale, di cui il 56% maschi. Nel gruppo di pazienti adulti, le classi di età più numerose sono quella 30-34 anni (8,7% del totale) e 34-39 anni (8,5% del totale).

TABELLA 2.7 DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI IN CLASSI DI ETÀ ALLA CERTIFICAZIONE DI MALATTIA RARA

Classi di età	N	%
0-4	1.346	11,2
5-9	1.201	10,0
10-14	662	5,5
15-19	644	5,3
20-24	695	5,8
25-29	890	7,4
30-34	1.053	8,7
35-39	1.027	8,5
40-44	940	7,8
45-49	808	6,7
50-54	721	6,0
55-59	698	5,8
60-64	554	4,6
65-69	363	3,0
70-74	237	2,0
75-79	126	1,0
80-84	65	0,5
85-89	23	0,2
90+	9	0,1
Totale	12.062	100

FIGURA 2.5 DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI IN CLASSI DI ETÀ ALLA CERTIFICAZIONE DI MALATTIA RARA



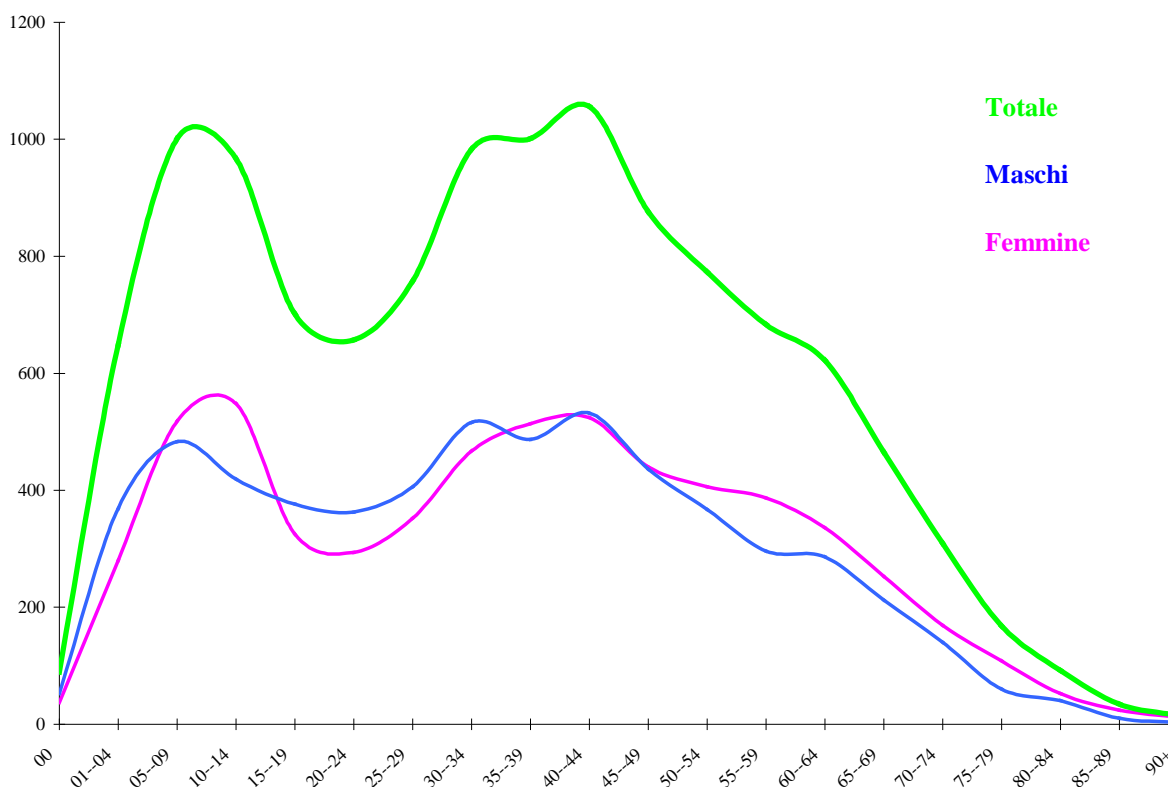
Nella tabella 2.8 e in figura 2.6 è riportata la distribuzione per classe di età dei pazienti, calcolata al 31 dicembre 2007, escludendo i pazienti nel frattempo deceduti (n=163).

I pazienti in età pediatrica sono 3.407, pari al 28% circa dei pazienti presenti nel Registro. Nella fascia pediatrica il picco della distribuzione si mantiene all'interno della classe di età 5-9 anni, come osservato se si considera l'età alla certificazione. Questa classe ha la stessa numerosità della classe di età adulta compresa tra i 35 ed i 39 anni. Questa non rappresenta la classe più numerosa nella fascia adulta, essendo superata dalla classe di età 40-44 anni, che, da sola, raccoglie il 9% dei pazienti attualmente presenti nel Registro.

TABELLA 2.8 DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI PER CLASSE DI ETÀ A 31 DICEMBRE 2007

Classi di età	N	%
0-4	738	6,2
5-9	1.001	8,4
10-14	967	8,1
15-19	701	5,9
20-24	657	5,5
25-29	758	6,4
30-34	983	8,3
35-39	1.001	8,4
40-44	1.056	8,9
45-49	876	7,4
50-54	773	6,5
55-59	683	5,7
60-64	622	5,2
65-69	465	3,9
70-74	309	2,6
75-79	168	1,4
80-84	92	0,8
85-89	34	0,3
90+	15	0,1
Totale	11.899	100

FIGURA 2.6 DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI PER CLASSE DI ETÀ E SESSO AL 31 DICEMBRE 2007.



Nel tempo si è assistito ad un leggero spostamento dell'età media dei pazienti certificati; nel 2004 era di 31 anni, ora è di 32,2 anni. Analizzando più specificatamente i certificati emessi, l'età minima media di certificazione riguarda il gruppo dei disordini del metabolismo degli aminoacidi, pari a circa 11 anni. Nel gruppo delle malattie del metabolismo delle proteine si osserva un'età media alla certificazione molto più alta, pari a circa 64 anni, dovuta alla presenza dei pazienti con crioglobulinemia mista, patologia diagnosticata in età più tarda (figura 2.7).

È interessante notare come per alcune condizioni, caratterizzate per definizione da esordio precoce, si osservi un'età di certificazione che si discosta in misura significativa da quella di insorgenza. Probabilmente questo è dovuto da una parte al ritardo diagnostico che caratterizza queste condizioni, dall'altra ad un possibile ritardo alla certificazione di questi pazienti. Considerata la relativamente recente istituzione del Registro è probabile che si verifichi, soprattutto per alcune patologie, un ritardo nella registrazione di pazienti già noti e diagnosticati, ma che, non accedendo frequentemente ai servizi, possono in qualche modo sfuggire alla certificazione.

Nelle figure 2.7 ed 2.8 sono presentate per gruppi di patologie le età medie alla certificazione e le età medie dei pazienti che al 31 dicembre 2007 risultavano viventi e presenti nel Registro.

FIGURA 2.7 ETÀ MEDIA ALLA CERTIFICAZIONE PER CATEGORIE NOSOLOGICHE (N=12.062)

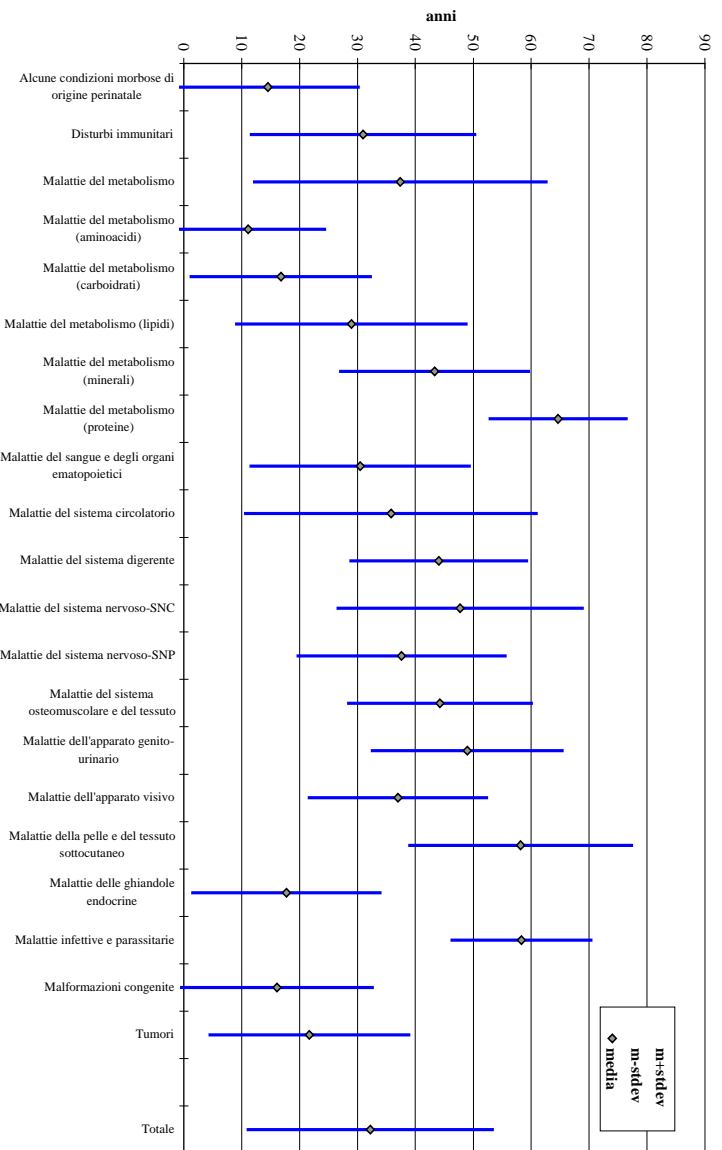
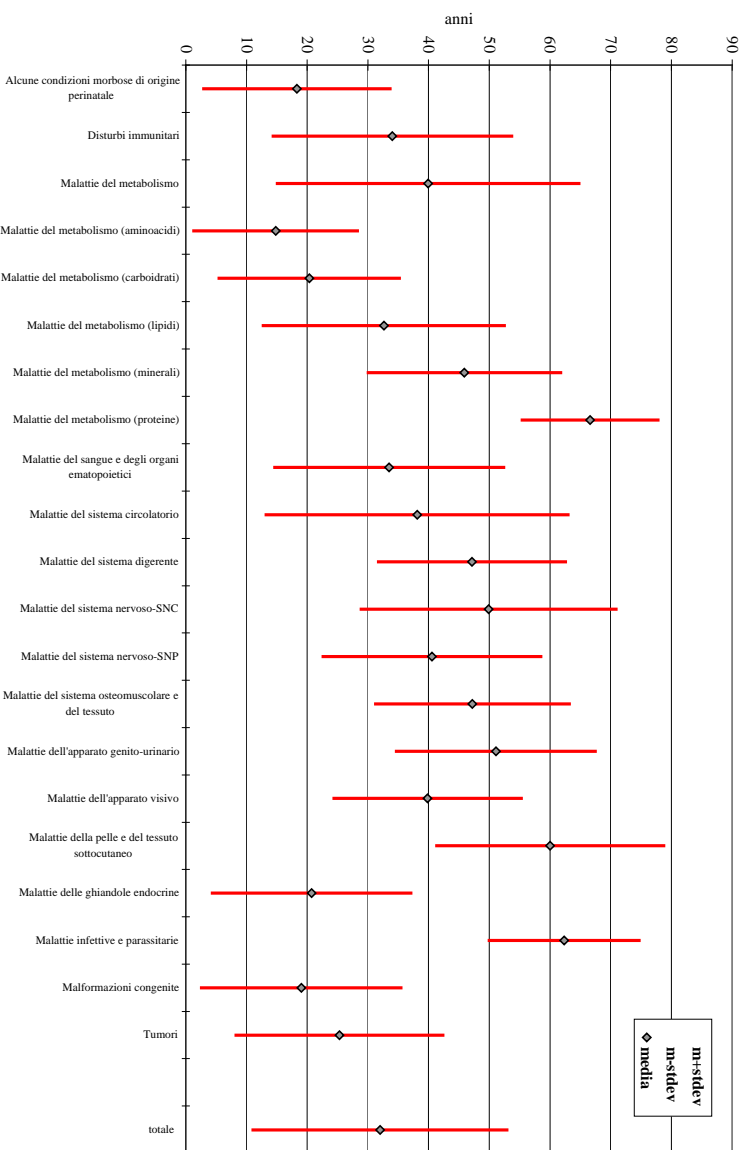


FIGURA 2.8 ETÀ MEDIA AL 31 DICEMBRE 2007 PER CATEGORIE NOSOLOGICHE (N=11.899)



Nella tabella 2.9 è presentata la distribuzione per gruppo di malattia del Decreto dei pazienti certificati che al 31 dicembre 2007 risultavano deceduti. Nel complesso i decessi registrati sono stati 163. Il gruppo più numeroso di pazienti aveva una diagnosi di malattia appartenente al gruppo delle malattie del sistema nervoso e degli organi di senso. Seguono il gruppo delle malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari (11,7%) ed i gruppi delle malattie ematologiche e delle malattie dermatologiche (11%).

TABELLA 2.9. PAZIENTI DECEDUTI AL 31-01-2007 PER MACROGRUPPO DI PATOLOGIA DEL DECRETO.

Gruppo nosologico	N	%
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	65	39,9
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	19	11,7
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	18	11,0
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	18	11,0
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto	13	8,0
Malformazioni congenite	12	7,4
Malattie del sistema circolatorio	9	5,5
Tumori	4	2,5
Malattie dell'apparato digerente	3	1,8
Malattie dell'apparato genito-urinario	2	1,2
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	0	0,0
Malattie infettive e parassitarie	0	0,0
Totale	163	100

Il 14% dei decessi ha riguardato pazienti in età pediatrica. 7 casi su 163 riguardano pazienti non residenti in Veneto.

Se si osserva il dettaglio delle patologie (tabella 2.10) per le quali questi pazienti erano stati iscritti nel Registro, emerge come uno su quattro fosse affetto da sclerosi laterale amiotrofica, patologia neurologica degenerativa caratterizzata da un decorso progressivo, che generalmente conduce a morte nel giro di 1-5 anni dall'esordio della sintomatologia². Si sono registrati inoltre 14 decessi per pemfigoide bolloso, una malattia dermatologica con una prognosi abbastanza favorevole nella maggior parte dei casi, ma che può comportare elevata morbosità e mortalità, soprattutto nelle forme generalizzate³. La restante parte dei decessi riguarda pazienti con diagnosi appartenenti ai

² Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, Lepore V, Simone IL, Lamberti P, Serlenga L, Logroscino G. Predictors of long survival in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study. J Neurol Sci. Epub 2007 14 Nov.

³ Kuenzli S, Grimaître M, Krischer J, Saurat JH, Calza AM, Borradori L. Childhood bullous pemphigoid: report of a case with life-threatening course during homeopathy treatment. Pediatr Dermatol. 2004;21(2):160-3.

gruppi delle malattie del metabolismo (11,7%) ed ematologiche (11%). I rimanenti si distribuiscono uniformemente nei vari macrogruppi di patologie del Decreto. È importante sottolineare come, essendo le malattie rare condizioni caratterizzate da un decorso cronico, l'istituzione relativamente recente del Registro non permette di studiare in maniera esaustiva per tutti i gruppi di patologie i *pattern* di mortalità dei pazienti certificati.

TABELLA 2.10 PAZIENTI DECEDUTI AL 31-01-2007 PER MACROGRUPPO DI PATOLOGIA DEL DECRETO

GRUPPI DI PATOLOGIE	CODICE DI ESENEZIONE	MALATTIA RARA	N	%
TUMORI	RB0010	NEFROBLASTOMA	2	1,2
	RB0060	LINFOANGIOLEIOMIOMATOSI	1	0,6
	RBG010	NEUROFIBROMATOSI	1	0,6
MALATTIE DEL METABOLISMO	RC0110	CRIOGLOBULINEMIA MISTA	3	1,8
	RCG040	ACIDEMIE METILMALONICHE	2	1,2
	RCG040	ACIDEMIE ORGANICHE E ACIDOSI LATTICHE PRIMITIVE	1	0,6
	RCG040	ACIDEMIE PROPIONICHE	1	0,6
	RCG040	SINDROME DI BARTH	1	0,6
	RCG050	DISTURBI DEL CICLO DELL'UREA	3	1,8
	RCG060	GLICOGENOSI	1	0,6
	RCG070	IPERLIPIDEMIA TIPO V	1	0,6
	RCG100	EMOCROMATOSI EREDITARIA	2	1,2
	RCG130	AMILOIDOSI PRIMARIE E FAMILIARI	3	1,8
	RCG140	SINDROME DI HUNTER	1	0,6
MALATTIE DEL SANGUE E DEGLI ORGANI EMATOPOIETICI	RD0020	EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA	1	0,6
	RDG010	TALASSEMIA MAJOR	3	1,8
	RDG020	DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	3	1,8
	RDG020	DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI	2	1,2
	RDG020	EMOFILIA A	4	2,5
	RDG020	MALATTIA DI VON WILLEBRAND	5	3,1
MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO	RF0060	EPILESSIA MIOCLONICA PROGRESSIVA	2	1,2
	RF0080	COREA DI HUNTINGTON	1	0,6
	RF0100	SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	42	25,8
	RF0170	SINDROME DI STEELE-RICHARDSON-OLSZEWSKI	1	0,6
	RF0180	POLINEUROPATIA PCID	1	0,6
	RFG010	MALATTIA DI CANAVAN	1	0,6
	RFG040	DEGENERAZIONE NIGROSPINODENTATA	1	0,6
	RFG040	PARAPLEGIA SPASTICA EREDITARIA	1	0,6
	RFG050	ATROFIA MUSCOLARE SPINALE	2	1,2
	RFG090	DISTROFIA MIOTONICA	8	4,9
MALATTIE DELL'APPARATO VISIVO	RF0280	CHERATOCONO	2	1,2
	RFG110	RETINITE PIGMENTOSA	2	1,2
	RFG130	DEGENERAZIONE MARGINALE	1	0,6
MALATTIE DELL'APPARATO CIRCOLATORIO	RG0020	POLIANGIOITE MICROSCOPICA	1	0,6
	RG0050	SINDROME DI CHURG STRAUSS	2	1,2
	RG0070	GRANULOMATOSI DI WEGENER	1	0,6
	RG0090	MALATTIA DI TAKAYASU	2	1,2
	RG0100	MALATTIA DI RENDU-OSLER-WEBER	1	0,6

	RG0110	SINDROME DI BUDD CHIARI	1	0,6
	RGG010	PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA	1	0,6
MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE	RI0010	ACALASIA	1	0,6
	RI0050	COLANGITE PRIMITIVA SCLEROSANTE	1	0,6
	RI0080	LINFANGECTASIA INTESTINALE	1	0,6
MALATTIE DELL'APPARATO GENITO-URINARIO	RJ0030	CISTITE INTERSTIZIALE	2	1,2
	RL0030	PEMFIGO	3	1,8
MALATTIE DELLA PELLE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	RL0040	PEMFIGOIDE BOLLOSO	14	8,6
	RL0060	LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	1	0,6
MALATTIE DEL SISTEMA OSTEOMUSCOLARE E DEL TESSUTO CONNETTIVO	RM0010	DERMATOMIOSITE	2	1,2
	RM0020	POLIMIOSITE	2	1,2
	RM0030	CONNETTIVITE MISTA	6	3,7
	RMG010	CONNETTIVITI INDIFFERENZIALE	3	1,8
	RN0210	ATRESIA BILIARE	1	0,6
	RN0400	SINDROME DI JACKSON WEISS	1	0,6
	RN0680	SINDROME DI TURNER	1	0,6
	RN0950	SINDROME DI KARTAGENER	1	0,6
MALFORMAZIONI CONGENITE	RN1200	SINDROME DI SMITH-LEMLI-OPITZ TIPO I	1	0,6
	RN1310	SINDROME DI PRADER WILLI	1	0,6
	RN1350	SINDROME DI ALAGILLE	1	0,6
	RNG060	OSTEOGENESI IMPERFETTA	2	1,2
	RNG060	OSTEOPETROSI	1	0,6
	RNG070	ITTIOSI CONGENITA	1	0,6
	RNG080	SINDROME XYY	1	0,6
TOTALE			163	100,0

2.3 LE PATOLOGIE

Nella tabella 2.11 e nel grafico di figura 2.9 è illustrata la distribuzione dei pazienti per gruppi di patologie. Rispetto al Decreto si sono suddivisi alcuni macrogruppi in gruppi più specifici, per esempio il gruppo MALATTIE DELLE ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari è stato distinto nei seguenti sottogruppi: MALATTIE DELLE ghiandole endocrine, MALATTIE DEL METABOLISMO, DISTURBI IMMUNITARI. Allo stesso modo all'interno del gruppo MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO E DEGLI ORGANI DI SENSO si sono considerate le MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO da una parte e le MALATTIE DELL'APPARATO VISIVO dall'altra. La suddivisione è stata effettuata considerando la collocazione delle malattie appartenenti ai gruppi più ampi del Decreto nella Classificazione Internazionale delle Malattie versione ICD9-CM.

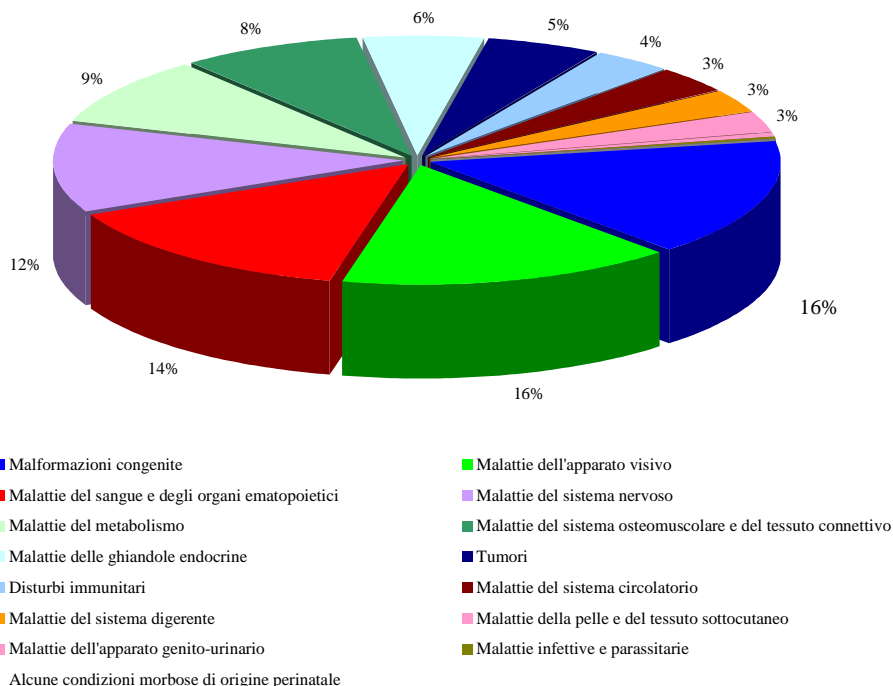
TABELLA 2.11 DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI PER GRUPPI DI PATOLOGIE CERTIFICATE.

Gruppi di patologie	N	%
Malformazioni congenite	1.900	15,8
Malattie dell'apparato visivo	1.880	15,6
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	1.746	14,5
Malattie del sistema nervoso	1.448	12,0
Malattie del metabolismo	1.097	9,1
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	1.010	8,4
Malattie delle ghiandole endocrine	682	5,7
Tumori	622	5,2
Disturbi immunitari	454	3,8
Malattie del sistema circolatorio	406	3,4
Malattie del sistema digerente	382	3,2
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	346	2,9
Malattie dell'apparato genito-urinario	54	0,5
Malattie infettive e parassitarie	21	0,2
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	14	0,1
Totale	12.062	100

Come si può osservare i gruppi più numerosi sono rappresentati dalle malformazioni congenite globalmente considerate (15,8% del totale dei pazienti certificati) e dalle malattie dell'apparato visivo, cui corrispondono il 15,6% dei pazienti presenti nel Registro. Altri gruppi numericamente molto consistenti sono quelli delle malattie del sangue e degli organi ematopoietici (14,5%) e delle

malattie neurologiche globalmente considerate (12%). Da soli questi 4 macrogruppi raccolgono più del 57% dei pazienti certificati. I gruppi con minor numero di certificati sono quelli che hanno un minor numero di malattie certificabili corrispondenti, per esempio le malattie infettive e parassitarie e le malattie dell'apparato genito-urinario. Si segnala comunque che il gruppo dei tumori, a fronte di sole 7 patologie comprese, raccoglie comunque il 5,2% di tutti i pazienti certificati.

FIGURA 2.9 DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI CERTIFICATI PER CATEGORIE NOSOLOGICHE



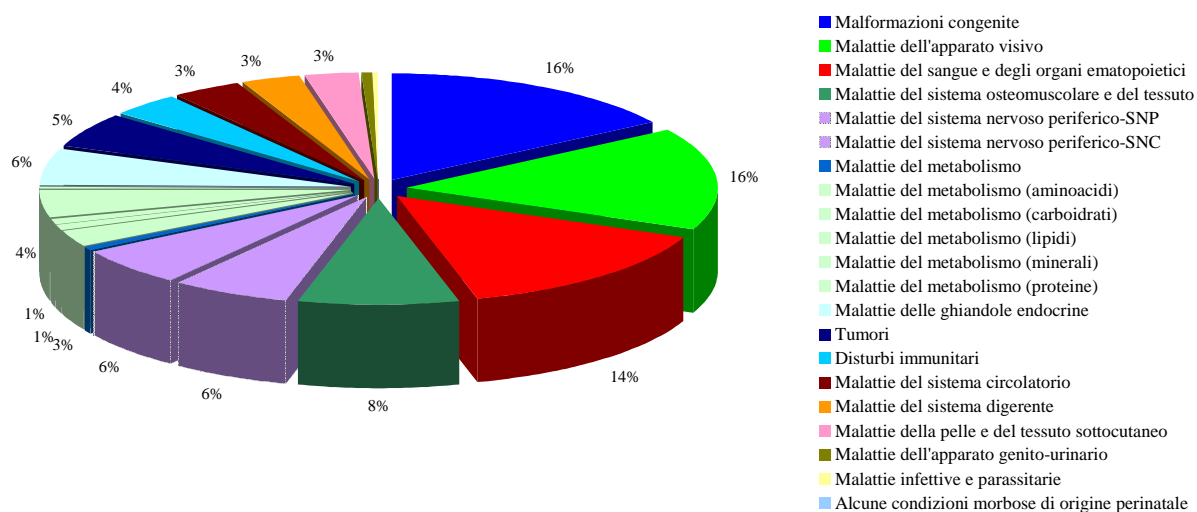
Nella tabella 2.12 e nella figura 2.10 è presentata la distribuzione dei pazienti certificati negli anni di attività del Registro secondo una suddivisione in gruppi di malattie ancor più dettagliata, distinguendo, per esempio, all'interno delle malattie del sistema nervoso, quelle di natura periferica e centrale e all'interno delle malattie del metabolismo 5 sottoclassi:

- malattie del metabolismo degli aminoacidi;
- malattie del metabolismo dei carboidrati;
- malattie del metabolismo dei lipidi;
- malattie del metabolismo dei minerali;
- malattie del metabolismo delle proteine.

TABELLA 2.12 DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI PER SOTTOGRUPPI DI PATOLOGIE CERTIFICATE (N=12.062).

Gruppi di patologie	N	%
Malformazioni congenite	1.900	15,8
Malattie dell'apparato visivo	1.880	15,6
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	1.746	14,5
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto	1.010	8,4
<i>Malattie del sistema nervoso periferico-SNP</i>	735	6,1
<i>Malattie del sistema nervoso periferico-SNC</i>	713	5,9
Malattie del metabolismo	60	0,5
<i>Malattie del metabolismo (aminoacidi)</i>	315	2,6
<i>Malattie del metabolismo (carboidrati)</i>	101	0,8
<i>Malattie del metabolismo (lipidi)</i>	89	0,7
<i>Malattie del metabolismo (minerali)</i>	503	4,2
<i>Malattie del metabolismo (proteine)</i>	29	0,2
Malattie delle ghiandole endocrine	682	5,7
Tumori	622	5,2
Disturbi immunitari	454	3,8
Malattie del sistema circolatorio	406	3,4
Malattie del sistema digerente	382	3,2
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	346	2,9
Malattie dell'apparato genito-urinario	54	0,5
Malattie infettive e parassitarie	21	0,2
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	14	0,1
Totale	12.062	100

FIGURA 2.10 DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI PER SOTTOGRUPPI DI PATOLOGIE (N=12.062).



In generale il rapporto numerico tra maschi e femmine è di 1,03, ma questo valore si modifica a seconda delle diverse categorie nosologiche considerate. Infatti, come si può vedere nella tabella 2.13, nel gruppo delle patologie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo le femmine registrate sono pari a circa 6 volte i soggetti di sesso maschile, dato derivante dal fatto che molte di queste malattie prevalgono nell'età adulta e nel sesso femminile. Per le malattie endocrine, il rapporto numerico femmine/maschi è elevato, pari a 3,7, principalmente per la presenza in questo gruppo della pubertà precoce idiopatica, malattia con una prevalenza maggiore nelle bambine. Nei pazienti pediatrici infatti questo rapporto arriva ad essere pari a 6,4 (tabella 2.14). Altro dato che differisce nella distribuzione secondo il sesso è quello relativo alle malattie del sangue che presentano una numerosità più elevata nei maschi rispetto alle femmine: questo dato è determinato essenzialmente dalla presenza di affetti da Emofilia (A e B), patologia legata al cromosoma X.

TABELLA 2.13 RAPPORTO FEMMINE/MASCHI CERTIFICATI PER CATEGORIE NOSOLOGICHE

	F	M	F/M
	N	N	
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	856	154	5,56
Malattie delle ghiandole endocrine	538	144	3,74
Malattie infettive e parassitarie	14	7	2,00
Malattie dell'apparato genito-urinario	35	19	1,84
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	8	6	1,33
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	192	154	1,25
Tumori	345	277	1,25
Malformazioni congenite	1.015	885	1,15
Malattie del sistema circolatorio	213	193	1,10
Malattie del sistema digerente	187	195	0,96
Disturbi immunitari	211	243	0,87
Malattie del sistema nervoso	625	823	0,76
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	752	994	0,76
Malattie dell'apparato visivo	722	1.158	0,62
Malattie del metabolismo	408	689	0,59
Totale	6.121	5.941	1,03

TABELLA 2.14 RAPPORTO FEMMINE/MASCHI CERTIFICATI IN ETÀ PEDIATRICA (0-18) PER CATEGORIE NOSOLOGICHE

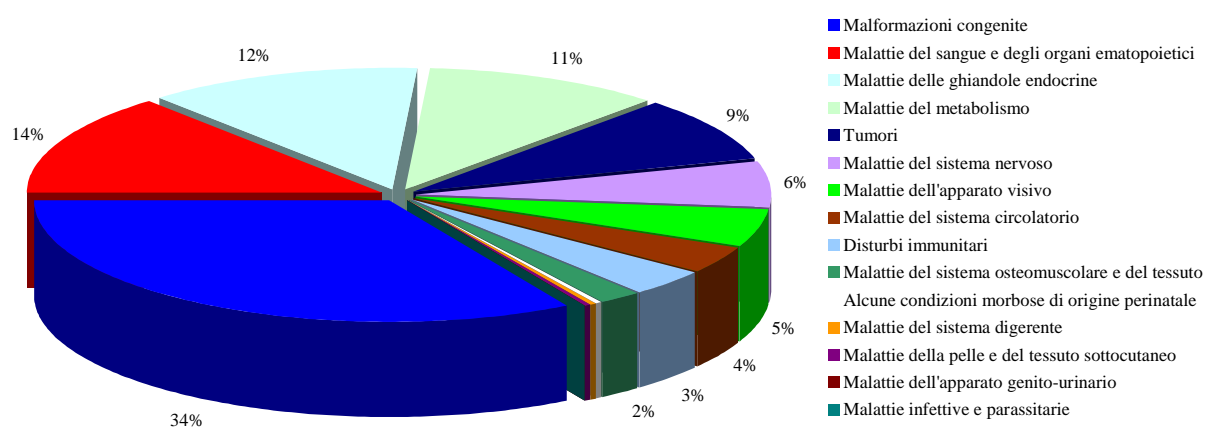
	F	M	F/M
	N	N	
Malattie delle ghiandole endocrine	401	63	6,37
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto	48	24	2,00
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	6	5	1,20
Tumori	167	154	1,08
Malformazioni congenite	641	606	1,06
Malattie del metabolismo	191	217	0,88
Disturbi immunitari	50	78	0,64
Malattie del sistema nervoso	78	143	0,55
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	167	339	0,49
Malattie dell'apparato visivo	59	127	0,46
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	3	7	0,43
Malattie del sistema circolatorio	39	103	0,38
Malattie del sistema digerente	3	8	0,38
Malattie dell'apparato genito-urinario	0	2	0,00
Totale	1853	1876	0,99

Nella tabella 2.15 e in figura 2.11 è riportata la distribuzione per gruppi di patologia dei pazienti di età inferiore od uguale ai 18 anni al momento della certificazione. Come si può osservare, il gruppo delle malformazioni congenite è quello di gran lunga più numeroso (33,4%), seguito dal gruppo delle malattie del sangue e degli organi ematopoietici (13,6%) e dalle malattie delle ghiandole endocrine (12,4%).

TABELLA 2.15 DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI PEDIATRICI PER CATEGORIE NOSOLOGICHE

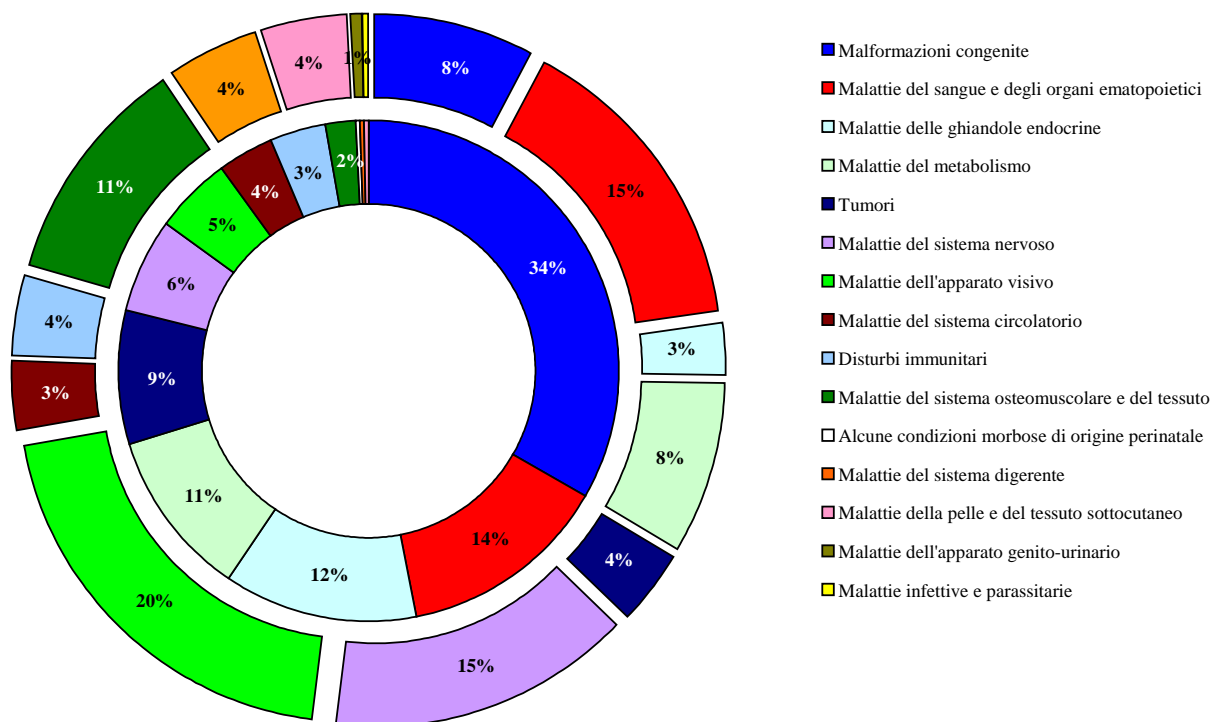
Gruppi di patologie	N totale	%
Malformazioni congenite	1247	33,4
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	506	13,6
Malattie delle ghiandole endocrine	464	12,4
Malattie del metabolismo	408	10,9
Tumori	321	8,6
Malattie del sistema nervoso	221	5,9
Malattie dell'apparato visivo	186	5,0
Malattie del sistema circolatorio	142	3,8
Disturbi immunitari	128	3,4
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto	72	1,9
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	11	0,3
Malattie del sistema digerente	11	0,3
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	10	0,3
Malattie dell'apparato genito-urinario	2	0,1
Malattie infettive e parassitarie	0	0,0
Totale	3729	100

FIGURA 2.11 DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI PER SOTTOGRUPPI DI PATOLOGIE -ETÀ ALLA CERTIFICAZIONE 0-18. (N=3.729).



Nella figura 2.12 sono affiancati gli anelli rappresentanti le distribuzioni per macrogruppi di patologia dei pazienti in età adulta (anello esterno) e pediatrica (anello interno).

FIGURA 2.12 DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI ADULTI E PEDIATRICI PER SOTTOGRUPPI DI PATOLOGIE



Come descritto in precedenza, all'interno del gruppo di pazienti certificati in età pediatrica, pari al 31,9% dei pazienti totali, le classi di età più numerose sono quelle 0-4 anni e 5-9 anni. Queste classi costituiscono rispettivamente l'11,1% ed il 10% dei pazienti arruolati nel Registro. Di seguito viene presentato il dettaglio della distribuzione per macrogruppi di malattie per i pazienti certificati tra la nascita ed i 9 anni di età. Come si può notare, le malformazioni congenite complessivamente considerate rappresentano da sole più di un terzo delle diagnosi effettuate in questa classe di età (36,3%). Seguono le malattie delle ghiandole endocrine, corrispondenti a circa il 16% delle patologie riscontrate, e le malattie ematologiche (12%) (tabella 2.16).

Analogamente si è analizzata nel dettaglio la distribuzione delle malattie nella classe di età adulta cui corrisponde il maggior numero di pazienti. Nella fascia di pazienti certificati tra i 30 ed i 39 anni circa un quarto ha una diagnosi riconducibile al gruppo delle malattie dell'apparato visivo, in particolare le diagnosi più certificate sono il cheratocono e le distrofie retiniche ereditarie. Nel gruppo delle malattie ematologiche, che raccoglie il 18% dei soggetti della classe di età considerata, prevalgono le diagnosi di difetti ereditari della coagulazione ed anemie ereditarie (tabella 2.17).

TABELLA 2.16 DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI DELLA CLASSE DI ETÀ 0-9 ANNI PER CATEGORIE NOSOLOGICHE

	N	%
Malformazioni congenite	924	36,3
Malattie delle ghiandole endocrine	405	15,9
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	308	12,1
Malattie del metabolismo	270	10,6
Tumori	211	8,3
Malattie del sistema nervoso	119	4,7
Malattie del sistema circolatorio	104	4,1
Disturbi immunitari	89	3,5
Malattie dell'apparato visivo	78	3,1
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto	26	1,0
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	7	0,3
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	4	0,2
Malattie del sistema digerente	1	0,0
Malattie dell'apparato genito-urinario	1	0,0
Malattie infettive e parassitarie	0	0,0
Totale	2.547	100

TABELLA 2.17 DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI DELLA CLASSE DI ETÀ 30-39 ANNI PER CATEGORIE NOSOLOGICHE

	N	%
Malattie dell'apparato visivo	501	24,1
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	380	18,3
Malattie del sistema nervoso	237	11,4
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto	229	11,0
Malformazioni congenite	197	9,5
Malattie del metabolismo	124	6,0
Disturbi immunitari	104	5,0
Tumori	102	4,9
Malattie del sistema digerente	66	3,2
Malattie delle ghiandole endocrine	62	3,0
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	35	1,7
Malattie del sistema circolatorio	32	1,5
Malattie dell'apparato genito-urinario	9	0,4
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	1	0,0
Malattie infettive e parassitarie	1	0,0
Totale	2.080	100

2.4 IL TERRITORIO

Dei 12.062 pazienti certificati nel Registro a partire dal 2002, 10.047, pari all'83,2% risultavano residenti nella Regione Veneto. Al 31 dicembre 2007 i pazienti certificati residenti in Veneto, erano 9.891, escludendo quindi i deceduti (n=163). Si è analizzata la distribuzione dei soggetti con malattia rara certificati dai Centri nel territorio regionale. A tale scopo si sono calcolati i tassi di certificazione per le 21 ULSS della Regione (tabella 2.18). I tassi di certificazione rappresentano il rapporto tra numero di persone con malattia rara presenti nel Registro e la popolazione presente nel territorio delle Aziende ULSS di residenza corrispondenti. Il tasso medio di certificazione è pari a 2,07 per 1.000 abitanti. Esiste comunque una certa variabilità regionale: i tassi di certificazione variano da un massimo di circa 3 per 1.000 abitanti nell'Azienda ULSS di Padova ad un minimo di 1,5 nell'Azienda ULSS di Belluno. A parte il caso del territorio rodigino, dove vivono molti soggetti affetti da talassemia, questa differenza non sembra essere dovuta alla presenza di aggregazioni di malati rari in determinate zone. L'ipotesi più plausibile è che le distribuzioni osservate possano dipendere dalla collocazione geografica dei Centri deputati alla diagnosi ed alla certificazione dei malati, situati nei grandi centri urbani, Padova, Verona e Treviso. In generale, le ULSS con un bacino di popolazione limitato presentano tassi di certificazione minori. La distanza dal Centro accreditato potrebbe incidere sfavorevolmente sia nel recupero dei pazienti già diagnosticati affetti da malattia rara, ma che non necessitano, per la loro patologia, di accedere frequentemente ai servizi sanitari, sfuggendo quindi alla certificazione, sia nella diagnosi tempestiva dei nuovi casi, trovandosi i pazienti lontano dai Centri dotati di maggiore esperienza.

TABELLA 2.18 TASSI DI CERTIFICAZIONE PER 1.000 ABITANTI PER ULSS DI RESIDENZA

Azienda ULSS di residenza	N	Tasso x1000
Azienda ULSS 16 Padova	1.208	2,95
Azienda ULSS 18 Rovigo	457	2,65
Azienda ULSS 15 Alta Padovana	594	2,46
Azienda ULSS 7 Pieve di Soligo	520	2,42
Azienda ULSS 3 Bassano del Grappa	402	2,30
Azienda ULSS 19 Adria	158	2,12
Azienda ULSS 4 Alto Vicentino	386	2,10
Azienda ULSS 2 Feltre	173	2,07
Azienda ULSS 8 Asolo	493	2,04
Azienda ULSS 17 Este	371	2,03
Azienda ULSS 14 Chioggia	269	2,03
Azienda ULSS 13 Mirano	518	2,03
Azienda ULSS 21 Legnago	293	1,97

Azienda ULSS 6 Vicenza	594	1,92
Azienda ULSS 9 Treviso	769	1,92
Azienda ULSS 20 Verona	867	1,89
Azienda ULSS 10 Veneto Orientale	378	1,81
Azienda ULSS 22 Bussolengo	482	1,77
Azienda ULSS 12 Veneziana	497	1,64
Azienda ULSS 5 Ovest Vicentino	274	1,55
Azienda ULSS 1 Belluno	188	1,46
<i>Totale Veneto</i>	9.891	2,07
<i>Fuori Regione</i>	2.008	
Totale	11.899	

2.5 LA MOBILITÀ DEI PAZIENTI

La certificazione di malattia, così come prevede il Decreto 279/2001, è valida sull'intero territorio nazionale, purché venga effettuata in un Presidio ospedaliero ufficialmente riconosciuto come accreditato per la diagnosi e certificazione di malattia rara a livello regionale. Il riconoscimento dei presidi accreditati tra Regioni è quindi un processo automatico. Si è tenuto conto che non è fatto inusuale che un paziente con malattia rara debba e possa spostarsi in altra Regione per ottenere una diagnosi od una migliore presa in carico. Il processo di individuazione dei Centri accreditati è avvenuto in maniera diversa da Regione a Regione, sia per il tempo intercorso tra recepimento della normativa nazionale e definizione della rete di assistenza, sia per quanto riguarda i criteri adottati per la selezione dei Centri, nel rispetto comunque di quanto indicato nel Decreto Ministeriale. Il percorso del paziente prevede che questo riceva il certificato di malattia rara da un medico del Centro accreditato presso il quale è effettuata la diagnosi. L'esenzione deve essere rilasciata, a fronte del certificato, dall'ULSS di residenza del paziente. Attraverso il sistema informativo del Registro Malattie Rare del Veneto i medici dei Centri accreditati regionali possono redarre i certificati sia per i pazienti residenti che per quelli provenienti da fuori Regione. Allo stesso modo si possiede l'informazione relativa ai pazienti veneti certificati in altre Regioni, anche se queste non sono collegate direttamente al sistema. Spetta al Distretto dell'ULSS di residenza del paziente rilasciare l'esenzione attraverso il sistema informatizzato, registrando quindi nel contempo i dati relativi ai certificati emessi fuori Regione. Verranno di seguito presentati i dati del Registro che si riferiscono ai pazienti certificati in Veneto, residenti fuori Regione e quelli relativi ai pazienti residenti in Veneto, certificati altrove.

2.5.1 Pazienti di altre regioni

Tra i pazienti presenti al 31 dicembre nel Registro, poco più di 2.000, pari al 16% di tutti i pazienti certificati, risultano provenire da altre Regioni. I centri accreditati per le malattie rare nella Regione Veneto appaiono quindi centri che svolgono un notevole ruolo di attrazione. Come si può osservare nella tabella 2.19, questi malati provengono da tutte le Regioni italiane. Nella maggior parte dei casi risiedono in regioni confinanti, ma è da segnalare anche il numero consistente di malati provenienti da Regioni del Sud, che nel complesso rappresentano circa un terzo di tutti i pazienti certificati in Veneto, residenti fuori Regione.

TABELLA 2.19 DISTRIBUZIONE PAZIENTI DEL REGISTRO RESIDENTI FUORI DELLA REGIONE VENETO

Regione	N	%
Lombardia	281	14,0
Friuli-Venezia Giulia	278	13,8
Emilia-Romagna	240	12,0
Sicilia	171	8,5
Puglia	167	8,3
Provincia di Trento	165	8,2
Campania	148	7,4
Calabria	92	4,6
Marche	87	4,3
Lazio	84	4,2
Toscana	53	2,6
Piemonte	45	2,2
Provincia di Bolzano	39	1,9
Abruzzo	36	1,8
Basilicata	34	1,7
Umbria	31	1,5
Sardegna	28	1,4
Molise	14	0,7
Liguria	12	0,6
Valle d'Aosta	3	0,1
Totale	2.008	100

2.5.2 Pazienti residenti in Veneto certificati in altre regioni

I pazienti residenti in Veneto che si sono recati in presidi accreditati di altre Regioni per ottenere la certificazione di malattia rara sono stati 294, pari al 2,4% circa del totale dei pazienti del Registro. La maggior parte si è recata in Regioni limitrofe, in particolare quasi la metà in Centri della Lombardia (42,2%) (tabella 20).

TABELLA 2.20 DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI RESIDENTI IN VENETO CERTIFICATI FUORI REGIONE PER REGIONE DI ATTRAZIONE.

Regioni	<i>N</i>	<i>%</i>
Lombardia	124	42,2
Friuli Venezia-Giulia	80	27,2
Emilia-Romagna	75	25,5
Piemonte	7	2,4
Liguria	3	1,0
Sicilia	2	0,7
Toscana	2	0,7
Lazio	1	0,3
Totale	294	100,0

Come si può osservare dalla tabella 2.21, circa un quarto dei pazienti ha ricevuto una diagnosi afferente al gruppo delle malattie del metabolismo e delle ghiandole endocrine, uno su cinque circa è risultato affetto da una malattia neurologica ed il 16% circa da malformazioni congenite. Se si analizzano più in dettaglio le patologie ed i Centri che hanno certificato si osserva come i pazienti si rechino in Centri di rilievo nazionale, prevalentemente situati nella Regione Lombardia, quali l'Istituto Neurologico C. Besta, specializzati nella diagnosi e nella presa in carico di pazienti affetti da malattie neurologiche e metaboliche rare.

TABELLA 2.21 DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI RESIDENTI IN VENETO CERTIFICATI FUORI REGIONE PER MACROGRUPPO DI PATOLOGIA

Gruppi di patologie	<i>N</i>	<i>%</i>
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione e del metabolismo	70	23,8
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	54	18,4
Malformazioni congenite	49	16,7
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	37	12,6
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	34	11,6
Malattie del sistema circolatorio	20	6,8
Tumori	11	3,7
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	7	2,4
Malattie dell'apparato genito-urinario	6	2,0
Malattie dell'apparato digerente	5	1,7
Malattie infettive e parassitarie	1	0,3
Totale	294	100

2.6 DESCRIZIONE DEL SISTEMA REGIONALE DI EROGAZIONE DEI PRODOTTI DIETETICI AI PAZIENTI CON MALATTIE METABOLICHE CONGENITE

A partire dal 2003 il Registro Regionale delle Malattie Rare, in collaborazione con la Regione Veneto, ha provveduto all'ideazione e alla realizzazione di una nuova procedura per l'erogazione dei prodotti dietetici ai soggetti affetti da malattie metaboliche congenite. Tale sistema è stato progressivamente implementato e mantenuto a regime negli anni successivi. Per i pazienti affetti da malattie metaboliche congenite è previsto che i prodotti dietetici vengano erogati in regime di esenzione, così come stabilito dal Decreto Ministeriale dell'8 giugno 2001, fino ad un tetto di spesa mensile, specifico per patologia, definito con apposita Delibera di Giunta Regionale.

Le modalità con cui vengono erogati i prodotti dietetici secondo il sistema collegato alle attività del Registro sono le seguenti:

- il paziente afferisce ad uno dei Centri Accreditati costituenti la rete regionale di assistenza per le malattie rare, dove lo specialista rilascia la certificazione di diagnosi per malattia rara e relaziona sui prodotti dietetici da assumere e sulla relativa posologia;
- l'Azienda ULSS di residenza dell'assistito, tramite il personale del Distretto socio-sanitario, si collega al sistema regionale di certificazione-esenzione per le malattie rare e, visualizzando i dati del paziente con una semplice procedura, stampa i moduli per il trimestre di riferimento. Tali moduli consentono il ritiro dei dietetici presso una qualsiasi farmacia presente nel territorio della Regione Veneto;

- l'Azienda ULSS di residenza spedisce direttamente a domicilio dell'assistito i moduli sopradescritti;
- il paziente può recarsi in una delle farmacie territoriali per il ritiro dei prodotti dietetici, fino al raggiungimento del tetto massimo di spesa mensile, indicato nei moduli stessi, e stabilito da specifica Delibera Regionale;
- il Servizio Farmaceutico territoriale dell'Azienda ULSS, riceve i moduli dalle farmacie territoriali ed imputa i dati connettendosi all'applicativo regionale di monitoraggio-certificazione-esenzione per le malattie rare.

I moduli rilasciati dal distretto e spediti a domicilio del paziente sono specifici per patologia, ovvero riportano l'elenco di tutti i prodotti che possono essere erogati al paziente affetto da quella specifica malattia metabolica congenita e presentano inoltre il tetto di spesa massimo raggiungibile per la patologia in oggetto.

Con apposita Delibera Regionale⁴ è stato redatto l'elenco delle malattie metaboliche congenite che danno diritto alla fruizione di prodotti dietetici in regime di esenzione, con la specifica dei prodotti che possono essere erogati per ciascuna entità nosologica.

Le malattie metaboliche per le quali viene fissato un tetto di spesa mensile sono:

- fenilchetonuria;
- omocistinuria;
- leucinosi;
- tirosinemia;
- acidurie organiche;
- difetti di ossidazione degli acidi grassi;
- malattie del ciclo dell'urea;
- galattosemia;
- glicogenosi tipo I-III-VI-0;
- intolleranza ereditaria al fruttosio;
- iperlipidemie tipo I e V.
- deficit di solfito ossidasi;
- glutarico aciduria tipo I;
- istidinemia.

⁴ Delibera della Giunta Regionale del Veneto del 29 ottobre 2002, n. 2922 "D.M. 8 giugno 2001 Assistenza integrativa relativa ai prodotti destinati ad una alimentazione particolare – Individuazione Centri di Riferimento previsti dall'art. 2 comma 1"

La Giunta Regionale ha provveduto nel tempo con apposite Delibere all'aggiornamento dei tetti di spesa mensili per l'erogazione dei dietetici a favore dei soggetti affetti da malattie metaboliche. Per esempio, per i pazienti con leucinosi il tetto mensile è passato da 900 agli attuali euro; per la fenilchetonuria i tetti mensili di spesa sono distinti anche per età.

Per quel che riguarda i prodotti dietetici elencati nel Listino regionale per le malattie metaboliche, essi possono essere suddivisi sostanzialmente nelle seguenti categorie:

- alimenti ipoproteici e apoteici (ad es. pasta, pane e alimenti affini, farine);
- miscele speciali prive o a ridotto contenuto di alcuni aminoacidi o disaccaridi (ad es. miscele prive di lattosio, miscele prive di istidina, fenilalanina, metionina, treonina, valina, cistina, lisina, triptofano e a ridotto contenuto di isoleucina);
- idrolisati proteici;
- miscele speciali a basso contenuto apporto di glucidi
- miscele di oli speciali;
- integratori dietetici;
- glucosio allo stato puro;
- alimenti specifici per pazienti affetti da iperlipidemia tipi I e IV.

Generalmente, ognuna delle patologie metaboliche congenite è associata ad un corrispondente "pacchetto dietetico" contenente gli alimenti che possono essere erogati in regime di esenzione fino al raggiungimento del tetto di spesa fissato. Alcuni prodotti definiti come complementari (biscotti, cioccolatini, *flakes*, etc.), possono essere erogati solo a soggetti al di sopra dei tre anni di età ed in misura non superiore al 10% del rispettivo tetto di spesa.

La relazione esistente tra le malattie metaboliche congenite citate nel Listino regionale dei dietetici e le malattie rare elencate nel Decreto Ministeriale 279/2001 è riportata nella seguente tabella 2.22:

TABELLA 2.22 CORRISPONDENZA TRA IL LISTINO REGIONALE DEI DIETETICI E IL D.M. 279/2001

<i>Definizione delle malattie metaboliche elencate nei Listini Regionali dei dietetici</i>	<i>Definizione malattia e/o gruppo secondo il D.M. 279/2001</i>
Fenilchetonuria Omocistinuria Leucinosi Tirosinemia Istidinemia Deficit solfito ossidasi	Disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi

Acidurie organiche Glutarico aciduria tipo I	Acidemie organiche e acidosi lattiche (<i>malattie afferenti al gruppo “Disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi”</i>)
Malattie del ciclo dell’urea	Disturbi del ciclo dell’urea
Galattosemia Intolleranza ereditaria al fruttosio Glicogenosi	Disturbi del metabolismo dei carboidrati
Difetti di ossidazione degli acidi grassi	Disturbi del metabolismo intermedio degli acidi grassi e dei mitocondri (<i>malattie afferenti al gruppo “Alterazioni congenite del metabolismo delle lipoproteine”</i>)
Iperlipidemie tipo I e V	Alterazioni congenite del metabolismo delle lipoproteine

Al fine di erogare in esenzione i prodotti dietetici ai pazienti affetti dalle patologie elencate nel Listino Regionale, sono state considerate anche tutte le malattie afferenti o sinonimi di queste. A ciascun nome è stato attribuito lo stesso “pacchetto dietetico” ed il tetto di spesa della patologia di riferimento. Si è così giunti ad un elenco di 117 nomi di comprese e sinonimi.

2.6.1 Attività relativa agli anni 2003-2007

La tabella 2.23 presenta la distribuzione dei pazienti con diagnosi di malattia metabolica ereditaria secondo la tipologia di regime dietetico.

I pazienti affetti da malattie metaboliche congenite in possesso di esenzione per malattia rara inseriti nel Registro Regionale al 31 dicembre 2007 risultano essere complessivamente 341, di cui 231, pari al 67% circa, usufruiscono dell’erogazione di prodotti dietetici. La patologia maggiormente rappresentata è la fenilchetonuria, la quale insieme alla variante iperfenilalaninemia, si riscontra come diagnosi in 94 pazienti, pari a poco più di un quarto del totale (27,6%). Nel complesso le patologie che raccolgono il maggior numero di pazienti sono i disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi; a tale gruppo nosologico del Decreto afferiscono 139 pazienti, pari al 40% circa del totale dei pazienti con malattie metaboliche ereditarie. Seguono il gruppo delle glicogenosi con 37 pazienti (10,8% del totale), i disturbi del ciclo dell’urea, con 40 pazienti, le acidurie organiche con 38 pazienti e l’intolleranza al fruttosio con 33 soggetti diagnosticati.

TABELLA 2.23 DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE METABOLICHE CONGENITE PER REGIME DIETETICO

Malattia da Decreto	Nome malattia rara	Dieta No		Dieta Si		Totale	
		N	%	N	%	N	%
ACIDEMIE ORGANICHE E ACIDOSI LATTICHE PRIMITIVE		16	14,5	22	9,5	38	11,1
ADRENOLEUCODISTROFIA		4	3,6	9	3,9	13	3,8
ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE	IPERLIPIDEMIA TIPO I		0,0	2	0,9	2	0,6
	IPERLIPIDEMIA TIPO V		0,0	2	0,9	2	0,6
	IPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIARE	10	9,1		0,0	10	2,9
	IPERCHILOMICRONEMIA FAMILIARE	2	1,8	1	0,4	3	0,9
DISTURBI DEL CICLO DELL'UREA	ACIDURIA ARGINSUCCINICA		0,0	1	0,4	1	0,3
	DEFICIT DI ARGININSUCCINATO LIASI		0,0	1	0,4	1	0,3
	DEFICIT DI OTC		0,0	1	0,4	1	0,3
	DISTURBI DEL CICLO DELL'UREA	13	11,8	16	6,9	29	8,5
	CITRULLINEMIA		0,0	2	0,9	2	0,6
	SINDROME HHH		0,0	3	1,3	3	0,9
	IPERAMMONIEMIA EREDITARIA	1	0,9	2	0,9	3	0,9
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	DEFICIT DI METILENTETRAIDROFOLATO REDUTTASI	2	1,8	5	2,2	7	2,1
	DEFICIT ISOLATO DI 3 METILCROTONIL CoA CARBOSSILASI		0,0	1	0,4	1	0,3
	DIFETTI NELLA FORMAZIONE DI METILCOBALAMINA	1	0,9		0,0	1	0,3
	FENILCHETONURIA	24	21,8	55	23,8	79	23,2
	IPERFENILALANINEMIA	3	2,7	12	5,2	15	4,4
	IPERGLICINEMIA NON CHETOTICA	1	0,9	4	1,7	5	1,5
	OMOCISTINURIA	6	5,5	8	3,5	14	4,1
	TIROSINEMIA TIPO I		0,0	2	0,9	2	0,6
FRUTTOSEMIA	FRUTTOSEMIA	6	5,5	27	11,7	33	9,7
	GALATTOSEMIA	5	4,5	12	5,2	17	5,0
GLICOGENOSI	GLICOGENOSI	1	0,9	3	1,3	4	1,2
	GLICOGENOSI TIPO 0		0,0	2	0,9	2	0,6
	GLICOGENOSI TIPO IA	3	2,7	15	6,5	18	5,3
	GLICOGENOSI TIPO III	4	3,6	2	0,9	6	1,8
	GLICOGENOSI TIPO IX		0,0	1	0,4	1	0,3
	GLICOGENOSI TIPO V	3	2,7	1	0,4	4	1,2
	GLICOGENOSI TIPO VI		0,0	2	0,9	2	0,6
DISTURBI DEL METABOLISMO INTERMEDIO DEGLI ACIDI GRASSI E DEI MITOCONDRI	DEFICIT DI ACIL COA DEIDROGENASI A CATENA MEDIA		0,0	1	0,4	1	0,3
	DEFICIT DI CARNITINA PALMITOILTRANSFERASI II	2	1,8	1	0,4	3	0,9
	DISTURBI DELL'OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI	1	0,9	2	0,9	3	0,9
TOTALE		110	100	231	100	341	100

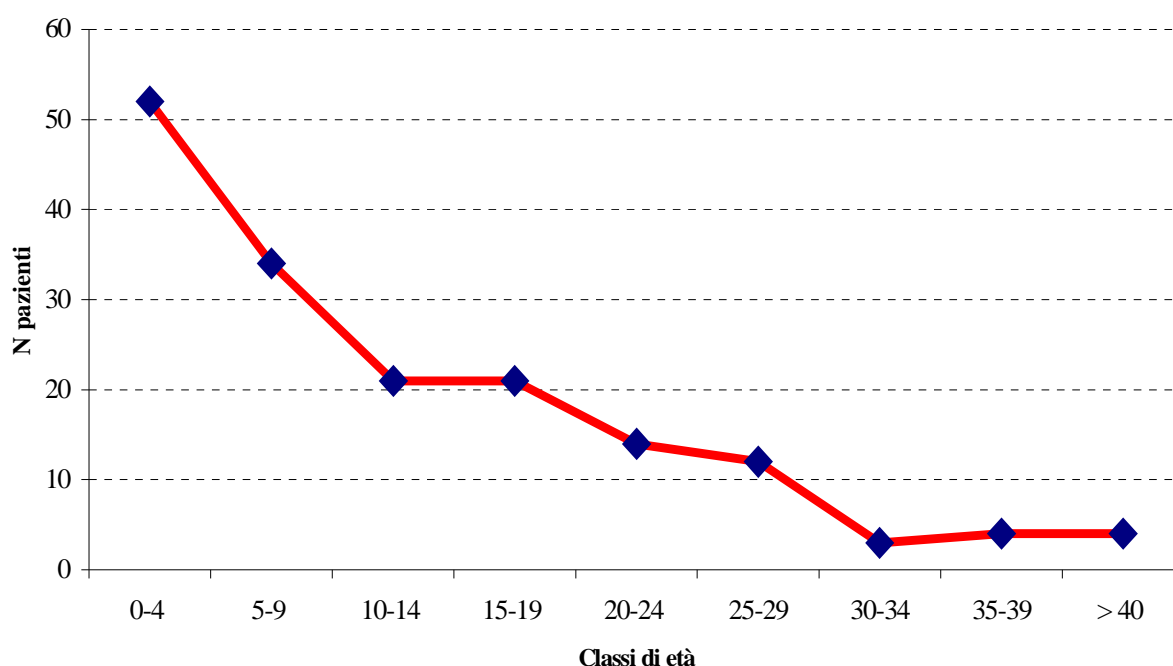
La tabella 2.24 illustra il rapporto tra pazienti che attualmente usufruiscono dell'erogazione dei prodotti dietetici ed il totale dei pazienti che, in base alla loro diagnosi, risultano avere diritto alla dietoterapia in esenzione. Se si escludono le patologie per le quali le numerosità dei pazienti affetti sono estremamente basse, si osserva che il rapporto più elevato riguarda i pazienti affetti da fruttosemia, malattia per la quale risulta che più del 80% dei soggetti assuma i prodotti dietetici. Seguono soggetti affetti da glicogenosi ed i pazienti appartenenti al gruppo dei disturbi del metabolismo degli aminoacidi, dei quali, rispettivamente, il 78% ed il 71% risultano essere in dietoterapia. Nel secondo gruppo si distinguono i pazienti con diagnosi di leucinosi, i quali assumono tutti prodotti dietetici. Al contrario risultano usufruire dei dietetici appena il 30% dei pazienti con una delle patologie afferenti al gruppo delle alterazioni congenite del metabolismo delle lipoproteine. I soggetti con altre patologie non si discostano molto dalla media del totale dei pazienti in dietoterapia sul totale dei pazienti affetti da malattie metaboliche congenite, valore pari al 67% circa. Tale valore risulta essere in leggero aumento rispetto ai primi tempi di avvio del sistema, in cui era pari al 61%.

TABELLA 2.24 PERCENTUALE DI PAZIENTI IN DIETOTERAPIA PER MALATTIA METABOLICA CONGENITA

	Dieta		Totale		Dieta /Totale pz
	N	%	N	%	%
ACIDEMIE ORGANICHE E ACIDOSI LATTICHE PRIMITIVE	22	9,5	38	11,1	57,9
ADRENOLEUCODISTROFIA	9	3,9	13	3,8	69,2
ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE	5	2,2	17	5,0	29,4
DISTURBI DEL CICLO DELL'UREA	26	11,3	40	11,7	65,0
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	100	43,3	139	40,8	71,9
FRUTTOSEMIA	27	11,7	33	9,7	81,8
GALATTOSEMIA	12	5,2	17	5,0	70,6
GLICOGENOSI	39	16,9	50	14,7	78,0
DISTURBI DEL METABOLISMO INTERMEDIO DEGLI ACIDI GRASSI E DEI MITOCONDRI	4	1,7	7	2,1	57,1
TOTALE	231		341		67,7

La figura 2.13 rappresenta la distribuzione per età dei pazienti con malattie metaboliche congenite che assumono dietetici. Come si può osservare la numerosità dei soggetti diminuisce all'aumentare dell'età. Il maggiore arruolamento di pazienti avviene alla nascita, la diminuzione nelle classi di età successive è spiegata dal fatto che alcune di queste malattie sono legate ad una speranza di vita limitata.

FIGURA 2.13 DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI CON MALATTIE METABOLICHE CONGENITE CHE ASSUMONO DIETETICI PER CLASSI DI ETÀ



La tabella 2.25 presenta la spesa sostenuta per i prodotti dietetici erogati ai pazienti con malattie metaboliche congenite riferita ai dati imputati dai servizi farmaceutici. Si sottolinea che tali dati sono parziali poiché esiste un certo ritardo tra l'erogazione dei prodotti e l'inserimento dei dati relativi ai consumi per il fatto che i moduli vengono consegnati dalle farmacie ai servizi territoriali con una certa latenza.

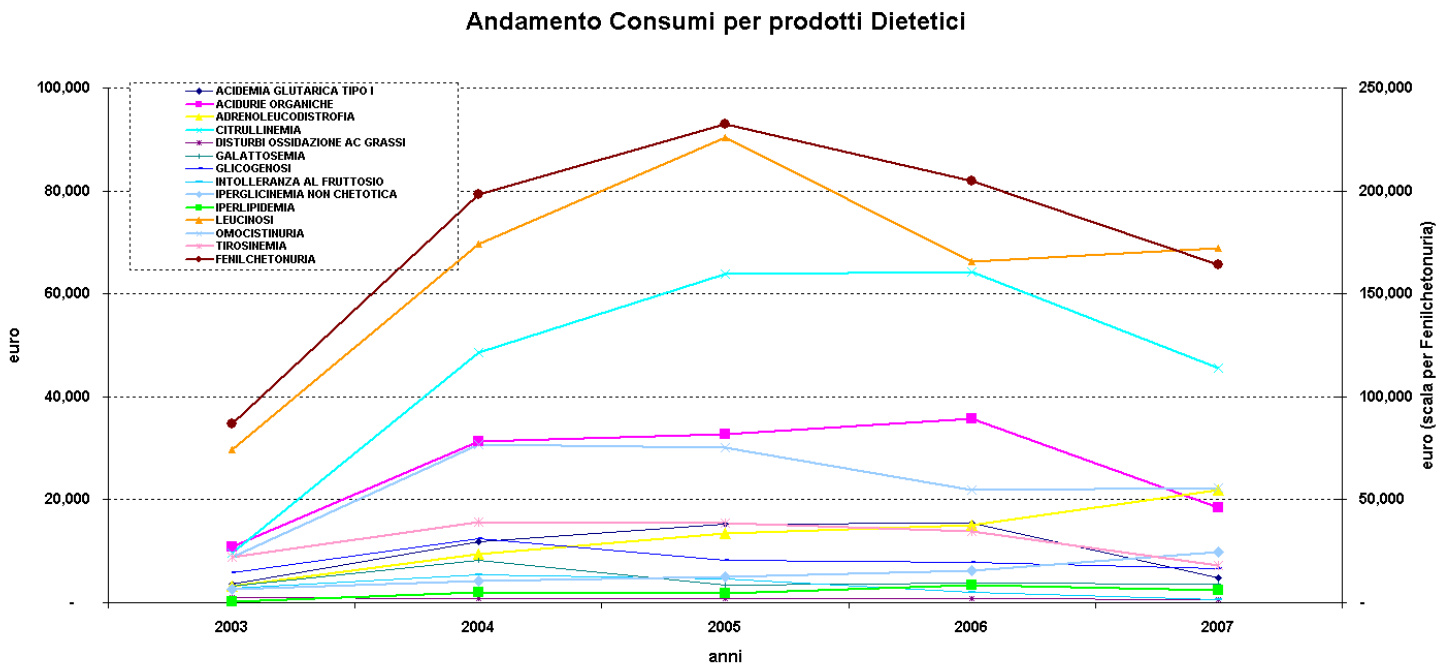
TABELLA 2.25. SPESA CARICATE NEL PERIODO LUGLIO 2003-DICEMBRE 2007 PER PRODOTTI DIETETICI PER MALATTIA METABOLICA CONGENITA*

Malattie	Anni					Totale
	2003	2004	2005	2006	2007*	
ACIDEMIE ED ACIDOSI LATTICHE PRIMITIVE	14.406,43	43.153,22	48.028,03	51.080,01	16.179,82	172.847,51
ADRENOLEUCODISTROFIA	3.238,20	9.464,28	13.426,06	15.140,96	17.800,38	59.069,88
DISTURBI CICLO DELL'UREA	9.628,54	48.514,66	63.937,05	64.115,81	30.278,84	216.474,90
FENILCHETONURIA	87.021,54	198.463,77	232.409,49	205.026,50	139.235,25	862.156,55
LEUCINOSI	29.622,18	69.707,58	90.382,97	66.226,56	52.868,29	308.807,58
OMOCISTINURIA	8.754,38	30.789,69	30.111,45	21.795,79	18.649,99	110.101,30
IPERGLICINEMIA NON CHETOTICA	2.704,97	4.124,63	5.098,73	6.179,70	7.072,44	25.180,47
TIROSINEMIA	8.841,75	15.749,29	15.405,23	13.939,41	5.206,95	59.142,63
FRUTTOSEMIA	2.907,94	5.411,56	4.529,24	2.025,06	437,60	15.311,40
GALATTOSEMIA	3.246,88	8.158,21	3.426,37	3.900,44	2.460,42	21.192,32
GLICOGENOSI	5.892,59	12.403,60	8.228,82	7.821,66	5.407,85	39.754,52
DISTURBI OSSIDAZIONE ACIDI GRASSI	934,45	737,05	717,50	832,25	505,05	3.726,30
ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE	133,00	2.052,65	1.794,62	3.491,83	2.333,73	9.805,83
Totale	177.332,85	448.730,19	517.495,56	461.575,98	298.436,61	1.903.571,19

*La spesa relativa all'anno 2007 risulta parziale poiché non tutte le ULSS hanno provveduto al caricamento dei moduli del periodo di riferimento

A partire dal luglio 2003 sono stati stampati complessivamente nelle varie ULSS più di 5.000 moduli per il ritiro dei prodotti dietetici. La spesa complessiva sostenuta per il periodo luglio 2003, data di avvio del sistema, 31 dicembre 2007, è di poco inferiore ai 2 milioni di euro. La minor spesa registrata nel 2007 è dovuta al fatto che i dati relativi agli ultimi due trimestri di erogazione sono parziali, dal momento che non tutte le ULSS avevano alla fine dello scorso anno caricato i consumi. Il 45% dell'intera spesa sostenuta è riferibile alla fenilchetonuria, malattia di cui sono affetti circa il 27% di tutti i pazienti in dietoterapia. La seconda voce di spesa per entità risulta quella attribuibile ai pazienti con leucinosi, pari a circa 300.000 euro, corrispondenti al 16% del totale della spesa sostenuta. Nella figura 2.14 è riportato per il periodo 2003-2007 l'andamento dei consumi dei prodotti dietetici per le principali patologie metaboliche congenite.

FIGURA 2.14 ANDAMENTO CONSUMI PRODOTTI DIETETICI PER MALATTIA METABOLICA CONGENITA. 2003-2007



Il Registro svolge un servizio di consulenza telefonica per tutti gli operatori dei Distretti deputati alla stampa ed all'invio a domicilio dei pazienti dei moduli dei prodotti dietetici e per il personale dei Servizi Farmaceutici abilitato all'inserimento attraverso il sistema informatizzato dei consumi per paziente. Sono state inoltre fornite risposte a specifici quesiti posti dai pazienti e loro familiari riguardo le modalità di funzionamento del sistema, l'eventuale inadeguatezza del tetto di spesa mensile per immissione di prodotti innovativi più costosi rispetto ai precedenti in uso. In tal senso il Registro svolge attività di supporto alle decisioni programmatiche del Servizio Farmaceutico Regionale, fornendo statistiche aggiornate sui consumi dei pazienti, sul tipo di prodotti erogati, sulle loro modificazioni di prezzo nel tempo.

2.7 PROTOCOLLI FARMACOLOGICI

Durante l'anno 2004, il Registro in collaborazione con il Servizio Farmaceutico Regionale, ha provveduto all'avvio della predisposizione dei protocolli terapeutici per i pazienti con malattia rare. La logica usata per la formulazione dei protocolli farmacologici, è stata quella di arrivare ad individuare i principi attivi specifici efficaci ed essenziali per il trattamento (eziologico o sintomatico) di ogni patologia specifica compresa nel Decreto Ministeriale, come tale o come compresa di un gruppo,. In particolare, i farmaci valutati sono stati quelli a totale carico dell'assistito (fascia C), quelli non in commercio in Italia e quelli con diversa indicazione. Per raggiungere tale obiettivo si è proceduto per fasi operative:

1. identificazione, da parte dei centri accreditati, dei farmaci ritenuti essenziali per le malattie rare di loro competenza;
2. ricerca delle evidenze presenti in letteratura a supporto delle richieste fatte dai centri accreditati, secondo il metodo "Evidence Based Medicine (EBM)";
3. costituzione, per l'analisi dei risultati delle prime due fasi del lavoro, di un tavolo tecnico misto (Registro Regionale, Centri Accreditati, Servizio Farmaceutico Regionale), chiamato ad esprimersi sui farmaci da inserire nel protocollo, valutando insieme le evidenze presenti in letteratura, e/o, laddove non presenti, la concordanza di opinione tra i referenti dei centri accreditati.

Il metodo si basa sulla ricerca di evidenze; nell'ambito delle malattie rare è tuttavia comune che le prove di efficacia riguardanti un determinato farmaco siano limitate per il fatto che è difficile condurre *trials* clinici per la mancanza spesso di casistiche rilevanti da studiare, anche in studi multicentrici.

A partire dall'anno 2004, il lavoro sui protocolli farmacologici ha interessato il gruppo delle malattie neurologiche e metaboliche ad interessamento neurologico ed il gruppo delle malattie dermatologiche. Verranno di seguito presentati i risultati del lavoro del 2004, che venne formalizzato attraverso la predisposizione di una Delibera Regionale⁵. Tale lavoro è stato recentemente aggiornato e si prevede che a breve la Regione proceda ad emanare una nuova Delibera.

2.7.1 Obiettivi del lavoro e metodologia seguita

Obiettivo del lavoro è stata l'identificazione dei farmaci ritenuti essenziali per il trattamento dei pazienti con malattie rare neurologiche (ex DM 279/2001), nell'ipotesi di estendere l'esenzione a

⁵ DGR 2135/2004. "Individuazione dei medicinali erogabili con onere a carico del Servizio Sanitario Regionale a soggetti affetti da malattie rare neurologiche ex DM 18 maggio 2001 n.279.

tali farmaci, indipendentemente dalla loro attuale collocazione nelle fasce del prontuario farmaceutico. Per fare questo si è strutturato il lavoro in più fasi con la partecipazione di attori istituzionali diversi. Innanzitutto, è stato istituito dalla Regione Veneto un tavolo di lavoro sulle malattie rare di afferenza neurologica comprendenti anche le malattie di origine metabolica con interessamento neurologico, che ha visto la partecipazione del Servizio Farmaceutico Regionale, dei Responsabili dei Centri Accreditati per le malattie neurologiche e metaboliche e del Registro delle Malattie Rare della Regione Veneto. È stato chiesto ai responsabili dei Centri Accreditati di compilare un questionario dove indicare il trattamento farmacologico ritenuto essenziale o utile per il trattamento delle malattie neurologiche inserite nel Decreto Ministeriale.

A partire da tale proposta, Il Registro delle Malattie Rare della Regione del Veneto, avendo dapprima escluso i principi attivi già in esenzione per i malati, ha condotto uno studio articolato in 3 fasi, al fine di avere una panoramica esaustiva sullo stato dell'arte dei trattamenti:

1. analisi dei principi attivi proposti, utilizzando le più importanti fonti bibliografiche medico-scientifiche (Martindale's, Medscape, e-medicine, Pubmed) e producendo monografie su ciascuna delle sostanze oggetto di studio (indicazione terapeutica, posologia, controindicazioni, effetti avversi e collaterali, farmacocinetica, foglietto illustrativo), corredate di articoli della bibliografia specifica relative alle malattie prese in esame;

2. analisi dei trattamenti relativi alle malattie prese in esame, secondo il metodo Evidence Based Medicine (attribuendo la massima evidenza ai *trials* clinici randomizzati controllati sino alla minima attribuita ai *case-report*). Sono state condotte una serie di ricerche bibliografiche, utilizzando le banche-dati di riviste medico-scientifiche (Medline, CC-search, PubMed) e le parole chiave "nome della malattia" AND "*drug therapy*", e "nome della malattia" AND "farmaco proposto". A partire dagli articoli selezionati, sono state predisposte delle tabelle riassuntive descrittive gli studi condotti negli ultimi 20 anni, la loro tipologia, la casistica ed i risultati. Tali tabelle sono state prodotte epr ciascuna malattia analizzata. Si sono inoltre stimati i costi potenziali per ciascuno dei trattamenti proposti, utilizzando i dati del Registro relativi al numero di pazienti presenti che avrebbero potuto usufruire delle terapie. L'analisi dei risultati dello studio condotto dal Registro delle Malattie Rare della Regione del Veneto ha portato alla formulazione di una proposta, discussa con il Servizio Farmaceutico Regionale ed i Responsabili dei Centri Accreditati. La proposta definitiva è costituita dalla tabella contenuta nella DGR 2135/2004, allegata a questo lavoro, per quanto riguarda il primo protocollo, frutto del lavoro svolto nel 2004. La sintesi complessiva del lavoro è riportata nelle tabelle 2.26 e 2.27 sottostanti.

TABELLA 2.26 PRINCIPI ATTIVI IN FASCIA C PROPOSTI DAI CENTRI ACCREDITATI, APPROVATI DAL TAVOLO TECNICO – ANNO 2004

FARMACO	UTILIZZO PROPOSTO dai Centri Accreditati 2004	UTILIZZO APPROVATO DAL TAVOLO TECNICO 2004
Amantadina	Corea di Huntington Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski	Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski
Baclofene 10mg (25 mg in fascia A)	Adrenoleucodistrofia Ceroido-lipofuscinosi Distonia di torsione idiopatica Gangliosidosi Leucodistrofie Sclerosi laterale amiotrofica Sclerosi laterale primaria Epilessia mioclonica progressiva Mioclono essenziale ereditario	Per il sintomo spasticità in: Adrenoleucodistrofia Ceroido-lipofuscinosi Distonia di torsione idiopatica Gangliosidosi Leucodistrofie Sclerosi laterale amiotrofica Sclerosi laterale primaria Epilessia mioclonica progressiva Mioclono essenziale ereditario
Clobazam	Ceroido-lipofuscinosi Epilessia mioclonica progressiva Gangliosidosi Malattia di Alpers Mioclono essenziale ereditario	Per le Epilessie farmaco-resistenti in: Ceroido-lipofuscinosi Epilessia mioclonica progressiva Gangliosidosi Malattia di Alpers Mioclono essenziale ereditario
Vitamina E	Ceroido-lipofuscinosi Corea di Huntington Malattie spinocerebellari (degenerazione spinocerebellare da carenza di vit.E) Sclerosi laterale amiotrofica	Atassia da deficit di vit E (AVED)
Piracetam	Epilessia Mioclonica Progressiva	Epilessia Mioclonica Progressiva
CoQ10	Corea di Huntington Malattia di Leigh Sindrome di Kearns-Sayre Malattie spinocerebellari	Acidosi lattiche primitive Malattia di Leigh Sindrome di Kearns-Sayre MERFF MELAS
Levocarnitina (in fascia A con nota 8 limitatamente alla carenza primaria di carnitina)	Sindrome di Kearns-Sayre Malattia di Leigh	Acidosi lattiche primitive Sindrome di Kearns-Sayre Malattia di Leigh MERFF MELAS
Quetiapina (in fascia A con piano terapeutico)	Corea di Huntington	Corea di Huntington

TABELLA 2.27 PRINCIPI ATTIVI NON IN COMMERCIO IN ITALIA PROPOSTI DAI CENTRI ACCREDITATI, APPROVATI DAL TAVOLO TECNICO – ANNO 2004

FARMACO	UTILIZZO PROPOSTO dai Centri Accreditati	UTILIZZO APPROVATO DAL TAVOLO TECNICO 2004
Dicloroacetato	Sindrome di Kearns-Sayre Malattia di Leigh	Acidosi lattiche primitive Sindrome di Kearns-Sayre Malattia di Leigh MERFF MELAS
3,4 Diaminopiridina	Sindrome di Eaton-Lambert	Sindrome di Eaton-Lambert

2.7.2 Il lavoro di revisione dei protocolli terapeutici - anno 2007

Il tavolo Tecnico, istituito nel 2004, ha continuato il suo lavoro nel corso dell'anno 2007, al fine di effettuare una revisione della lista di farmaci concedibili in esenzione ai pazienti affetti da malattie rare neurologiche e metaboliche ad interessamento neurologico. Il lavoro ha tenuto conto delle richieste specifiche avanzate dai pazienti o da associazioni di utenza che li rappresentano al Servizio Farmaceutico Regionale o direttamente al Registro Malattie Rare. Oltre a queste richieste, il lavoro si è basato sulle segnalazioni raccolte, analogamente a quanto avvenuto nel 2004, dai Centri accreditati per queste patologie. Il tavolo tecnico ha infatti visto la partecipazione, oltre che degli attori istituzionali già citati, anche dei nuovi centri accreditati nel luglio 2007 per questi gruppi di patologie. A questo proposito si prevede, nel corso dell'anno 2008, di istituire un gruppo di lavoro di Area Vasta, coinvolgendo non solo i Centri della Regione Veneto, ma anche quelli delle Province Autonome di Trento e Bolzano e della Regione Friuli Venezia Giulia.

La metodologia seguita è stata quella già sperimentata nel primo lavoro di definizione dei protocolli terapeutici, risalente al 2004.

Di seguito viene descritta la proposta presentata dal Tavolo Tecnico alla Regione Veneto, che a breve dovrebbe deliberare in materia. Anzitutto il gruppo tecnico ha proposto di eliminare i seguenti principi attivi approvati nel 2004: levocarnitina e dicloroacetato.

Levocarnitina venne approvata non sulla base di evidenze di letteratura, ma su richiesta e consenso espresso dai Centri. Nel corso di questi tre anni non sono stati prodotti studi che ne confermassero l'efficacia, e, venendo meno il parere favorevole dei Centri, si è deciso di proporre la sua eliminazione dalla lista dei prodotti concedibili in esenzione. La revisione della letteratura relativa al periodo 2004-2007 ha permesso di registrare la pubblicazione di studi riguardanti la tossicità a lungo termine di questa materia prima, particolarmente in pazienti con sindrome MELAS. La tossicità si è manifestata con insorgenza di gravi neuropatie periferiche (Kaufmann et al., 2006). Pur non avendo registrato casi analoghi in Regione, dove comunque solo un paziente risultava in terapia, sulla base di queste osservazioni si è deciso all'unanimità di escludere il DCA dai trattamenti erogabili in esenzione.

2.7.2.1 MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E PERIFERICO

Per le malattie del sistema nervoso centrale e periferico sono stati individuati in letteratura dal 2004 studi riguardanti i principi attivi riportati rispettivamente nelle tabelle 2.28 e 2.29. Gli studi sono stati resi disponibili ai medici dei Centri attraverso una pagina web protetta con accesso riservato, predisposta *ad hoc*. Il risultato della discussione all'interno del gruppo di lavoro è riportato nel campo "Proposta" delle suddette tabelle.

2.7.2.2 SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

Molte delle richieste di farmaci derivanti da segnalazioni dirette dei pazienti o loro familiari hanno riguardato la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), malattia altamente invalidante, associata ad un decorso progressivo e sopravvivenza limitata. Per questa malattia, meno rara rispetto alle altre malattie neurologiche, sono stati condotti negli ultimi anni molti studi clinici, spesso multicentrici, che mirano a testare l'efficacia terapeutica di molti diversi principi attivi, generalmente ad azione neuroprotettiva. Il gruppo di lavoro ha esaminato anche alcune revisioni disponibili a riguardo. Il lavoro si è articolato nell'analisi dapprima degli studi relativi alle terapie eziologiche e successivamente quelli più focalizzati sul *management*, con particolare riguardo alla gestione farmacologica della sintomatologia. In quest'ultimo caso più che di studi clinici, ci si è avvalsi di articoli o documenti prodotti da gruppi di lavoro di società scientifiche internazionali. Per quanto riguarda i primi tipi di trattamenti, come già detto, sono stati esaminati gli studi riguardanti principi attivi agenti potenzialmente sui meccanismi patogenetici della malattia. A parte il riluzolo, farmaco già da qualche tempo in esenzione (fascia H), per i principi attivi analizzati il gruppo tecnico ha ritenuto che non fossero state raggiunte, al momento dell'esame, prove di efficacia di consistenza tale da supportare un parere favorevole per l'erogazione in esenzione. Il gruppo di lavoro si è impegnato a rivedere questa decisione, non appena venissero pubblicati dati derivanti da studi clinici conclusi.

2.7.3 Piano Terapeutico Personalizzato

Per favorire la rapida applicazione dei protocolli condivisi, garantendo nel contempo equità di accesso ai nuovi farmaci disponibili in esenzione per i pazienti seguiti dai Centri, si è collegata la loro erogazione alla prescrizione di un piano terapeutico personalizzato (PTP), che deve essere redatto da un medico specialista di un Centro accreditato per la patologia. La formulazione di detto piano terapeutico avviene utilizzando un'apposita funzione predisposta all'interno del sistema informatizzato, utilizzato anche per la certificazione. Tale funzione permette anche di monitorare l'uso ed il consumo dei farmaci inseriti nei protocolli farmacologici per le persone con malattia rara. Il piano terapeutico, pensato come unico, può essere redatto sia al momento della definizione diagnostica e certificazione del paziente, sia in qualsiasi altro momento successivo. Il piano terapeutico non è pensato per prescrivere unicamente i farmaci extra-LEA, ma consente di annotare qualsiasi altra prescrizione relativa ad un determinato paziente, sia farmacologica che di altro tipo. Nel tempo si è inoltre sviluppata una funzione ulteriore denominata "epicrisi", che consente di riportare informazioni cliniche sintetiche in campi di testo liberi, che vengono archiviate, potendo essere consultate dal clinico in qualsiasi momento. Il senso di questa funzione è quello di registrare

quelle informazioni, siano esse valori di esami di laboratorio, sintesi di referti, avvenute complicanze, in generale qualsiasi dato che, a giudizio del medico, può essere utile per decidere nell'immediato e nel programma futuro relativo a quel determinato paziente.

Per ritornare al modulo del piano terapeutico, in virtù del principio di libertà di scelta delle cure da parte del paziente, questo può essere redatto anche da un medico specialista appartenente ad una Unità Operativa diversa da quella in cui è stata emessa la certificazione di malattia rara. In questo caso è il paziente a fornire la chiave di accesso (costituita da cognome, nome, data di nascita, luogo di nascita, codice di esenzione e codice personalizzato) ai propri dati clinici presenti nel Registro. Al fine di rendere condivisa ed immediatamente disponibile l'informazione che si genera a partire dal sistema, è stata realizzata una funzione di ricerca che consente di accedere ai dati del singolo paziente, se seguito dal Centro, o di visualizzare parte del piano, per esempio eventuali segnalazioni di tossicità ai trattamenti, se si tratta di pazienti seguiti presso altri Centri.

Il piano terapeutico ha una durata limitata, fino ad un massimo di 12 mesi, considerando che generalmente pazienti con questo grado di complessità sono sottoposti ad almeno un *follow-up* annuale. Il sistema informatizzato prevede che il piano terapeutico possa essere in qualsiasi momento aggiornato (confermando la terapia prescritta), oppure modificato in alcune o tutte le sue parti, o infine interrotto. Una ulteriore funzione del sistema rende disponibile per i medici dei Centri accreditati la storicizzazione di tutti i piani terapeutici stilati dalla propria Unità Operativa, che possono essere facilmente visualizzati, per esempio nel corso di *follow-up* successivi. I Servizi Farmaceutici territoriali, da parte loro, secondo la loro abilitazione al sistema, vedono i piani terapeutici dei pazienti residenti ed i farmaci loro prescritti, caricano i dati dei consumi a partire dalle ricette che pervengono dalle farmacie territoriali, e possono produrre, in tempo reale, valutazioni di consumi e costi, per tipologia di diagnosi e di paziente.

TABELLA 2.28 MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE				
Malattia SNC	Farmaco	Note	Bibliografia essenziale	Proposta
Leucodistrofie	nessun farmaco segnalato			
Ceroido-lipofuscinosi	Quetiapina	Fascia A. Prescrizione:continuità H-T con piano terapeutico. (psichiatra o NPI ospedale o CSM)	Backman et al, 2001	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione; parere non favorevole del gruppo di lavoro
	olanzapina	Fascia A. Prescrizione:continuità H-T con piano terapeutico. (psichiatra o NPI ospedale o CSM)	Backman et al, 2001	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione; parere non favorevole del gruppo di lavoro
	L-DOPA	fascia A altra indicazione	Alberg LE et al, 2001	parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro
Sindrome di Kearns-Sayre	acido folinico	Calcio folinato: Farm in classe C/ M.P.	M. Pineda et al., 2006 <i>Citato in:</i> S.DiMauro et al.,2006	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione; parere non favorevole del gruppo di lavoro
MELAS	Arginina	Fascia C M.P.	Koga et al., 2007	parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro
			Koga et al., 2006	
			Toribe et al., 2004	
			Koga et al., 2005	
Succinato (orale)	M.P. come succinato sodico	Oguro et al,2004. <i>Citato da:</i> J.Finsterer, 2006; P.Chinnery et al, Cochrane Review; S. DiMauro et al,2006	parere non favorevole espresso dal gruppo di lavoro	
DCA (DGR 2135/04)	M.P.		Kaufmann et al., 2006	casi segnalati di di tossicità a lungo termine. Parere espresso dal gruppo di lavoro: esclusione
			Sprujit et al., 2001	
Sindrome di Rett	Sultiame	farmaco non più in commercio in Italia dal 1995. Motivazione: revoca su rinuncia GU 172/1994	Huppke et al., 2007	parere non favorevole espresso dal gruppo di lavoro

Sindrome di Lennox-Gastaut	Rufinamide	Farmaco orfano non in commercio in Italia	2007, Arroyo; 2006, Deeks	parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro. Specificare modalità di reperimento farmaco.
Mioclono essenziale ereditario	tossina botulinica A	fascia H (Osp 1) altra indicazione/fascia C monitoraggio intensivo,uso specialistico		parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro
Sindrome di West	clobazam	fascia C	Silva et al., 2006	parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro
	desametasone palmitato	fuori indicazione, in commercio in Germania con il nome commerciale di Lipotalon	Yamamoto et al. 2006	parere non favorevole espresso dal gruppo di lavoro
Corea di Huntington	olanzapina	Fascia A. Prescrizione:continuità H-T con piano terapeutico. (psichiatra o NPI ospedale o CSM)		Questi farmaci prevedono la formulazione di un PT da parte dello psichiatra. Proposta: specificare che il piano terapeutico per questi pazienti può essere redatto anche dagli specialisti neurologi dei Centri accreditati per la patologia.
	aloperidolo	fascia C (alcune formulazioni)		Questi farmaci prevedono la formulazione di un PT da parte dello psichiatra. Proposta: specificare che il piano terapeutico per questi pazienti può essere redatto anche dagli specialisti neurologi dei Centri accreditati per la patologia.
Distonia di torsione idiopatica	tossina botulinica A e B	tox B fascia H (Osp 1) indicazione distonia cervicale torcicollo;		parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro

		tox A fascia H (Osp 1), indicazioni per blefarospasmo, spasmo emifacciale e distonie focali, distonia cervicale, piede equino e spasticità da ictus, spasticità focale, iperidrosi; e fascia C uso specialistico con monitoraggio intensivo		
Narcolessia	Sodio Ossibato	Farmaco orfano non in commercio in Italia con questa indicazione. Lo stesso principio attivo è in commercio in fascia H con altra indicazione e costo di molto inferiore (disassuefazione da alcool).	2006, Weaver; 2006, Black; 2005, U.S. Xyrem Multicenter Study Group	Nota ufficiale da inoltrare ad AIFA.
Atrofie muscolari spinali	Gabapentin	fascia A altra indicazione	Miller et al 2001;Merlini et al. 2003	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione; parere non favorevole del gruppo di lavoro
	Valproato	fascia A altra indicazione	Weihl CC et al. 2006; Brichta et al. 2006	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione; parere non favorevole del gruppo di lavoro
	Sodio fenilbutirrato	fascia H/farmaco orfano altra indicazione	Mercuri et al. 2004;Brahe C et al. 2005; Mercuri et al. 2007	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione; parere non favorevole del gruppo di lavoro
Sclerosi laterale amiotrofica	CoQ10		Traynor BJ et al., 2006	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione; parere non favorevole del gruppo di lavoro
		materia prima/fascia C	Levy G. et al., 2006	
	terapia sintomatica	si veda tabella SLA	Ferrante et al., 2005	si veda tabella SLA
Neuropatie ereditarie	acido ascorbico		Pareyson D. et al. 2006	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione ; parere non favorevole del gruppo di lavoro, in attesa di studi clinici in corso

Sclerosi laterale primaria	terapia sintomatica	si veda terapia sintomatica SLA		
Gangliosidosi	nessun farmaco segnalato			
Adrenoleucodistrofia	nessun farmaco segnalato			
Malattia di Alpers	nessun farmaco segnalato			
MERFF	nessun farmaco segnalato			
Malattia di Leigh	nessun farmaco segnalato			
Atrofia ottica di Leber	nessun farmaco segnalato			
Epilessia mioclonica progressiva	nessun farmaco segnalato			
Malattie spinocerebellari	nessun farmaco segnalato			
Sindrome di Gerstmann	nessun farmaco segnalato			

TABELLA 2.29 MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

Malattia	Farmaco	Indicazioni/fascia	Bibliografia essenziale	Proposta
Sindrome di Melkersson-Rosenthal	clofazimina	non in commercio in Italia (nome commerciale LAMPREN)	Fdez-Freire et al., 2005	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione parere non favorevole del gruppo di lavoro
	triamcinolone	solo in compresse o come MP in fascia C	Mignogna et al., 2004	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione parere non favorevole del gruppo di lavoro
Neuropatie ereditarie	ac. ascorbico	materia prima/fascia C/parafarmaco		non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione parere non favorevole del gruppo di lavoro
Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski	L-dopa	fascia A, altra indicazione	Tomoyoshi Kondo, 2006; Rampello, 2005; Burn, 2002	parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro
Sindrome di Lambert-Eaton	3,4 diaminopiridina	non in commercio in Italia		già inserito precedente DGR
Miopatie congenite ereditarie	L-tirosina	Case-report; solo per miopatia nemalinica	Wallgren-Pettersson et al., 2003	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione parere non favorevole del gruppo di lavoro
Distrofie muscolari	Prednisone	fascia A, altra indicazione	Balaban et al., 2005; Parreira et al., 2007; Daftary et al., 2007	parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro
	Deflazacort	fascia C	Balaban et al., 2005; Parreira et al., 2007; Daftary et al., 2007	parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro
Distrofie miotoniche	clomipramina	fascia A, altra indicazione	Trip et al., 2006	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione parere non favorevole del gruppo di lavoro
	imipramina	fascia A, altra indicazione	Trip et al., 2006	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione parere non favorevole del gruppo di lavoro
	taurina	MP	Trip et al., 2006	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione parere non favorevole del gruppo di lavoro
	carbamazepina	fascia A.		parere favorevole espresso dal gruppo di

		Indicazione:epilessia		lavoro
	fenitoina	fascia H e a	Kurihara et al., 2005	parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro limitatamente a pazienti con distrofia di Thomsen
Distonia di torsione idiopatica	tossina botulinica B e A	fascia H	Costa et al., 2005; Jankovic et al., 2006	parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro
Polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (PICD)	nessun pr. attivo segnalato			
Paralisi ipo-normo-iper K	nessun pr. attivo segnalato			

TABELLA 2.30 TERAPIA SINTOMATOLOGICA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

SINTOMI	Principi attivi	Fascia	Proposta
FASCICOLAZIONI E CRAMPI MUSCOLARI	Chinina solfato	C	parere favorevole
	<i>Magnesio</i>	C	<i>parere non favorevole</i>
	<i>Vitamina E</i>	C	<i>parere non favorevole</i>
	<i>Carbamazepina</i>	A	già concesso precedente DGR
	<i>Fenitoina</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
	<i>Verapamil</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
	<i>Gabapentin</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
SPASTICITÀ	Baclofen	C	già concesso precedente DGR
	Tizanidina	C	parere favorevole
	<i>Memantina</i>	C	<i>già concedibile esente</i>
	<i>Tetrazepam</i>	C	<i>parere non favorevole</i>
	<i>Diazepam</i>	C	<i>parere non favorevole</i>
	<i>Dantrolene</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
SCIALORREA	Amitriptilina	A/C	parere favorevole
	Imipramina	A/C	parere favorevole
	Scopolamina (cerotti transdermici)	C	parere favorevole
	Glicopirrolato	non in commercio in Italia	<i>parere non favorevole</i>
	Atropina	C	<i>parere non favorevole</i>
	Benzotropina	non in commercio in Italia	<i>parere non favorevole</i>
	Clonidina	A	<i>già concedibile esente</i>
	Triesifenidilidrocloride	A	<i>già concedibile esente</i>
SECREZIONI BRONCHIALI	Guaifenesin	C	parere favorevole
	N-acetilcisteina	C	parere favorevole
	<i>propranololo</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
	<i>metoprololo</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
	<i>ipratropium</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
	<i>teofillina</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
	<i>Furosemide</i>	A	<i>già concedibile esente</i>

LABILITÀ EMOZIONALE	<i>Amitriptilina</i>	A/C	<i>già concedibile esente</i>
	<i>Fluvoxamina</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
	<i>Citalopram</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
DEPRESSIONE	<i>Amitriptilina</i>	A/C	<i>già concedibile esente</i>
	<i>Sertralina</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
	<i>fluoxetina</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
	<i>paroxetina</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
INSONNIA	<i>Amitriptilina</i>	A/C	<i>già concedibile esente</i>
	<i>Zolpidem</i>	C	<i>parere non favorevole</i>
ANSIA	<i>Bupropion</i>	C	<i>parere non favorevole</i>
	<i>Diazepam</i>	C	<i>parere non favorevole</i>
	<i>Lorazepam</i>	C	<i>parere non favorevole</i>
SENSO DI SOFFOCAMENTO NOTTURNO	Flurazepam	C	<i>parere favorevole</i>
	Promazina	C	<i>parere favorevole</i>
ALTRO	Levo-acetilcarnitina	C	<i>parere non favorevole</i>

3. LE SCHEDE DI DIMISSIONE OSPEDALIERA

L'obiettivo di questa parte del lavoro ha riguardato l'utilizzo della fonte costituita dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO) per stimare la numerosità dei malati rari e per descrivere le caratteristiche della loro presenza nel sistema dei servizi ospedalieri regionali. Per raggiungere questo obiettivo si sono per prima cosa attribuiti dei codici ICD9-CM a ciascuna delle 1.361 malattie, ottenute a partire dalla lista allegata al Decreto Ministeriale 279/2001, considerando i nomi principali di malattia e le malattie comprese. I codici selezionati sono stati successivamente suddivisi in tre gruppi a seconda della loro specificità:

- *gruppo m1*, formato da codici corrispondenti in maniera univoca ad una singola malattia rara. Es. 136.1 → “malattia di Behçet”;
- *gruppo m2*, formato da codici corrispondenti a più malattie, tutte rare. Es. 270.6 → “Disturbi del metabolismo del ciclo dell'urea”;
- *gruppo m3*, formato da codici corrispondenti a più malattie, rare e non rare. Es. 277.3 → Amiloidosi (comprendente sia le forme familiari rare, che le forme secondarie, non rare).

La tabella 3.1 e la figura 3.1 presentano la distribuzione complessiva dei codici per specificità, mentre la tabella 3.2 e le figure 3.2, 3.3, 3.4 descrivono la distribuzione dei codici per specificità e gruppo di patologia.

TABELLA 3.1 DISTRIBUZIONE DEI CODICI ICD9-CM PER SPECIFICITÀ

Specificità codici	N	%
M1	235	16,9
M2	822	59,0
M3	337	24,2
Totale	1.394	100

FIGURA 3.1 DISTRIBUZIONE DEI CODICI ICD9-CM PER SPECIFICITÀ

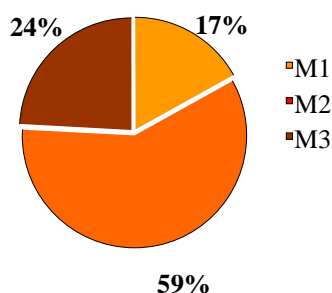


TABELLA 3.2 DISTRIBUZIONE CODICI ICD9-CM PER SPECIFICITÀ E GRUPPI DI PATOLOGIA

Gruppi di patologia	M1		M2		M1+M2		M3		Totale
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Malformazioni congenite	79	33,6	232	28,2	311	29,4	113	33,5	424
Malattie del metabolismo	15	6,4	235	28,6	250	23,7	85	25,2	335
Malattie del sistema nervoso centrale	26	11,1	75	9,1	101	9,6	22	6,5	123
Malattie del sistema nervoso periferico	4	1,7	105	12,8	109	10,3	7	2,1	116
Malattie dell'apparato visivo	23	9,8	87	10,6	110	10,4	3	0,9	113
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	12	5,1	63	7,7	75	7,1	27	8,0	102
Tumori	20	8,5	12	1,5	32	3,0	9	2,7	41
Malattie delle ghiandole endocrine	0	0,0	9	1,1	9	0,9	21	6,2	30
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	15	6,4	0	0,0	15	1,4	13	3,9	28
Disturbi immunitari	4	1,7	2	0,2	6	0,6	14	4,2	20
Malattie dell'apparato circolatorio	14	6,0	1	0,1	15	1,4	0	0,0	15
Malattie dell'apparato digerente	5	2,1	0	0,0	5	0,5	7	2,1	12
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	2	0,9	0	0,0	2	0,2	9	2,7	11
Malattie infettive e parassitarie	10	4,3	0	0,0	10	0,9	0	0,0	10
Malattie dell'apparato genito-urinario	4	1,7	0	0,0	4	0,4	2	0,6	6
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	2	0,9	1	0,1	3	0,3	3	0,9	6
Segni, sintomi e stati morbosì mal definiti		0,0		0,0	0	0,0	2	0,6	2
Totale	235	100	822	100	1057	100	337	100	1.394

FIGURA 3.2. DISTRIBUZIONE CODICI ICD9-CM SPECIFICI (M1) SECONDO GRUPPI DI PATOLOGIA

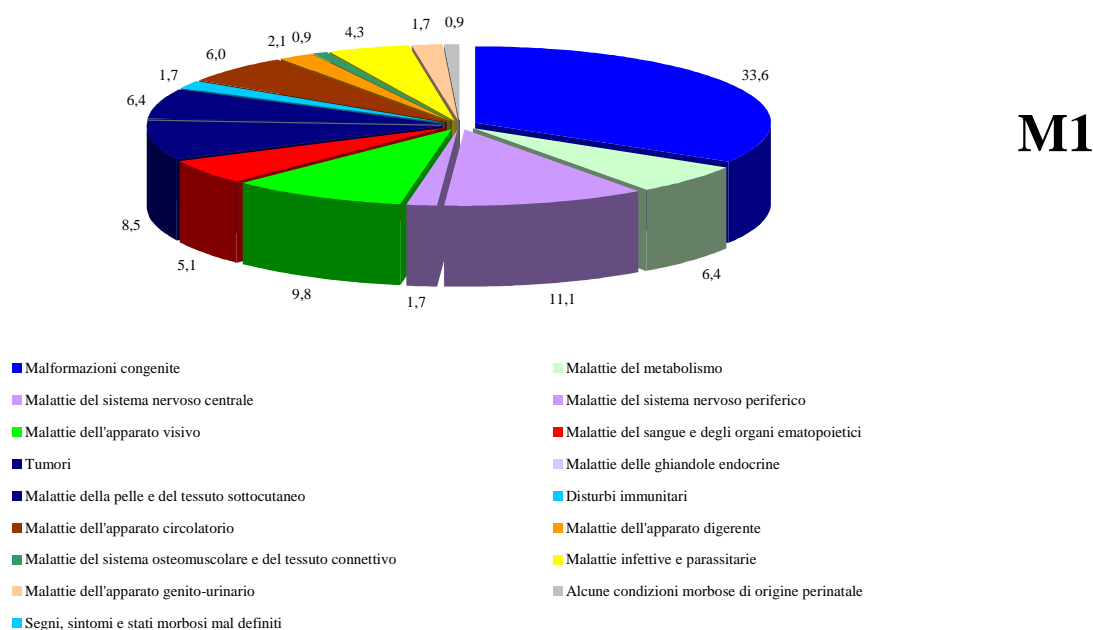
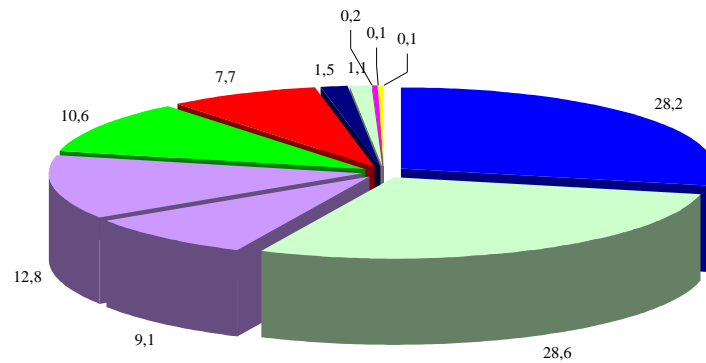
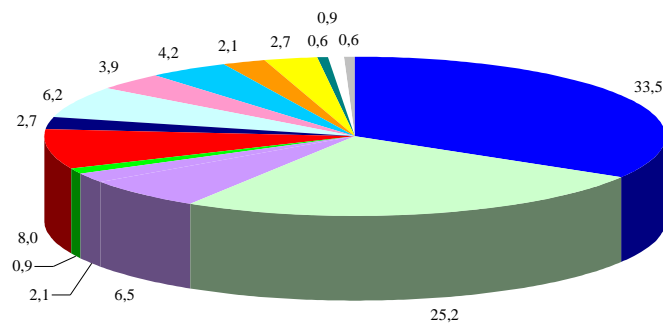


FIGURA 3.3 E 3.4 DISTRIBUZIONE CODICI ICD9-CM SPECIFICI (M2) ED ASPECIFICI (M3) SECONDO GRUPPI DI PATOLOGIA



M2

- Malformazioni congenite
- Malattie del sistema nervoso centrale
- Malattie dell'apparato visivo
- Tumori
- Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo
- Malattie dell'apparato circolatorio
- Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo
- Malattie dell'apparato genito-urinario
- Segni, sintomi e stati morbosi mal definiti
- Malattie del metabolismo
- Malattie del sistema nervoso periferico
- Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
- Malattie delle ghiandole endocrine
- Disturbi immunitari
- Malattie dell'apparato digerente
- Malattie infettive e parassitarie
- Alcune condizioni morbose di origine perinatale



M3

- Malformazioni congenite
- Malattie del sistema nervoso centrale
- Malattie dell'apparato visivo
- Tumori
- Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo
- Malattie dell'apparato circolatorio
- Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo
- Malattie dell'apparato genito-urinario
- Segni, sintomi e stati morbosi mal definiti
- Malattie del metabolismo
- Malattie del sistema nervoso periferico
- Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
- Malattie delle ghiandole endocrine
- Disturbi immunitari
- Malattie dell'apparato digerente
- Malattie infettive e parassitarie
- Alcune condizioni morbose di origine perinatale

Come si può osservare dalle tabelle e dalle figure circa i due terzi dei codici selezionati appartengono ai gruppi specifici M1 o M2. I codici relativi alle malformazioni congenite si distribuiscono uniformemente nei tre gruppi di specificità, mentre i codici relativi alle malattie dell'apparato visivo sono prevalentemente specifici, così come quelli corrispondenti a malattie del sistema nervoso, sia centrale che periferico. Le malattie del metabolismo sono invece più rappresentate nei gruppi di specificità M2 e M3, mentre costituiscono appena il 6% dei codici del gruppo M1.

Si sono considerate le SDO del registro delle dimissioni ospedaliere della Regione Veneto relative agli anni 2000-2005 e al primo semestre del 2006. Il totale delle SDO contenute nell'archivio di partenza ammonta a circa 6 milioni. Si sono quindi selezionate le schede di dimissione ospedaliera contenenti almeno una diagnosi corrispondente ad uno dei codici di malattia rara precedentemente selezionati. Si sono così individuate 242.480 diagnosi. Nella scheda di dimissione relativa ad uno stesso ricovero potevano essere contenuti più codici di diagnosi, specifici e non specifici. Le possibili combinazioni ed il relativo numero di ricoveri sono riportati in tabella 3.3. La maggior parte delle SDO selezionate (84%) riportava unicamente codici non specifici di malattia rara, appartenenti al gruppo m3. Nel complesso le diagnosi riferibili sicuramente ad una diagnosi di malattia rara (combinazioni m1, m1+m2, m2) rappresentano circa il 15,3% del totale delle diagnosi estratte. La gran parte delle diagnosi compare solo una volta nelle SDO selezionate.

TABELLA 3.3 DISTRIBUZIONE DELLE SDO ESTRATTE CON CODICI FILTRO PER PROFILO DI DIAGNOSI RARA (M1,M2,M3). ANNI 2000-I SEMESTRE 2006

GRUPPO	N	%
m1	21.038	8,7
m1m2	141	0,1
m1m2m3	11	0,0
m1m3	821	0,3
m2	15.668	6,5
m2m3	1114	0,5
m3	203.687	84,0
TOTALE	242.480	100

Si sono quindi selezionati per ciascun paziente i ricoveri effettuati, considerando in caso di ricoveri ripetuti quello più recente. La distribuzione delle diagnosi principali riportate è presentata in tabella 3.4.

TABELLA 3.4. DISTRIBUZIONE PER GRUPPO NOSOLOGICO DELLA DIAGNOSI PRINCIPALE RIPORTATA NELLA SDO RIFERITA AL RICOVERO PIÙ RECENTE. ANNI 2000-I SEMESTRE 2006

Diagnosi principale	N	%
Malattie dell'apparato circolatorio	48.230	28,65
Tumori	22.178	13,17
Malattie dell'apparato digerente	15.660	9,3
Segni, sintomi e stati morbosi mal definiti	7.661	4,55
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	7.236	4,3
Malattie dell'apparato respiratorio	7.008	4,16
Malattie del sistema nervoso SNC	6.939	4,12
Malformazioni congenite	5.799	3,44
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	5.690	3,38
Malattie delle ghiandole endocrine	5.441	3,23
Malattie del metabolismo	4.741	2,82
Malattie dell'apparato genito-urinario	4.715	2,8
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	4.548	2,7
Fattori influenzanti lo stato di salute e l'accesso ai servizi	4.393	2,61
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	4.056	2,41
Malattie infettive e parassitarie	3.429	2,04
Malattie del sistema nervoso SNP	2.662	1,58
Traumatismi ed avvelenamenti	2.451	1,46
Malattie degli organi di senso	2.353	1,4
Malattie mentali	2.152	1,28
Disturbi immunitari	481	0,29
Complicanze della nascita-gravidanza e puerperio	412	0,24
Malattie della nutrizione	112	0,07
TOTALE	168.347	100

Come si può osservare la maggior parte dei ricoveri riporta come diagnosi principale un codice di malattia riferibile ai gruppi della Classificazione Internazionale delle Malattie ICD9-CM delle malattie dell'apparato cardiocircolatorio (28,6%) o al gruppo dei tumori (13%). Verosimilmente questi ricoveri si riferiscono ad episodi di malattia intercorrente, nei quali viene comunque riportata tra le diagnosi di dimissione un codice riferibile ad una malattia rara. È interessante notare la percentuale di ricoveri nei quali compare come diagnosi principale una diagnosi appartenente al gruppo "Segni, sintomi e stati morbosi mal definiti" (4,5%).

Sono state poi selezionate, a partire dagli stessi ricoveri, le prime diagnosi, corrispondenti ai codici di malattia rara del filtro, riportate nella scheda di dimissione ospedaliera. La loro distribuzione per gruppo nosologico è riportata in tabella 3.5.

TABELLA 3.5 DISTRIBUZIONE PER GRUPPO NOSLOGICO DELLA PRIMA DIAGNOSI RARA RIPORTATA NELLA SDO RIFERITA AL RICOVERO PIÙ RECENTE. ANNI 2000-I SEMESTRE 2006

DIAGNOSI RARA (M1,M2,M3)	N	%
Malattie del metabolismo	70.879	42,1
Tumori	21.988	13,06
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	18.385	10,92
Malattie dell'apparato digerente	11.031	6,55
Malformazioni congenite	10.616	6,31
Malattie del sistema nervoso SNC	6.709	3,99
Segni, sintomi e stati morbosi mal definiti	4.943	2,94
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	4.574	2,72
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	4.248	2,52
Malattie del sistema nervoso SNP	3.427	2,04
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	3.196	1,9
Malattie delle ghiandole endocrine	2.790	1,66
Malattie dell'apparato circolatorio	1.872	1,11
Malattie degli organi di senso	1.233	0,73
Malattie dell'apparato genito-urinario	1.137	0,68
Disturbi immunitari	876	0,52
Malattie infettive e parassitarie	443	0,26
TOTALE	168.347	100

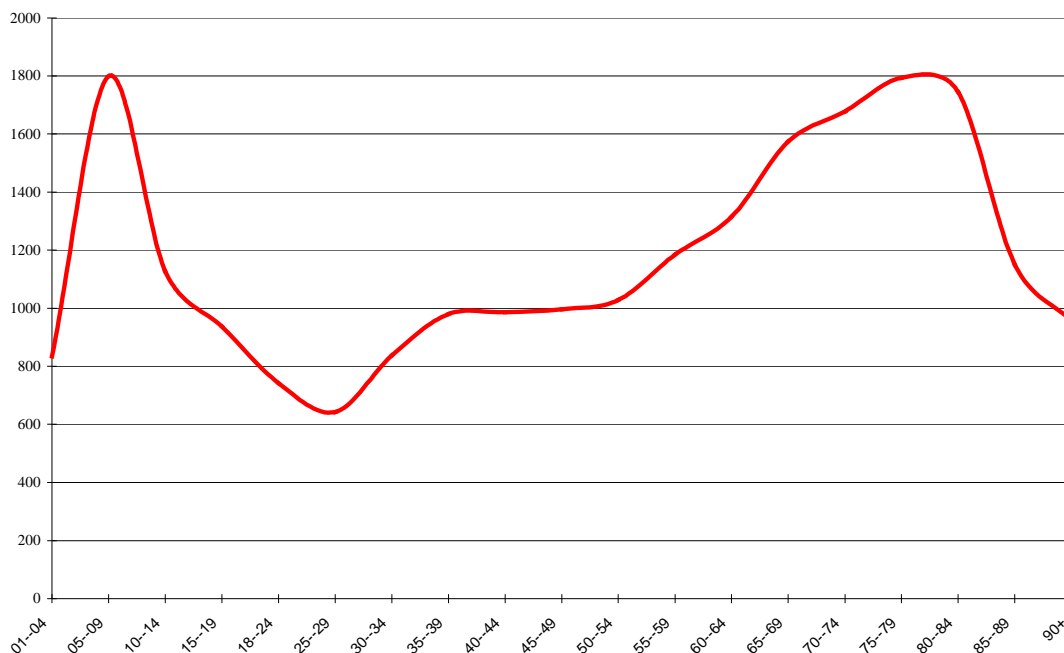
In circa il 40% dei casi questa diagnosi appartiene al gruppo delle malattie del metabolismo, che abbiamo visto raccogliere molti codici di malattia rara, tuttavia poco specifici. Anche nel gruppo dei tumori vi sono codici caratterizzati da bassa specificità, a fronte di poche patologie rappresentate nel Decreto.

Abbiamo quindi considerato unicamente i ricoveri riferibili a pazienti con diagnosi di malattia rara specifiche (m1,m2, m1+m2). Se più ricoveri erano riferibili allo stesso paziente si è selezionato quello più recente. I pazienti così individuati sono stati 22.311. Di questi pazienti il 21,2% si colloca nella fascia di età pediatrica al momento del ricovero. Come si osserva dai dati del Registro, anche dalla fonte SDO la classe di età più rappresentata appare quella compresa tra i 5 ed i 9 anni di età (8,1%) (tabella 3.6). La distribuzione per età presenta due picchi come si può osservare nella figura 3.5, uno nella classe di età 5-9 anni, legato verosimilmente alla presenza di malattia rara, uno riferibile all'età anziana, che appare legato ad altre patologie e comorbidità.

TABELLA 3.6. DISTRIBUZIONE PER CLASSE DI ETÀ DEI PAZIENTI CON RICOVERI CON CODICI DI DIAGNOSI DI MALATTIA RARA SPECIFICI (M1+M2). SDO-ANNI 2000-I SEMESTRE 2006

Classi di età	N	%
01-04	834	3,7
05-09	1.799	8,1
10-14	1.127	5,1
15-19	937	4,2
18-24	742	3,3
25-29	643	2,9
30-34	838	3,8
35-39	980	4,4
40-44	986	4,4
45-49	997	4,5
50-54	1.028	4,6
55-59	1.185	5,3
60-64	1.315	5,9
65-69	1.574	7,1
70-74	1.678	7,5
75-79	1.794	8,0
80-84	1.745	7,8
85-89	1.151	5,2
90+	957	4,3
TOTALE	22.310	100

FIGURA 3.5. ETÀ DEI PAZIENTI CON RICOVERI CON CODICI DI DIAGNOSI DI MALATTIA RARA SPECIFICI (M1+M2). SDO-ANNI 2000-I SEMESTRE 2006



Relativamente alla provenienza dei malati, la percentuale dei ricoveri con diagnosi specifica (m1,m2) relativi a pazienti provenienti da fuori Regione rappresenta il 19% circa. I pazienti residenti in Veneto risultano essere 22.294. Sulla base della distribuzione per residenza dei pazienti con diagnosi specifiche si sono calcolati, a partire dai valori della popolazione residente per ULSS, i tassi di prevalenza grezzi e i relativi intervalli di confidenza⁶.

La prevalenza varia tra 4 per 10.000 abitanti nell'ULSS Alto Vicentino e 7,3 per 10.000 abitanti nel territorio di Chioggia. La prevalenza complessiva che si riferisce ai residenti nella Regione Veneto è di 6,9 per 10.000 abitanti (I.C. 95% 6,8-6,9).

TABELLA 3.7. PREVALENZA DI MALATTIA RARA RICAVATA DA PAZIENTI CON CODICI DI DIAGNOSI SPECIFICI (M1+M2). SDO-ANNI 2000-I SEMESTRE 2006

ULSS RESIDENZA	PAZ.	POPOL. PERIODO	PREVALENZA (x10000)	IC
ULSS 1 Belluno	520	902.726	5,8	(5.3-6.3)
ULSS 2 Feltre	326	576.644	5,7	(5-6.3)
ULSS 3 Bassano	564	1.188.524	4,7	(4.4-5.1)
ULSS 4 Alto Vicentino	502	1.250.693	4,0	(3.7-4.4)
ULSS 5 Ovest Vicentino	744	1.196.066	6,2	(5.8-6.7)
ULSS 6 Vicenza	1.104	2.095.230	5,3	(5-5.6)
ULSS 7 Pieve di Soligo	761	1.461.133	5,2	(4.8-5.6)
ULSS 8 Asolo	899	1.628.422	5,5	(5.2-5.9)
ULSS 9 Treviso	1.523	2.678.197	5,7	(5.4-6)
ULSS 10 Veneto Orientale	737	1.418.033	5,2	(4.8-5.6)
ULSS 12 Veneziana	1.287	2.124.401	6,1	(5.7-6.4)
ULSS 13 Mirano	1.060	1.725.744	6,1	(5.8-6.5)
ULSS 14 Chioggia	666	913.182	7,3	(6.7-7.8)
ULSS 15 Alta Padovana	801	1.613.769	5,0	(4.6-5.3)
ULSS 16 Padova	1.472	2.791.109	5,3	(5-5.5)
ULSS 17 Este	661	1.258.625	5,3	(4.9-5.7)
ULSS 18 Rovigo	702	1.199.939	5,9	(5.4-6.3)
ULSS 19 Adria	331	524.166	6,3	(5.6-7)
ULSS 20 Verona	2.178	3.133.114	7,0	(6.7-7.2)
ULSS 21 Legnago	626	1.014.827	6,2	(5.7-6.7)
ULSS 22 Bussolengo	1.059	1.808.256	5,9	(5.5-6.2)
Totale	22.294	32.502.800	6,9	(6.8-6.9)

⁶ $I.C._{95\%} = P \pm 1.96 \sqrt{\frac{P(1-P)}{N}}$

Si sono poi analizzate le cause di ricovero. Nelle schede di dimissione di questi pazienti la diagnosi di malattia rara poteva comparire sia come diagnosi principale che come diagnosi accessoria. La tabella 3.8 descrive la distribuzione delle diagnosi principali presenti nei ricoveri dei pazienti selezionati. Come si può osservare, tra le cause di ospedalizzazione molto rappresentate sono le malattie dell'apparato circolatorio (14,1%), seguite dalle malattie neurologiche globalmente considerate (14%) e dalle malformazioni congenite (11,2%). Se si considerano, rispetto agli stessi ricoveri, i primi codici riferibili ad una diagnosi rara, la distribuzione secondo i principali gruppi nosologici cambia. I codici riferibili a malformazioni congenite e a malattie neurologiche rappresentano entrambi circa il 20% di tutte le diagnosi rare riportate, seguite dalle malattie del metabolismo (12%) e dalle malattie ematologiche (11,4%).

TABELLA 3.8 DISTRIBUZIONE DELLE DIAGNOSI PRINCIPALI PER GRUPPI NOSOLOGICI DEI RICOVERI DEI PAZIENTI CON CODICI DI DIAGNOSI DI MALATTIA RARA SPECIFICI. SDO-ANNI 2000-I SEMESTRE 2006

Diagnosi principale	N	%
Malattie dell'apparato circolatorio	3.157	14,15
Malformazioni congenite	2.502	11,21
Malattie del sistema nervoso SNC	2.132	9,56
Malattie del sistema nervoso SNP	1.022	4,58
Malattie dell'apparato digerente	2.071	9,28
Malattie dell'apparato respiratorio	1.363	6,11
Malattie degli organi di senso	1.217	5,45
Tumori	1.114	4,99
Malattie del metabolismo	910	4,08
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	909	4,07
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	816	3,66
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	800	3,59
Segni, sintomi e stati morbosi mal definiti	723	3,24
Malattie infettive e parassitarie	708	3,17
Malattie dell'apparato genito-urinario	695	3,12
Malattie delle ghiandole endocrine	533	2,39
Fattori influenzanti lo stato di salute e l'accesso ai servizi	506	2,27
Traumatismi ed avvelenamenti	391	1,75
Malattie mentali	329	1,47
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	172	0,77
Complicanze della nascita-gravidanza e puerperio	158	0,71
Disturbi immunitari	54	0,24
Malattie della nutrizione	29	0,13
TOTALE	22.311	100

TABELLA 3.9 DISTRIBUZIONE DELLE DIAGNOSI RARE PER GRUPPI NOSOLOGICI RIFERITE AI RICOVERI DI PAZIENTI CON CODICI DI DIAGNOSI DI MALATTIA RARA SPECIFICI (M1+M2). SDO - ANNI 2000-I SEMESTRE 2006

Diagnosi rara	N	%
Malformazioni congenite	4.588	20,56
Malattie del sistema nervoso SNC	2.763	12,38
Malattie del sistema nervoso SNP	1.645	7,37
Malattie del metabolismo	2.720	12,19
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	2.564	11,49
Malattie dell'apparato circolatorio	1.969	8,83
Malattie dell'apparato digerente	1.570	7,04
Malattie degli organi di senso	1.182	5,3
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	1.042	4,67
Tumori	711	3,19
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	498	2,23
Malattie infettive e parassitarie	458	2,05
Malattie delle ghiandole endocrine	367	1,64
Malattie dell'apparato genito-urinario	85	0,38
Disturbi immunitari	74	0,33
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	61	0,27
Segni, sintomi e stati morbosi mal definiti	14	0,06
TOTALE	22.311	100

Se si confronta la tabella che riporta la distribuzione per gruppi nosologici delle diagnosi rare riportate alla dimissione del ricovero più recente di pazienti con diagnosi rare specifiche (m1+m2) (tabella 3.9) con la distribuzione per gruppo nosologico dei pazienti presenti nel Registro Malattie Rare del Veneto, si possono osservare alcune differenze (tabella 3.10). Fatte salve le diversità tra le due fonti, la presenza di pazienti con diagnosi di malformazioni congenite è maggiore tra i pazienti rilevati nelle SDO rispetto a quelli certificati nel Registro. Questa differenza può essere spiegata con la possibile presenza di pazienti con sindrome di Down nella fonte SDO, non considerati nei dati del Registro, vista la proposta di eliminare questa patologia dalla lista del Decreto perché non rara e perché i malati sono già tutelati da altre forme di esenzione. Il motivo principale potrebbe essere comunque la mortalità precoce che caratterizza alcune malformazioni congenite complesse, per cui questi casi non arrivano ad essere arruolati nel Registro. Un'altra differenza significativa riguarda le malattie dell'apparato visivo. La percentuale di pazienti presenti nel Registro è circa il triplo di quella osservata nelle schede di dimissione ospedaliera. Questo è verosimilmente dovuto alla presenza di pazienti con diagnosi di retinite pigmentosa o cheratocono nel Registro, malattie

che non determinano generalmente un'ospedalizzazione frequente, quanto piuttosto controlli ambulatoriali.

Lo stesso motivo potrebbe spiegare la differenza osservata per le malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo.

TABELLA 3.10. CONFRONTO TRA LE DISTRIBUZIONI PERCENTUALI PER GRUPPI NOSOLOGICI DELLE DIAGNOSI DEI PAZIENTI DA FONTE REGISTRO E FONTE SDO.

Gruppi di patologie	Fonte Registro	Fonte SDO
	%	%
Malformazioni congenite	15,8	20,6
Malattie dell'apparato visivo	15,6	5,3
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	14,5	11,5
Malattie del sistema nervoso	12,0	19,8
Malattie del metabolismo	9,1	12,2
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	8,4	2,2
Malattie delle ghiandole endocrine	5,7	1,6
Tumori	5,2	3,2
Disturbi immunitari	3,8	0,3
Malattie del sistema circolatorio	3,4	8,8
Malattie del sistema digerente	3,2	7,0
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	2,9	4,7
Malattie dell'apparato genito-urinario	0,5	0,4
Malattie infettive e parassitarie	0,2	2,1
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	0,1	0,3
Totale	100	100

PROFILO DI OSPEDALIZZAZIONE DEI PAZIENTI DEL REGISTRO MALATTIE RARE DEL VENETO

Questa parte del lavoro ha come obiettivo la descrizione delle caratteristiche relative all'ospedalizzazione dei pazienti certificati per malattia rara presenti nel Registro. Per ciascun paziente certificato si è ricostruita la storia assistenziale. Il processo di *record-linkage* tra i due archivi, ha utilizzato in sequenza 3 chiavi individuali (nome, cognome, luogo e data di nascita; codice fiscale; codice sanitario). I dati relativi al Registro Malattie Rare del Veneto si riferiscono al periodo maggio 2002-31 dicembre 2007. I dati dell'archivio SDO del Veneto sono relativi al periodo 2002-I semestre 2006. L'incrocio tra le due fonti di dati ha portato all'individuazione nell'archivio SDO di 7.071 pazienti certificati pari al 58,6%. Le SDO relative a questi pazienti ammontano a 26.158. Si sono analizzate quindi le cause di ricovero. Circa il 30% di questi ricoveri

conteneva tra le diagnosi di dimissione almeno una diagnosi rara specifica (m1/m2). Un altro 21% riportava una diagnosi rara non specifica (m3), il restante 50,5% era attribuibile ad altri codici di patologia (tabella 3.11).

TABELLA 3.11. TABELLA RIASSUNTIVA DELLA DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI DEL REGISTRO MALATTIE RARE NELL'ARCHIVIO SDO.

CERTIFICATI		SDO	
collegati alle SDO	7071	m1m2	7460
		m3	5502
		altre dg	13196
non collegati alle SDO	4991	/	

Il fatto che nell'archivio SDO si ritrovino solo una parte dei pazienti presenti nel Registro può essere dovuta a vari motivi. Anzitutto alcuni pazienti, pur certificati in Centri accreditati del Veneto, possono essere stati ricoverati fuori Regione. Un ulteriore motivo è dato dalla tipologia di malattie certificate nel Registro: esistono alcune malattie che danno diritto all'esenzione perché presenti nella lista del Decreto che non comportano necessariamente ricoveri per essere diagnosticate o trattate, per esempio la retinite pigmentosa, la pubertà precoce idiopatica o alcune malattie dermatologiche, per fare degli esempi.

La distribuzione dei pazienti, *linkati* e non *linkati*, per regione di residenza è riportata in tabella 3.12. Come si può osservare tra i pazienti presenti in entrambi gli archivi è maggiore la quota dei residenti in Veneto (86,2%).

TABELLA 3.12. DISTRIBUZIONE PER RESIDENZA DEI PAZIENTI DEL REGISTRO MALATTIE RARE SECONDO LA PRESENZA NELL'ARCHIVIO SDO.

	<i>Reg-SDO</i>		<i>Reg- NO SDO</i>		<i>Totale</i>	
	N	%	N	%	N	%
Veneto	6092	86,2	3955	79,2	10047	83,3
Fuori Veneto	979	13,8	1036	20,8	2015	16,7
Totale	7071	100,0	4991	100,0	12062	100,0

Nella tabella 3.13 è riportata la distribuzione per gruppo nosologico di diagnosi secondo il Registro dei pazienti presenti in entrambi gli archivi e di quelli presenti unicamente nel Registro. La differenza principale si osserva per i pazienti del gruppo delle malattie dell'apparato visivo, che, come già detto, non si ritrovano nell'archivio SDO probabilmente perché le patologie per le quali sono certificati nel Registro, possono essere diagnosticate anche in assenza di ricovero e spesso sono tali da non da richiedere l'ospedalizzazione anche in fasi successive.

Per i restanti gruppi le distribuzioni per macrogruppo di patologia appaiono sovrapponibili.

TABELLA 3.13. DISTRIBUZIONE PER MACROGRUPPO DI DIAGNOSI DA REGISTRO DEI PAZIENTI LA PRESENZA NELL'ARCHIVIO SDO.

	Reg-SDO		Reg- No SDO		Totale	
	N	%	N	%	N	%
Malattie dell'apparato visivo	869	12,3	1011	20,3	1880	15,6
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	985	13,9	761	15,2	1746	14,5
Malformazioni congenite	1175	16,6	725	14,5	1900	15,8
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	659	9,3	351	7,0	1010	8,4
Tumori	316	4,5	306	6,1	622	5,2
Malattie del sistema nervoso-SNP	430	6,1	305	6,1	735	6,1
Malattie delle ghiandole endocrine	381	5,4	301	6,0	682	5,7
Malattie del metabolismo (minerali)	252	3,6	251	5,0	503	4,2
Malattie del sistema nervoso-SNC	497	7,0	216	4,3	713	5,9
Disturbi immunitari	283	4,0	171	3,4	454	3,8
Malattie del metabolismo (aminoacidi)	189	2,7	126	2,5	315	2,6
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	221	3,1	125	2,5	346	2,9
Malattie del sistema digerente	258	3,6	124	2,5	382	3,2
Malattie del sistema circolatorio	298	4,2	108	2,2	406	3,4
Malattie del metabolismo (carboidrati)	60	0,8	41	0,8	101	0,8
Malattie del metabolismo (lipidi)	68	1,0	21	0,4	89	0,7
Malattie del metabolismo	46	0,7	14	0,3	60	0,5
Malattie dell'apparato genito-urinario	40	0,6	14	0,3	54	0,4
Malattie del metabolismo (proteine)	18	0,3	11	0,2	29	0,2
Malattie infettive e parassitarie	13	0,2	8	0,2	21	0,2
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	13	0,2	1	0,0	14	0,1
Totale	7071	100,0	4991	100,0	12062	100,0

4. IL SITO WEB DEL REGISTRO MALATTIE RARE DEL VENETO

Uno dei compiti svolti dal Registro fon dalla sua istituzione vi è quello di istituire sistemi di formazione dei professionisti ed informazione degli utenti.

Nell'ambito di questa attività è stata progettata la creazione di un sito web dedicato, organizzato attorno a:

- un database relazionale interrogabile tramite linguaggio SQL, *Structured Query Language*, in grado di gestire informazioni raccolte su più tabelle e collegate con relazioni logiche (“uno a uno”, “uno a molti”, “molti a molti”);
- la creazione di pagine in linguaggio ASP, *Active Server Pages*, che permettano la ricerca nel database stesso e la creazione dinamica di pagine in grado di fornire risultati alle interrogazioni formulate dall'utenza.

La pagina web, disponibile all'indirizzo <http://malattierare.pediatria.unipd.it>, è stata attivata a partire dal maggio 2001. Il sito dinamico contiene informazioni dettagliate sulle singole patologie riconosciute come rare in Italia, inoltre presenta una *overview* sulla tematica, sulla legislazione nazionale, sui farmaci orfani, e *link* con i più rilevanti siti sull'argomento nazionali ed internazionali. Ogni patologia dispone di una scheda costituita dai seguenti contenuti informativi: nome e sinonimi della malattia, definizione, storia naturale ed epidemiologia, segni e sintomi, eziologia, criteri diagnostici e diagnosi prenatale, terapia, codici di classificazione internazionale (ICD-9, ICD-9-CM, ICD-10, OMIM), bibliografia redatta utilizzando i testi scientifici di maggior autorevolezza per ciascun gruppo nosologico, banche-dati *on-line* e ricerche basate sui principali motori di ricerca. Per consentire la consultazione della pagina web da parte di un'utenza molto vasta, formata non solo da professionisti, è stato strutturato un glossario che chiarisce, sia in italiano che in inglese, con linguaggio non specialistico, il significato dei termini tecnici presenti. La pagina è disponibile sia in lingua italiana che inglese. Il database relazionale contenente informazioni relative alle malattie rare permette una ricerca per nome, frazione di nome o lettera iniziale, sia delle malattie dell'elenco ministeriale, che di tutte le patologie comprese e/o i sinonimi. Inoltre è attiva una funzione di ricerca per il contenuto dei testi del *database*, per singola parola o per combinazioni di esse. In tale maniera è possibile, ad esempio, risalire alla malattia dai sintomi o verificare le associazioni tra quadri clinici e terapie, ecc.

Sono disponibili per essere consultate le Delibere di tutte le Regioni che hanno individuato i propri Centri accreditati. Per agevolarne la consultazione è stata contemporaneamente creata una funzione che permette la ricerca dei presidi accreditati per nome di patologia o sua parte. Le patologie che possono essere cercate sono quelle del Decreto, più le malattie comunque comprese a partire dai

nomi dell'elenco ministeriale. Gli accessi registrati fino al 31/12/2008 sono stati più di 96.000, con una media di circa 25 contatti al giorno.

4.1 IL CENTRO INFORMAZIONI DEL REGISTRO MALATTIE RARE DEL VENETO

Poco dopo la creazione della pagina web, a partire dal 2002, il Registro Malattie Rare della Regione Veneto ha attivato un centro informazioni gestito direttamente dal personale medico del Registro. Il servizio viene realizzato attraverso una linea telefonica dedicata attiva tutti i giorni dal lunedì al venerdì, con turni di risposta programmati. Il servizio ha lo scopo di fornire consulenza in linea sia a pazienti e loro familiari sia ai professionisti dei Centri accreditati e della rete territoriale dei servizi. Tale servizio è pensato per rispondere a quesiti riguardanti il funzionamento del sistema di certificazione-esenzione-monitoraggio, l'organizzazione della rete di assistenza per i pazienti con malattie rare, i diritti previsti dalla normativa, sia nella fase di accertamento diagnostico sia dopo la diagnosi di malattia. Svolge inoltre, in risposta a richieste specifiche, ricerche bibliografiche mirate relative all'epidemiologia, alla storia naturale, alle possibilità terapeutiche riguardanti particolari malattie rare. Gli utenti del servizio sono pazienti o loro familiari, associazioni di utenza, medici dei Centri accreditati costituenti la rete regionale, professionisti dei Distretti socio-sanitari, medici di medicina generale e pediatri di libera scelta. Il servizio dispone inoltre di un indirizzo di posta elettronica dedicato (malattierare@pediatria.unipd.it). In media il Registro riceve circa 10 e-mail al giorno riguardanti quesiti specifici sulle malattie rare.

Per quanto riguarda la linea telefonica, ogni chiamata ricevuta viene registrata attraverso un Database Access predisposto ad hoc contenente le seguenti informazioni: data della telefonata, nominativo della persona che chiama e del medico che risponde, oggetto della richiesta, modalità del contatto, eventuale materiale spedito, contenuto nel dettaglio della risposta fornita, richiesta dell'utente di essere ricontattato in caso di ulteriori informazioni disponibili. Il Database permette una ricerca per tipo di provenienza della richiesta (utente residente nella Regione Veneto o in altra Regione); per struttura di afferenza del richiedente (Azienda Ospedaliera, Servizi Distrettuali, Servizi Farmaceutici delle ULSS del Veneto). Vengono effettuate riunioni periodiche tra i medici coinvolti nelle attività del servizio allo scopo di analizzare e discutere le problematiche emerse dalle telefonate ricevute e per redigere protocolli di risposta in caso di richieste ricorrenti.

4.1.1 I dati

Nell'anno 2007 il servizio ha ricevuto circa 720 contatti con una media di 6 richieste al giorno. Gli utenti che hanno utilizzato il servizio sono stati responsabili, medici e altro personale delle Unità Operative accreditate, professionisti operanti nei Servizi Distrettuali, personale amministrativo e medici dei Servizi Farmaceutici Territoriali delle ULSS della Regione Veneto, pazienti con malattie rare e loro familiari, sia residenti nella Regione Veneto che in altre regioni italiane, medici di medicina generale e pediatri di libera scelta.

Le richieste giunte al servizio hanno riguardato i seguenti temi: le modalità per ottenere i benefici previsti dalla normativa (8,9%), informazioni sulla rete dei Centri accreditati (25%); eventuali terapie farmacologiche (13%), in particolare la reperibilità e la concedibilità in esenzione di farmaci specifici, le modalità di erogazione di farmaci in fascia C, i tempi di reperimento e acquisto di farmaci non in commercio in Italia; l'iter per ottenere la certificazione e l'esenzione di malattia rara (41,7%); informazioni sulle possibilità diagnostiche (8,7%), problematiche riguardanti la presa in carico dei malati (9%), l'esistenza di associazioni di pazienti (1,5%), informazioni sui diritti dei pazienti in ambito scolastico e lavorativo (0,4%).

DISCUSSIONE

Nell'ambito della programmazione sanitaria applicata alle malattie rare, possono essere individuate tre esigenze distinte e correlate allo stesso tempo: quali azioni intraprendere perché una popolazione possa trovare risposte e soddisfazione rispetto ai propri bisogni, sanitari e non; come fare in modo che i decisori e chi è coinvolto nello svolgimento di tali azioni possa avere un monitoraggio degli esiti degli interventi promossi; come disporre di informazioni utili per attività cliniche e di ricerca. Per perseguire questi obiettivi i tre ambiti di intervento da affrontare sono:

- la programmazione di servizi e/o di interventi e il tema collegato della allocazione delle risorse;
- la creazione di sistemi di monitoraggio che generino a loro volta informazione;
- il legame che intercorre tra attività ed informazione clinica ed attività ed informazione derivante dalla ricerca sia di base che applicata che traslazionale.

Nell'ambito delle malattie rare il fatto che questi piani possano e siano destinati sempre più ad interagire tra loro appare di importanza tale da non poter essere oggetto di esperienze estemporanee, ma debba piuttosto rappresentare il nucleo di interventi di programmazione complessi ed articolati.

Per quanto riguarda il primo piano, quello cioè della programmazione di interventi e dell'allocazione delle risorse, esso coinvolge a sua volta tre sistemi di servizi:

- quelli rappresentati dalle cosiddette reti verticali;
- il sistema delle "reti orizzontali" di presa in carico;
- altre istituzioni, non necessariamente sanitarie, che intervengono in varia misura nel percorso assistenziale della persona con malattia rara.

PROGRAMMAZIONE DI SERVIZI E/O INTERVENTI

RETI VERTICALI DI ASSISTENZA

Il primo sistema, quello delle reti verticali, è costituito dai centri di riferimento o di esperienza, come vengono chiamati in altri Paesi europei. Tali centri sono caratterizzati da ampi bacini di utenza, si distinguono in genere per l'estrema specializzazione e per l'elevata complessità assistenziale. Questi centri non sono dedicati solo alla diagnosi, spesso svolgono attività di ricerca clinica, che si esplica nell'innovazione terapeutica e nell'erogazione di trattamenti molto specifici, difficilmente disponibili altrove. Per tutti questi motivi sono caratterizzati da un'elevata capacità di attrazione dei malati. Rispetto a questo sistema di servizi, una delle prime osservazioni che si possono effettuare riguarda il fatto che a livello europeo non esiste ad oggi una definizione condivisa di cosa si intenda per Centro di riferimento quando si parli di malattie rare. Come già detto, la Direzione Generale Salute e Tutela dei Consumatori ha istituito un gruppo di lavoro

proprio su questo tema. L'analisi condotta ha evidenziato come la definizione stessa di malattia rara vari tra Paesi che pure hanno ufficialmente individuato dei Centri di riferimento per queste condizioni. Anche la distribuzione geografica ed il numero di Centri di riferimento esistenti nei vari Paesi è estremamente variabile. Tali differenze dipendono non solo dalla numerosità della popolazione che costituisce il potenziale bacino di utenza, ma soprattutto dalla diversa organizzazione del sistema sanitario. In alcuni Paesi europei, in particolare in Gran Bretagna ed in Francia, si attua una politica nazionale di individuazione dei Centri di riferimento; in altri, compresa l'Italia, i Centri sono distribuiti ed individuati su base regionale. Come effetto, si possono osservare situazioni di estrema parcellizzazione o di assoluta concentrazione. La diversa organizzazione del sistema sanitario nazionale si riflette anche sulle diverse caratteristiche dei Centri. I Centri possono differire per tipo di assistenza erogata, per risorse dedicate ad attività di ricerca, per numero di patologie trattate. Per esempio, in Svezia i Centri sono maggiormente dedicati ad attività assistenziali, di diagnosi, terapia e presa in carico complessiva dei pazienti, più che essere impegnati in attività di ricerca di alto livello. Anche in Danimarca le caratteristiche dei Centri sono simili, con l'intento di organizzare il programma assistenziale, demandando il più possibile ai servizi sanitari locali, vicini al luogo di vita della persona, la sua attuazione. In Gran Bretagna circa la metà dei Centri può definirsi *technology-oriented*, cioè di riferimento più che per singole condizioni per tipologie di interventi, ad esempio trapianti o chirurgia di altissima specializzazione. In Francia, al contrario, i Centri sono prevalentemente *disease-oriented*, cioè sono di riferimento per tutti gli aspetti assistenziali, dalla diagnosi alla terapia, alla riabilitazione, legati ad una singola o comunque ad un numero contenuto di malattie rare. Uno dei punti critici riguarda le modalità assolutamente differenti che conducono all'individuazione dei Centri di riferimento: auto-candidatura, domanda nell'ambito di bandi specifici, valutazione da parte di gruppo di esperti, etc. In conclusione, mentre il processo di aggregazione dei pazienti in strutture dotate di competenza ed esperienza è in parte un processo che naturalmente si verifica, anche se talvolta con un costo personale per il paziente elevato, le variabili che determinano l'esistenza e le caratteristiche di un Centro di riferimento ufficialmente designato sono, come si è visto, molteplici. L'importanza di individuare dei Centri di riferimento per le malattie rare risiede da una parte nell'intenzione di rendere noto alla persone con malattia rara e ai medici stessi che per primi possono vederli quali siano i luoghi di diagnosi e cura più adeguati per queste particolari condizioni, dall'altra nella possibilità di orientare i decisori nel processo di allocazione di risorse, in modo da supportare con finanziamenti aggiuntivi Centri che svolgono attività di altissima specializzazione. Il processo di accreditamento seguito dalla Regione Veneto, e successivamente dalle altre amministrazioni dell'Area Vasta, rappresenta un tentativo di fotografare le aggregazioni di pazienti già esistenti

nella rete regionale, utilizzando quindi flussi correnti relativi all'attività già svolta dai Centri ed il monitoraggio del Registro, allo scopo di rendere noti, e quindi disponibili, ai pazienti ed ai professionisti sanitari i percorsi più rapidi e qualificati di diagnosi e presa in carico.

RETI ORIZZONTALI DI ASSISTENZA

A causa della loro numerosità, complessivamente consistente, e delle caratteristiche di cronicità della loro patologia, è esperienza non eccezionale che i malati rari, nonostante la peculiarità della loro condizione, usufruiscono dei servizi offerti dalla rete delle cure primarie. Infatti i pazienti con malattia rara, dopo la diagnosi, pur mantenendo in molti casi un legame col Centro di riferimento, al quale si recano per controlli periodici e al quale si rivolgono per problemi particolari, hanno come primo riferimento il pediatra o il medico di medicina generale. Proprio nella “fase di stato” della malattia, queste figure possono incontrare diverse difficoltà, per esempio possono dover gestire il controllo di sintomi anche complessi, o comunque trovarsi ad operare spesso in assenza di linee-guida disponibili in letteratura. Le persone con malattia rara accedono poi frequentemente ai servizi sia ospedalieri che territoriali, per problemi clinici intercorrenti o comorbidità, anche non correlate alla malattia. Questi pazienti possono essere destinatari di strategie preventive specifiche che coinvolgono i servizi territoriali, per la prevenzione di complicanze che fanno parte della storia naturale della malattia, è il caso, per esempio, dei pazienti con sindromi predisponenti allo sviluppo di neoplasie. Esiste poi la necessità di attuare interventi di prevenzione comunemente rivolti alla popolazione generale, ma che in questi sottogruppi di pazienti assumono un rilievo particolare, si pensi, ad esempio, alle vaccinazioni. Per il fatto che le malattie rare sono altamente disabilitanti, questi pazienti sono utilizzatori abituali dei servizi di riabilitazione, o possono accedere, anche per periodi prolungati, a strutture semi-residenziali. Il Distretto sanitario rappresenta spesso una prima interfaccia per richieste connesse sia ad aspetti relativi ai diritti, quali possibilità di usufruire di esenzioni, le richieste di protesi, ausili, trasporti, etc., sia per aspetti di elevata complessità assistenziale, quali la necessità di attivare un programma di assistenza domiciliare, che può mobilitare molte risorse e coinvolgere diverse figure professionali. Le reti di cure primarie, ed i professionisti che vi operano, sono coinvolti anche nel periodo cruciale costituito dalla fase terminale di malattia. È importante sottolineare come in questi pazienti la terminalità possa assumere caratteristiche particolari, per esempio quando coinvolge bambini e/o quando comporta un lungo tempo di assistenza a domicilio, si pensi a malattie neurologiche devastanti, quali la sclerosi laterale amiotrofica. In molti casi l'organizzazione a supporto delle fasi terminali risulta particolarmente carente, soprattutto, paradossalmente, nella fascia di età pediatrica.

Se è vero che i malati rari sono fruitori importanti delle reti orizzontali di presa in carico, sia legate al sistema dei servizi territoriali o semi-residenziali sia alle strutture ospedaliere vicini ai luoghi di vita, è esperienza comune che proprio per la loro complessità assistenziale, mutevole da paziente a paziente e nel tempo, o per caratteristiche proprie dei servizi, mettano spesso in luce e facciano emergere criticità organizzative e di approccio ai problemi. Queste non sono a volte diverse da quelle sperimentate da altri tipi di pazienti, ma nei malati rari rappresentano sicuramente un elemento di danno e malessere aggiuntivo. L'esistenza di reti di cure primarie capaci di rispondere ai bisogni complessi di questi malati rappresenterebbe d'altra parte un'opportunità di crescita professionale e di miglioramento dello standard di cure offerte a tutti i potenziali fruitori, malati rari e non.

ALTRE ISTITUZIONI COINVOLTE NELL'ASSISTENZA

Come in tutte le persone, ma in quelle con patologia rara in misura amplificata, la malattia coinvolge diversi piani, dalla dimensione umana, a quella sociale, della vita di relazione, alle attività. Come conseguenza, molte altre istituzioni, non prettamente sanitarie, figure professionali e servizi devono essere coinvolti nella presa in carico.

In questi malati si realizza spesso una condizione di estremo isolamento sociale, la soglia di vulnerabilità del sistema famiglia si abbassa e può precludere alla comparsa di ulteriori problemi, di natura sanitaria e non, in altri componenti. Le risorse, sia quelle emotive, che quelle utili in termini di organizzazione, di capacità di affrontare i problemi, possono venir meno, così come quelle economiche. In questi casi è fondamentale il ruolo di reti formali ed informali di aiuto, che possono essere attivate. Insostituibile è l'azione delle Associazioni di utenza, che svolgono un ruolo di accoglienza e contenimento, di supporto e di diffusione delle informazioni, essenziale soprattutto quando si parla di malattie rare.

È significativo come un'indagine condotta proprio da Eurordis, l'alleanza che riunisce le associazioni che a livello europeo si occupano di malattie rare, abbia evidenziato come i malati sperimentino molte difficoltà nel rapportarsi con i servizi sociali, addirittura in misura maggiore rispetto ai servizi sanitari¹.

La presa in carico, avendo la finalità di supportare il massimo dello sviluppo che comunque il paziente può avere, la sua dignità, la sua inclusione sociale e la non discriminazione, non può prescindere dal considerare altre dimensioni quali l'accesso all'istruzione o la dimensione lavorativa. In Italia sono state emanate leggi a tutela dei malati e dei loro familiari, ed avviati percorsi, quali l'inserimento scolastico o lavorativo. Spesso, tuttavia, questi percorsi sono poco noti,

¹ EurordisCare3. Helping shape the future of European Centres of Reference. (http://www.eurordis.org/article.php?id_article=1606). Data ultimo accesso: dicembre 2007

per primi ai potenziali fruitori. Quando anche vengano attuati, questi interventi risultano spesso slegati dagli altri contesti analizzati, che potrebbero invece apportare un contributo fondamentale per una loro corretta applicazione. Per esempio, il piano educativo individuale, che deve essere redatto per i bambini con handicap sulla base di un profilo dinamico/funzionale delle capacità del bambino, non può prescindere dalla conoscenza di quello che quel bambino, in base alla sua malattia, può fare o non riuscire a fare, informazione questa che necessariamente coinvolge altre figure, che operano nelle reti verticali e/o orizzontali di presa in carico, con le quali il personale della scuola deve potersi rapportare.

Rispetto ai sistemi sopra descritti è necessario che siano studiate in un'ottica di programmazione tutte le possibili interazioni, proprio in virtù del fatto che i percorsi assistenziali dei malati coinvolgono in sequenza, o più spesso contemporaneamente, tutte le reti sopra descritte. Due quesiti emergono come conseguenza della necessità avvertita *in primis* dai pazienti di una maggiore integrazione: come creare i percorsi assistenziali e come coinvolgere le figure professionali che intervengono nella loro realizzazione. In altri termini quali sono gli strumenti che possono essere utilizzati per integrare questi tre piani?

Gli strumenti appartengono fondamentalmente a due ambiti:

- l'ambito culturale e delle attitudini;
- l'ambito dell'informazione.

Rispetto al primo ambito, è stato presentato il lavoro svolto con i centri accreditati per la definizione di protocolli terapeutici per i pazienti con malattia rara ad interessamento neurologico. Il metodo dei protocolli permette di rendere esplicite e quindi maggiormente disponibili quelle che sono buone prassi già attuate da alcuni centri, dotati di maggiore esperienza. Il lavoro svolto, che ha visto la partecipazione di diversi attori, è stato condotto nell'ottica di favorire la collaborazione tra centri, nel rispetto delle specificità e delle competenze di ciascuno. Il metodo di valutazione adottato, basato su prove di efficacia e, laddove non disponibili, sul consenso basato sull'esperienza, ha permesso di raggiungere dei risultati che fossero veramente da tutti condivisi.

Sempre rispetto all'ambito culturale e delle attitudini, un ruolo fondamentale è svolto dalla formazione, sia orientata a sviluppare un approccio multidisciplinare nella presa in carico, fatto che comporta per esempio conoscere il ruolo e le competenze di altre figure professionali, sia orientata alla conoscenza di quegli strumenti che permettono di definire i bisogni assistenziali della persona. Ciò che manca spesso è la definizione di quali siano le conseguenze della malattia, sia in termini di funzioni compromesse che di potenziale residuo, su quel determinato paziente osservato in un preciso momento e contesto. Spesso la formazione medica è orientata più alla malattia, ed alla sua definizione diagnostica, che alla conoscenza delle sue conseguenze sui singoli individui.

Quest'ultimo aspetto è invece tanto più importante, quanto più limitate sono le possibilità terapeutiche, come accade per molte malattie rare. Fondamentale appare lo strumento del piano assistenziale, costruito intorno al paziente e alla sua famiglia, basato sui bisogni assistenziali, che sia dinamico nel tempo e che assicuri una continuità tra il centro di riferimento, cioè reti verticali di assistenza, altri centri di cura e servizi del territorio, cioè reti orizzontali, e tutte le altre istituzioni coinvolte nella presa in carico delle persone con malattia rara. Il secondo possibile strumento di integrazione tra le dimensioni sopra descritte è l'informazione, considerata nei suoi vari aspetti. Anzitutto esiste un'informazione che viene prodotta allo scopo di monitorare un fenomeno a livello di popolazione e/o le conseguenze di interventi che vengono messi in atto. È stata presentata a questo proposito l'esperienza del Registro Malattie Rare del Veneto. Argomento preliminare di discussione è se debba esistere o meno un registro che raccolga informazioni su tutte o molte delle malattie rare attualmente conosciute. Un inventario dei Registri esistenti nel Regno Unito ha concluso che debbano essere istituiti e finanziati "registri generici", solo se di indiscussa utilità in termini di salute pubblica. Un primo problema deriva dal fatto che generalmente i Registri si occupano di condizioni, come ad esempio i tumori, che, sebbene possano essere diverse per storia naturale o trattamento, sono accomunate da altri elementi, primo tra tutti l'appartenenza ad uno stesso gruppo nosologico. Non è questo il caso delle malattie rare. Un problema ulteriore quando si parla di registri di malattie rare è l'eshaustività. Il fatto che un registro sia *population-based* è la condizione necessaria per calcolare misure fondamentali di frequenza quali prevalenza ed incidenza. Nel caso delle malattie rare la popolazione monitorata deve essere sufficientemente numerosa da consentire di individuare anche i pochi o pochissimi casi esistenti. Questo implica un bacino molto vasto nel quale attivare un sistema di monitoraggio, condizione non facile da realizzare. Tuttavia è questo uno degli obiettivi che si è inteso realizzare con l'accordo di Area Vasta, che ha coinvolto Regione Veneto, Regione Friuli Venezia-Giulia e Province Autonome di Trento e Bolzano. Un problema fondamentale è costituito dall'identificazione dei casi e dalle fonti di informazione utilizzate. Nonostante i malati rari siano frequentemente dispersi nella rete sanitaria, accedendo spesso a molti centri prima di giungere alla corretta diagnosi, bisogna sottolineare come essi tendano comunque nel tempo ad approdare in quei centri che si distinguono per capacità diagnostiche ed assistenziali, cioè i centri di riferimento. Il registro appare lo strumento fondamentale per acquisire informazioni sull'entità di grandezza del fenomeno. Altre fonti informative correnti possono essere preziose per effettuare delle stime, tuttavia bisogna tenere presenti i limiti delle classificazioni utilizzate in questi flussi nel descrivere e quindi individuare le malattie rare in maniera specifica, si pensi alla Classificazione ICD9-CM, attualmente utilizzata in Italia nelle schede di dimissione ospedaliera. Un monitoraggio di popolazione rappresenta anche lo

strumento per individuare non solo la numerosità, ma anche se esistano particolarità nella distribuzione geografica dei pazienti. Questo aspetto, associato a primo, è imprescindibile per la programmazione di interventi e servizi. Un ulteriore elemento di riflessione è rappresentato dalla necessità di individuare i bisogni dei pazienti affetti da malattie rare, che spesso risultano dalla combinazione di problemi simili a quelli di altre condizioni complesse, ai quali si sommano aspetti assolutamente peculiari. Un sistema di monitoraggio per le malattie rare assume un valore aggiunto qualora possa essere utilizzato per tracciare le storie assistenziali dei pazienti, utilizzando a questo scopo altre fonti informative quali le schede di dimissione ospedaliera, il registro nascita, i flussi delle attività di riabilitazione, le schede di morte. Il valore aggiunto del Registro, di cui si sono presentati alcuni dati, risiede nel fatto che è parte integrante della rete dei servizi, collegando, attraverso la condivisione di uno stesso strumento informativo, reti verticali e reti orizzontali di assistenza. Il sistema informativo rappresenta in questo senso un sistema erogatore di servizi, pensato e strutturato, sia nei contenuti che nell'architettura, per favorire i percorsi dei pazienti nell'ottenimento dei benefici previsti per legge. Un esempio di questa filosofia è il modulo di gestione ed erogazione dei prodotti dietetici ai pazienti con malattie metaboliche congenite, che è stato precedentemente descritto.

L'informazione è quindi il collante che permette di unire, attorno al paziente, i diversi attori, che numerosi ed in tempi diversi, concorrono a realizzare l'assistenza e la presa in carico. Anche se appare di indubbia utilità ai fini programmatori disporre di un monitoraggio sulle malattie rare che abbia carattere esaustivo, allo stesso tempo è chiaro che il sistema informativo collegato al Registro rappresenta qualcosa di completamente diverso da un registro di patologia o anche da un registro che raccoglie informazioni epidemiologiche sulle malattie rare in generale.

Un altro punto critico relativo all'informazione riguarda le modalità di utilizzo del sistema informativo, in particolare gli aspetti relativi alla sicurezza ed alla disponibilità dell'informazione generata. Questi temi sono stati approfonditi nella fase di analisi funzionale che ha preceduto lo sviluppo e la realizzazione del sistema informativo alla base del Registro Malattie Rare del Veneto. Si sono curati non solo gli aspetti legati al rispetto della normativa vigente in materia di trattamento di dati personali, ma approntate soluzioni tecniche che garantissero livelli ulteriori di sicurezza. Per esempio, da subito si è optato per l'utilizzo della rete regionale protetta *Intranet*, e della rete sovraregionale RUPA (Rete Unitaria Pubblica Amministrazione) per realizzare il collegamento tra Regioni.

I maggiori sforzi hanno tuttavia riguardato il pensiero di come l'informazione debba essere organizzata, secondo quali priorità, logica e regole. Questi tre ambiti non sono comuni ai vari flussi informativi, perché diversi sono gli scopi per i quali l'informazione viene generata. Nella logica del

Registro l'informazione raccolta è quella utile per decidere. A partire dal modulo base, pensato per unificare i processi di certificazione dei pazienti, rilascio dell'esenzione e registrazione dei casi, si sono sviluppate altre funzioni, per esempio quella per la gestione del piano terapeutico e per la formulazione dell'epicrisi. In questo senso sviluppi futuri potranno includere, partendo dai contenuti fino ad ora inseriti, lo sviluppo di un'architettura gerarchica dell'informazione raccolta, diversa per patologia, fase di malattia e per tipo di paziente. Un esempio è costituito dal modulo in fase avanzata di progettazione relativo alla gestione dell'urgenza-emergenza. Dall'esperienza del Registro sono emersi come punti qualificanti del lavoro la possibilità di valutare, per ogni funzione sviluppata, la sua fattibilità, in termini di costi e di reale utilizzo da parte degli utenti. Proprio per questo l'informazione raccolta deve essere sintetica ed allo stesso tempo di reale utilità nella prassi clinica e nella gestione dell'assistenza ai pazienti. È poi fondamentale prevedere strumenti ed incentivi da offrire a chi raccoglie l'informazione, sia in termini di formazione che di ritorno dell'informazione.

Un aspetto non secondario è rappresentato da quale dettaglio caratterizza l'informazione raccolta. Il dettaglio può essere diverso a seconda che i fini per i quali l'informazione viene generata siano amministrativi, clinici, o di ricerca. Nel campo delle malattie rare questa differenza si riflette nell'utilizzo di diversi sistemi di codifica e di classificazione delle malattie. Come descritto, una delle attività del Registro ha riguardato l'esplosione dell'elenco del Decreto, per passare dai codici di esenzione all'informazione di quale malattie fossero effettivamente comprese nella lista. Di fronte ad alcuni nomi di malattia ci si è poi confrontati con l'esigenza di distinguere tra malattia e condizioni predisponenti. Anche in questo caso si è partiti dall'analisi della letteratura e dalla condivisione con i clinici delle decisioni, si pensi al caso paradigmatico delle condizioni trombofiliche ereditarie.

Il senso poi della malattia può cambiare a seconda che si operi in un contesto di popolazione, in un contesto clinico o in uno di ricerca. Questa interazione è uno dei punti fondamentali delle moderne classificazioni, tanto che nella versione futura della Classificazione Internazionale delle Malattie, ICD-11, per l'elaborazione della quale è stato costituito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità un *Advisory Group* per migliorare la codifica e la classificazione delle malattie rare, si pensa di considerare contemporaneamente i tre piani.

DALL'INFORMAZIONE CLINICA ALL'AMBITO DELLA RICERCA

Le malattie rare sono paradigmatiche per quanto riguarda i rapporti tra ricerca di base, ricerca clinica e ricerca traslazionale, cioè la trasformazione di scoperte fondamentali in applicazioni cliniche. Di notevole importanza appare la recente attenzione riservata a quella che è stata chiamata ricerca traslazionale². Questo tipo di ricerca diventa sempre più importante, basti pensare che la Commissione Europea ha stanziato circa 6 bilioni di euro per progetti in questo ambito, individuando nella ricerca traslazionale una delle priorità del Settimo Programma Quadro della ricerca, che si estenderà fino al 2013.

Nell'ambito delle malattie rare ed in generale, la ricerca traslazionale può essere intesa come interfaccia tra ricerca di base e ricerca clinica; in questo caso ha come obiettivo la produzione di nuovi trattamenti che possono essere immessi nel mercato e quindi utilizzati ampiamente nella pratica clinica. Con questo significato il percorso è la traduzione di nuove conoscenze, meccanismi e tecniche derivanti dalla ricerca di base in nuovi approcci per la prevenzione, la diagnosi ed il trattamento delle malattie. Un altro significato, non contrapposto al primo, del termine ricerca traslazionale si riferisce al trasferimento di risultati ottenuti in un ambito di ricerca clinica nella prassi clinica quotidiana e nel livello decisionale, vale a dire quello della programmazione sanitaria. Le malattie rare costituiscono oggetto di interesse sia per il primo tipo di ricerca traslazionale, che per il secondo. Le azioni del primo ambito si attuano nel contesto delle strutture di ricerca, nei laboratori, necessitano di competenze di scienze di base quali la genetica, la biologia molecolare, ma anche conoscenze epidemiologiche, ma soprattutto richiedono la disponibilità di infrastrutture complesse.

Nel secondo tipo di ricerca traslazionale l'ambito è quello della comunità, le conoscenze necessarie sono epidemiologiche, di organizzazione, di sanità pubblica, economiche, informatiche. Gli ambiti di intervento sono quelli delle attitudini, dei comportamenti, così come dell'organizzazione dei servizi e dell'allocazione di risorse. Per alcune malattie, più attenzione e risorse sono destinate al primo tipo di ricerca, piuttosto che al secondo. Le malattie rare rappresentano un esempio di come tutti e due questi tipi di ricerca andrebbero parallelamente implementati. Da una parte infatti esiste il problema di investire risorse per lo sviluppo di nuovi farmaci, ma anche di presidi, ausili, interventi che siano collegati effettivamente ad un miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita dei malati, dall'altra le persone con malattia rara potrebbero ugualmente beneficiare di miglioramenti derivanti da una organizzazione migliore e dedicata dei servizi, riducendo la frammentazione dei percorsi e favorendo l'accesso a quanto già disponibile.

² Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters. JAMA. 2008;299(2):211-3.

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Childs B. Genetic implications of rare diseases. *Pediatrics*. 1964; 34; 451-453
 - ² Snyderman SE, Norton PM, Roitman E, Holt Le Jr. Maple Syrup Urine Disease, with particular reference to dietotherapy. *Pediatrics*.1964;34:454-72.
 - ³ Holtzman N. A. Rare diseases, common problems: recognition and management. *Pediatrics*. 1978; 62; 1056-1060
 - ⁴ Background Paper on Orphan Diseases for the WHO Report on Priority Medicines for Europe and the World. (www.who.int). Data ultimo accesso: novembre 2007.
 - ⁵ Aymè S. Rare diseases: a long ignored public health problem [Les maladies rares: un problème de santé publique longtemps ignoré]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2001; 49; 329-330.
 - ⁶ Avellaneda A., Izquierdo M., Torrent-Farnell J., Ramon J.R. Rare Diseases: chronic diseases that need a new approach. [Enfermedades raras: enfermedades crónicas que requieren un nuevo enfoque sociosanitario]. *An Sist Sanit Navar* 2007; 30; 177-190.
 - ⁷ Rare Diseases: understanding this public health priority. Eurordis, November 2005. (www.eurordis.org). Data ultimo accesso: novembre 2007.
 - ⁸ NORD. National Organization for Rare Disorders. (<http://www.rarediseases.org/>). Data ultimo accesso: novembre 2007.
 - ⁹ Office of Rare Diseases. (<http://rarediseases.info.nih.gov/>). Data ultimo accesso: novembre 2007.
 - ¹⁰ Orphanet. (www.orpha.net). Data ultimo accesso: dicembre 2007.
 - ¹¹ International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Ninth Revision, World Health Organisation, Geneva, 1992.
 - ¹² US Orphan Drug Act. Public Law 97-414, January 4, 1983.
 - ¹³ Orphan Drug Program. Therapeutic Goods Administration (Australia), 1998. (www.health.gov/au.tga). Data ultimo accesso: 5 settembre 2007.
 - ¹⁴ The Ministry of Health and Welfare (MHW). Disponibile agli indirizzi: <http://www.mhw.go.jp/index.html> (Japanese), (<http://www.mhw.go.jp/english/index.html>).(English). Data ultimo accesso: 5 settembre 2007
 - ¹⁵ Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of December 16, 1999 on Orphan Medicinal Products. *Official Journal of the European Communities*. Jan 22, 2000 (L18/1).
 - ¹⁶ Regulation (EC) No 847/2000 of April 27, 2000. Laying Down the Provisions for Implementation of the Criteria for Designation of a Medicinal Product as an Orphan Medicinal Product and Definition of the Concepts 'Similar Medicinal Product' and 'Clinical Superiority.' *Official Journal of the European Communities*. Apr 28, 2000 (L103/5).
 - ¹⁷ Piano Nazionale Francese per le malattie rare 2005-2008. Assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge. Consultabile all'indirizzo Internet: (http://www.orpha.net/testor/doc/PMR_IT.pdf). Data ultima consultazione: agosto 2007.
 - ¹⁸ Eurordis. (<http://www.eurordis.org/>). Data ultimo accesso: dicembre 2007.
 - ¹⁹ European Commission Health and Consumer protection Directorate-General. Public consultation. Rare diseases: Europe's challenges. (http://www.ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/raredis_comm_draft.pdf). Data ultimo accesso: dicembre 2007.

-
- ²⁰ Villaverde-Hueso A, Sánchez-Valle E, Álvarez E, Morant C, Carreira Pe, Martín-Arribas Mc, Gènova R, Ramírez-González A, Posada De La Paz M. Estimating the Burden of Scleroderma Disease in Spain. *The Journal of Rheumatology* 2007; 34(11): 2236-2242
- ²¹ EurordisCare1. Comparing care for six rare diseases in seventeen European countries. (http://www.eurordis.org/article.php3?id_article=453&var_recherche=eurordiscare1). Data ultimo accesso: dicembre 2007.
- ²² EurordisCare2. Survey of the delay in diagnosis for 8 rare diseases in Europe. (http://www.eurordis.org/article.php3?id_article=454). Data ultimo accesso: dicembre 2007.
- ²³ EurordisCare3. Helping shape the future of European Centres of Reference. (http://www.eurordis.org/article.php3?id_article=1606). Data ultimo accesso: dicembre 2007.
- ²⁴ Godet V, Hirtzlin I, Costet N. Diagnostic management of patients with rare disorders [Prise en charge diagnostique des patients atteints de maladies genetiques rares: exemple de cinq pathologies]. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2001; 49 : 357-366
- ²⁵ Delle L, Samuelsson L, Tallborn A, Fasth A, Hallberg L *Journal of Advanced Nursing* 2006; 53 (4): 392-402
- ²⁶ Rare Diseases Act. Public Law 107-280, 2002.
- ²⁷ Australian Government. Department of Health and gaing. Therapeutic Goods Administration. (<http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/health-pbs-general-supply-othersupply>). Data ultimo accesso: ottobre 2007.
- ²⁸ Knight AW, Senior TP. The common problem of rare disease in general practice. *Med J Aust.* 2006;185(2):82-3
- ²⁹ Trattato istitutivo della Comunità europea. Art. 152. *Gazzetta ufficiale n.C 325 del 24.12.2002*, pagg. 100–101
- ³⁰ Trattato istitutivo della Comunità europea. Art. 5. *Gazzetta ufficiale n. C 224 del 31/08/1992* pag. 9
- ³¹ Decisione n.1295/1999/CE del Parlamento europeo e del Consiglio. 29 aprile 1999. Programma d'azione comunitaria sulle malattie rare nel quadro dell'azione nel settore della sanità pubblica (1999 - 2003). *Gazzetta ufficiale n. 155, 22.06.1999*.
- ³² Decisione n.1786/2002/CE del Parlamento europeo e del Consiglio-23 settembre 2002. Programma d'azione comunitaria nel settore della sanità pubblica (2003 - 2008). *Gazzetta ufficiale n. 271, 09.10.2002*
- ³³ Decisione n. 1350/2007/CE del Parlamento europeo e del Consiglio-23 ottobre 2007. Programma d'azione comunitaria di Sanità Pubblica (2008-2013). *Gazzetta ufficiale n. 301/3, 20.11.2007*
- ³⁴ Libro Bianco 'Un impegno comune per la salute: approccio strategico dell'UE per il periodo 2008-2013' COM(2007) 630. Ottobre 2007
- ³⁵ Scott L.D., Alder S., Usui E., Lui K. Orphan Drugs: the current situation in the United States, Europe and Asia. *Meyers A. S. Drug Information Journal* 1997 ; 31: 101-104
- ³⁶ Inventory of Community and Member States' incentive measures to aid the research, marketing, development and availability of orphan medicinal products. Revision 2006. (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/orphanmp/doc/inventory_2006_08.pdf). Data ultimo accesso: novembre 2007
- ³⁷ Register of designated Orphan Medicinal Products. (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/alforphreg.htm>). Data ultimo accesso: novembre 2007.
- ³⁸ EurodisCare4. (http://www.eurordis.org/article.php3?id_article=1632). Data ultimo accesso: novembre 2007

-
- ³⁹ Report from an expert group of the Rare Diseases Task Force. Overview of current Centres of Reference on rare diseases in the EU. (<http://www.orpha.net/testor/doc/rdtf/wg/ECRFinalReport.pdf>). Data ultimo accesso: gennaio 2007.
- ⁴⁰ Report from an expert group of the Rare Diseases Task Force. Centres of Reference for rare diseases in Europe: State-of-the-art in 2006 and recommendations of the Rare Diseases Task Force. (http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/contribution_policy.pdf). Data ultimo accesso: gennaio 2007.
- ⁴¹ Executive Summary of the Workshop on centers of Expertise and Reference network for Rare Diseases. Prague, 12-13 July 2007. (http://www.uniamo.org/allegati/Executive_summary_Prague_WS.pdf). Data ultimo accesso: novembre 2007.
- ⁴² Aymè S, Schmidtke J. Networking for rare diseases: a necessity for Europe. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsschutz*, 2007; 50: 1477-1483
- ⁴³ Centro nazionale Malattie Rare. (<http://www.iss.it/cnmr/>). Data ultimo accesso: gennaio 2007
- ⁴⁴ Accordo ai sensi dell'articolo 4 del D.L. 28 agosto 1997, n.281, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul riconoscimento di Centri di coordinamento regionali e/o interregionali, di presidi assistenziali sovraregionali per patologie a bassa prevalenza e sull'attivazione dei registri regionali ed interregionali delle malattie rare. Rep. n. 103/CSR del 10 maggio 2007.
- ⁴⁵ Last, JM, ed. (2001). *A Dictionary of Epidemiology*, 4th ed. New York, Oxford University Press. ISBN 0-19-514169-5.
- ⁴⁶ Kutler DI, Singh B, Satagopan J, Batish SD, Berwick M, Giampietro PF, Hanenberg H, Auerbach AD. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood*. 2003;101(4):1249-56. Epub 2002 Sep 26.
- ⁴⁷ Giampietro PF, Adler-Brecher B, Verlander PC, Pavlakis SG, Davis JG, Auerbach AD. The Need for More Accurate and Timely Diagnosis in Fanconi Anemia: a Report From the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 1993; 91 (6): 1116-1120
- ⁴⁸ Kozinetz C, Skender ML, MacNaughton N, Almes MJ, Schultz RJ, Percy AK, Glaze DC. Epidemiology of Rett Syndrome: A Population-Based Registry. *Pediatrics* 1993; 91 (2): 445-450
- ⁴⁹ Eades-Perner AM, Gathmann B, nerr V, Guzman D, Veit D, Kindle G, Grimbacher B. and the ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004–06. *Clinical and Experimental Immunology* 2006, 147: 306–312
- ⁵⁰ Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ, Zimran A. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000;160(18):2835-43
- ⁵¹ ICGG. Gaucher Registry. (<http://www.lsdregistry.net/gaucherregistry/>). Data ultimo accesso: gennaio 2007.
- ⁵² Kennedy L, Craig AM. Global registries for measuring pharmaco-economic and quality-of-life outcomes: focus on design and data collection, analysis and interpretation. *Pharmacoeconomics* 2004;22(9):551-68
- ⁵³ Orphanet. Prevalence of Rare diseases: a bibliographic survey. (http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_june06.pdf.old). Data ultimo accesso: gennaio 2007.
- ⁵⁴ Guillem P, Cans C, Robert-Gnansia E, Ayme S, Jouk PS. Rare diseases in disabled children: an epidemiologic survey. *Arch Dis Child*. Epub 2007 Oct 17
- ⁵⁵ International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). World Health Organization. 2001 Geneve.
- ⁵⁶ Zurriaga Lloréns O, Martínez García C, Arizo Luque V, Sánchez Pérez MJ, Ramos Aceitero JM, García Blasco MJ, Ferrari Arroyo MJ, Perestelo Pérez L, Ramalle Gómara E, Martínez Frías ML, Posada de la Paz M; Red REPIER. Los

registros de enfermedades en la investigación epidemiológica de las enfermedades raras en España [Disease registries in the epidemiological researching of rare diseases in Spain]. *Rev Esp Salud Publica*. 2006;80(3):249-57.

⁵⁷ Junta de Extremadura. Consejería de Sanidad y Consumo Dirección General de Consumo y Salud Comunitaria. Enfermedades raras en Extremadura. 2004. (http://iier.isciii.es/repier/prv/pdf/r_abs1.pdf). Data ultimo acceso: gennaio 2007

⁵⁸ US Department of Health and Human Services. ICD-9-CM: International Classification of Diseases- 9th Revision – Clinical Modification. HCFA, 1980.

⁵⁹ Pam R. Rajendran. The Internet: Ushering in a New Era of Medicine. *JAMA*, 2001, 285; 6.

⁶⁰ Nabarette H, Oziel D, Urbero B, Maxime N, Aymè S. Utilisation d'un annuaire des services spécialisés et orientation dans le système de soins : l'exemple d'Orphanet dans les maladies rares [Use of a directory of specialized services and guidance in the healthcare system: the example of the Orphanet directory for rare diseases]. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2006; 54:41-53.

ALLEGATO 1. DECRETO 18 MAGGIO 2001, N. 279

REGOLAMENTO DI ISTITUZIONE DELLA RETE NAZIONALE DELLE MALATTIE RARE E DI ESENZIONE DALLA PARTECIPAZIONE AL COSTO DELLE RELATIVE PRESTAZIONI SANITARIE, AI SENSI DELL'ARTICOLO 5, COMMA 1, LETTERA B), DEL DECRETO LEGISLATIVO 29 APRILE 1998, N. 124. (GU N. 160 DEL 12-7-2001- SUPPL. ORDINARIO N.180/L)

ALLEGATO 2. STRUTTURE DI RIFERIMENTO DELL'AREA VASTA INTERREGIONALE PER LE MALATTIE RARE PER GRUPPI DI PATOLOGIE DI CUI AL D.M. 279/2001. ALLEGATO B. DGR REGIONE VENETO 2046/2007.

ALLEGATO 3. COLOMBATTI R., VISONÀ DALLA POZZA L., MAZZUCATO M., SAINATI L., PIEROBON M., FACCHIN P. HOSPITALIZATION OF CHILDREN WITH SICKLE CELL DISEASE IN A REGION WITH INCREASING IMMIGRATION RATES. IN PRESS IN "HAEMATOLOGICA"

ALLEGATO 4. MAZZUCATO M., FACCHIN P. MALATTIE RARE E MEDICINA GENERALE. OCCHIO CLINICO, 2007, N.9.

DECRETO 18 maggio 2001, n. 279

Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124. (GU n. 160 del 12-7-2001- Suppl. Ordinario n.180/L)

IL MINISTRO DELLA SANITA'

VISTO il decreto legislativo 29 Aprile 1998, n. 124 avente ad oggetto "Ridefinizione del sistema di partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie e del regime delle esenzioni, a norma dell'articolo 59, comma 50, della legge 27 dicembre 1997, n. 449", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 99 del 30 Aprile 1998, e in particolare l'articolo 5, comma 1, lettera b) e comma 5, che prevede che il Ministro della sanità, con distinti regolamenti da emanarsi ai sensi dell'articolo 17, comma 3, della legge 23 agosto 1988, n. 400, individui, rispettivamente, le condizioni di malattia croniche o invalidanti e le malattie rare che danno diritto all'esenzione dalla partecipazione per le prestazioni di assistenza sanitaria indicate dai medesimi regolamenti;

VISTO il decreto ministeriale 1 febbraio 1991 avente ad oggetto "Rideterminazione delle forme morbose che danno diritto all'esenzione dalla spesa sanitaria" e successive modifiche ed integrazioni;

VISTA la legge 31 dicembre 1996 n.675 e successive modifiche e integrazioni, nonché i decreti legislativi 11 maggio 1999, n. 135 e 30 luglio 1999, n. 282, in materia di riservatezza dei dati personali;

VISTO il decreto del Presidente della Repubblica 28 luglio 1999, n. 318, recante norme per l'individuazione delle misure minime di sicurezza per il trattamento dei dati personali, a norma dell'articolo 15, comma 2, della citata legge n.675 del 1996 e successive modifiche ed integrazioni;

VISTO il parere del Consiglio Superiore di Sanità nella seduta del 25 novembre 1998;

VISTO il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, reso nella riunione del 27 maggio 1999;

VISTO il parere del Garante per la protezione dei dati personali, reso in data 27 ottobre 1999;

RECEPITO il suddetto parere in ordine alle misure da adottare per raccolta, il trattamento, la custodia, la conservazione e la sicurezza dei dati nonché in ordine alle caratteristiche e modalità di funzionamento del Registro nazionale delle malattie rare;

VISTO il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, reso nella seduta del 1° Febbraio 2001 sul testo modificato a seguito dei rilievi del Garante per la protezione dei dati personali;

UDITO il parere del Consiglio di Stato espresso dalla sezione consultiva per gli atti normativi nell'adunanza del 26 Marzo 2001;

VISTA la nota di comunicazione al Presidente del Consiglio dei Ministri n 100/SCPS/2153-G/2482, del 2 Maggio 2001 a norma dell'art. 17, comma 3, della citata legge 23 agosto 1988 n.400;

Ritenuto di provvedere all'entrata in vigore del presente regolamento fin dalla data della sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, in considerazione del luogo e complesso iter richiesto per la sua applicazione;

ADOTTA
il seguente regolamento

Art. 1

Finalità ed ambito di applicazione

1. Il presente regolamento disciplina le modalità di esenzione dalla partecipazione al costo delle malattie rare per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza, in attuazione dell'articolo 5 del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124, e individua specifiche forme di tutela per i soggetti affetti dalle suddette malattie.

Avvertenza:

Il testo delle note qui pubblicato e' stato redatto dall'amministrazione competente per materia ai sensi dell'art. 10, comma 2, del testo unico delle disposizioni sulla promulgazione delle leggi, sull'emanazione dei decreti del Presidente della Repubblica e sulle pubblicazioni ufficiali della Repubblica italiana, approvato con decreto del Presidente della Repubblica 28 dicembre 1985, n. 1092, al solo fine di facilitare la lettura delle disposizioni alle quali e' operato il rinvio. Restano invariati il valore e l'efficacia degli atti legislativi qui trascritti.

Nota al titolo:

Si riporta il testo dell'art. 5 del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124, recante "Ridefinizione del sistema di partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie e del regime delle esenzioni, a norma dell'art. 59, comma 50, della legge 27 dicembre 1997, n. 449":

"Art. 5 (Esenzione dalla partecipazione in relazione a particolari condizioni di malattia).

1. Con distinti regolamenti del Ministro della sanità' da emanarsi ai sensi dell'art. 17, comma 3, della legge 23 agosto 1988, n. 400, sono individuate, rispettivamente:

- a) le condizioni di malattia croniche o invalidanti;
- b) le malattie rare.

Le condizioni e malattie di cui alle lettere a) e b) danno diritto all'esenzione dalla partecipazione per le prestazioni di assistenza sanitaria indicate dai medesimi regolamenti. Nell'individuare le condizioni di malattia, il Ministro della sanità tiene

conto della gravità clinica, del grado di invalidità, nonché della onerosità della quota di partecipazione derivante dal costo del relativo trattamento.

2. I regolamenti individuano inoltre le prestazioni di assistenza sanitaria correlate a ciascuna condizione di malattia ed alle relative complicanze, per le quali è riconosciuta l'esenzione dalla partecipazione al costo, tenendo conto:

- a) della loro inclusione nei livelli essenziali di assistenza;
- b) della loro appropriatezza ai fini del monitoraggio della evoluzione della malattia e dell'efficacia per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti; della definizione dei percorsi diagnostici e terapeutici.

I regolamenti individuano altresì le condizioni di malattia che danno diritto all'esenzione dal pagamento della quota fissa di cui all'art. 3, comma 9, per le prestazioni cui è necessario ricorrere con frequenza particolarmente elevata, indicate dagli stessi regolamenti.

3. L'esenzione dalla partecipazione al costo per le prestazioni di assistenza sanitaria correlate a ciascuna malattia è riconosciuta in qualsiasi regime di erogazione.

4. Sono escluse dall'esenzione le prestazioni finalizzate all'accertamento delle condizioni di malattia che danno diritto all'esenzione, ad eccezione di quelle individuate dal regolamento di cui al comma 1, lettera b) per la diagnosi delle malattie rare. Sono altresì esclusi dall'esenzione i farmaci collocati nella classe di cui all'art. 8, comma 10, lettera b), della legge 24 dicembre 1993, n. 537.

5. Con il regolamento di cui al comma 1, lettera b), sono altresì individuate specifiche forme di tutela garantite ai soggetti affetti da patologie rare, con particolare riguardo alla disponibilità dei farmaci orfani ed all'organizzazione dell'erogazione delle prestazioni di assistenza.

6. Le condizioni e le malattie di cui al comma 1 sono aggiornate con la procedura di cui all'art. 17, comma 3, della legge 23 agosto 1988, n. 400, sulla base dei risultati della ricerca applicata e delle evidenze scientifiche, nonché dello sviluppo dei percorsi diagnostici e terapeutici. Entro sessanta giorni dall'entrata in vigore delle nuove tabelle indicative delle percentuali di invalidità per le minorazioni e malattie invalidanti il Ministro della sanità provvede ad aggiornare il regolamento di cui al comma 1, lettera a) inserendovi le eventuali ulteriori patologie invalidanti e le correlate prestazioni per le quali è riconosciuto il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo. Fino all'aggiornamento del regolamento, agli assistiti di cui all'art. 6, commi 1 e 2, del decreto ministeriale 10 febbraio 1991 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 7 febbraio 1991, n. 32, e successive modificazioni ed integrazioni, è confermata l'esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni come disciplinata dallo stesso art. 6 e dall'art. 1, comma 3, della legge 23 dicembre 1994, n. 724, nonché l'esenzione agli invalidi civili minori di anni 18 con indennità di frequenza e alle vittime del terrorismo e della criminalità organizzata di cui alla legge 20 ottobre 1990, n. 302.

7. Ai soli fini dell'assistenza sanitaria, la percentuale di invalidità dei soggetti ultra-sessantacinquenni è determinata in base alla presenza di difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie della loro età.

Note al preambolo:

Per il testo dell'art. 5 del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124, si veda la nota al titolo.

Si riporta il testo dell'art. 17, comma 3, della legge 23 agosto 1988, n. 400, (Disciplina dell'attività di governo e ordinamento della Presidenza del Consiglio dei Ministri):

"3. Con decreto ministeriale possono essere adottati regolamenti nelle materie di competenza del Ministro o di autorità sottordinate al Ministro, quando la legge espressamente conferisca tale potere. Tali regolamenti, per materie di competenza di più Ministri, possono essere adottati con decreti interministeriali, ferma restando la necessità di apposita autorizzazione da parte della legge.

I regolamenti ministeriali ed interministeriali non possono dettare norme contrarie a quelle dei regolamenti emanati dal Governo. Essi debbono essere comunicati al Presidente del Consiglio dei Ministri prima della loro emanazione."

Il testo del decreto ministeriale 10 febbraio 1991 reca: "Rideterminazione delle forme morbose che danno diritto all'esenzione dalla spesa sanitaria":

La legge 31 dicembre 1996, n. 675 reca "Tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali".

Il decreto legislativo 11 maggio 1999, n. 135 reca "Disposizioni integrative della legge 31 dicembre 1996, n. 675, sul trattamento dei dati sensibili da parte dei soggetti pubblici".

Il decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 282, contiene "Disposizioni per garantire la riservatezza dei dati personali in ambito sanitario".

Il decreto del Presidente della Repubblica 28 luglio 1999, n. 318, reca: "Regolamento recante norme per l'individuazione delle misure minime di sicurezza per il trattamento dei dati personali, a norma dell'art. 15, comma 2, della legge 31 dicembre 1996, n. 675".

Si riporta il testo dell'art. 15, comma 2, della citata legge 31 dicembre 1996, n. 675:

"Art. 15 (Sicurezza dei dati).

1. (Omissis).

2. Le misure minime di sicurezza da adottare in via preventiva sono individuate con regolamento emanato con decreto del Presidente della Repubblica, ai sensi dell'art. 17, comma 1, lettera a), della legge 23 agosto 1988, n. 400, entro centottanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, su proposta del Ministro di grazia e giustizia, sentiti l'Autorità per l'informatica nella pubblica amministrazione e il Garante".

Nota all'art. 1:

- Per il testo dell'art. 5 del d.lgs. 29 aprile 1998, n. 124, si veda nella nota al titolo.

Art. 2

Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare

1. Al fine di assicurare specifiche forme di tutela ai soggetti affetti da malattie rare è istituita la Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare. La rete è costituita da presidi accreditati, appositamente individuati dalle regioni. Nell'ambito di tali presidi, preferibilmente ospedalieri, con decreto del Ministero della Sanità, su proposta della regione interessata, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano e sulla base di criteri di individuazione e di aggiornamento concertati con la medesima Conferenza, sono individuati i Centri interregionali di riferimento per le malattie rare. Le regioni provvedono all'individuazione dei presidi ed alla formulazione delle proposte, per la prima volta, rispettivamente entro quarantacinque e sessanta giorni dalla data di entrata in vigore del presente regolamento. Nei successivi novanta giorni il Ministro della Sanità provvede all'individuazione dei Centri interregionali di riferimento.
2. 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.
3. I Centri interregionali di riferimento assicurano, ciascuno per il bacino territoriale di competenza, lo svolgimento delle seguenti funzioni:
 - a) la gestione del Registro interregionale delle malattie rare, coordinata con i registri territoriali ed il Registro nazionale di cui all'articolo 3 ;
 - b) lo scambio delle informazioni e della documentazione sulle malattie rare con gli altri Centri interregionali e con gli organismi internazionali competenti;
 - c) il coordinamento dei presidi della Rete, al fine di garantire la tempestiva diagnosi e l'appropriata terapia, qualora esistente, anche mediante l'adozione di specifici protocolli concordati;
 - d) la consulenza ed il supporto ai medici del Servizio sanitario nazionale 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.
4. I presidi inclusi nella Rete operano secondo protocolli clinici concordati con i Centri interregionali di riferimento e collaborano con i servizi territoriali e i medici di famiglia ai fini dell'individuazione e della gestione del trattamento.
 5. Il Ministero della Sanità cura la diffusione dell'elenco nazionale dei presidi sanitari inclusi nella Rete e riferisce sulla relativa attività nell'ambito della Relazione sullo stato sanitario del Paese di cui all'articolo 1, comma 6 del decreto legislativo 30 dicembre 1992 n. 502, e successive modificazioni.

Nota all'art. 2:

Si riporta l'art. 1, comma 6, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 (Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421): "Art. 1 (Tutela del diritto alla salute, programmazione sanitaria e definizione dei livelli essenziali e uniformi di assistenza).

1-5 (Omissis).

6. I livelli essenziali di assistenza comprendono le tipologie di assistenza, i servizi e le prestazioni relativi alle aree di offerta individuate dal Piano sanitario nazionale. Tali livelli comprendono, per il 1998-2000:

- a) l'assistenza sanitaria collettiva in ambiente di vita e di lavoro;
- b) l'assistenza distrettuale;
- c) l'assistenza ospedaliera."

Art. 3

Registro nazionale

1. Al fine di consentire la programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela dei soggetti affetti da malattie rare e di attuare la sorveglianza delle stesse è istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità il Registro nazionale delle malattie rare.
2. Il Registro raccoglie dati anagrafici, anamnestici, clinici, strumentali, laboratoristici e relativi ai fattori rischio e agli stili di vita di soggetti dei soggetti affetti da malattie rare, a fini di studio e di ricerca scientifica in campo epidemiologico, medico e biomedico.
3. Il Registro nazionale è funzionalmente collegato con i registri interregionali e territoriali **e, ove esistenti, con i registri internazionali.**
4. La raccolta dei dati e il loro trattamento, consistente nelle operazioni di validazione, analisi statistico-epidemiologica, valutazione delle associazioni tra fattori di rischio e stili di vita correlati all'eziologia e alla prognosi, aggiornamento, rettificazione, integrazione ed eventuale cancellazione, sono effettuati secondo la normativa vigente in materia di protezione dei dati personali.
5. L'accesso ed il trattamento dei dati sono consentiti nel rispetto delle vigenti disposizioni in materia di tutela dei dati personali e con l'adozione delle misure di sicurezza di cui al decreto del Presidente della Repubblica 28 luglio 1999, n.318. L'accesso dei dati è consentito anche dagli operatori dei Centri di riferimento appositamente autorizzati, per le finalità di cui all'articolo 2, comma 3.
6. I dati sanitari sono conservati in archivi cartacei e informatizzati separatamente da ogni altro dato personale e sono trattati con tecniche di cifratura o codici identificativi che consentano di identificare gli interessati solo in caso di necessità.
7. La comunicazione e la diffusione dei dati del Registro nazionale è consentita per le finalità e nei limiti di cui all'art. 21, comma 4, lettera a), della legge 31 dicembre 1996 n. 675, e successive modificazioni.
8. Il trasferimento all'estero dei dati del Registro nazionale è consentito ai sensi dell'art. 28, comma 4, lettera g-bis, della legge 31 dicembre 1996 n. 675 e successive modificazioni e integrazioni.
9. Le disposizioni del presente articolo si applicano anche ai registri interregionali tenuti dai Centri di riferimento di cui all'articolo 2, comma 3.

Nota all'art. 3:

Per il titolo del decreto del Presidente della Repubblica 28 luglio 1999, n. 318, si veda nella nota al preambolo.

Si riporta il testo dell'art. 21 e dell'art. 28 della citata legge 31 dicembre 1996, n. 675: "Art. 21 (Divieto di comunicazione e diffusione).

1. Sono vietate la comunicazione e la diffusione di dati personali per finalità diverse da quelle indicate nella notificazione di cui all'art. 7.

2. Sono altresì vietate la comunicazione e la diffusione di dati personali dei quali sia stata ordinata la cancellazione, ovvero quando sia decorso il periodo di tempo indicato nell'art. 9, comma 1, lettera e).

3. Il Garante può vietare la diffusione di taluno dei dati relativi a singoli soggetti, od a categorie di soggetti, quando la diffusione si pone in contrasto con rilevanti interessi della collettività. Contro il divieto può essere proposta opposizione ai sensi dell'art. 29, commi 6 e 7.

4. La comunicazione e la diffusione dei dati sono comunque permesse: a) qualora siano necessarie per finalità di ricerca scientifica o di statistica e siano effettuate nel rispetto dei codici di deontologia e di buona condotta sottoscritti ai sensi dell'art. 31".

"Art. 28 (Trasferimento di dati personali all'estero).

1. Il trasferimento anche temporaneo fuori del territorio nazionale, con qualsiasi forma o mezzo, di dati personali oggetto di trattamento deve essere previamente notificato al Garante, qualora sia diretto verso un Paese non appartenente all'Unione europea o riguardi taluno dei dati di cui agli articoli 22 e 24.

2. Il trasferimento può avvenire soltanto dopo quindici giorni dalla data della notificazione; il termine è di venti giorni qualora il trasferimento riguardi taluno dei dati di cui agli articoli 22 e 24.

3. Il trasferimento è vietato qualora l'ordinamento dello Stato di destinazione o di transito dei dati non assicuri un livello di tutela delle persone adeguato ovvero, se si tratta dei dati di cui agli articoli 22 e 24, di grado pari a quello assicurato dall'ordinamento italiano. Sono valutate anche le modalità del trasferimento e dei trattamenti previsti, le relative finalità, la natura dei dati e le misure di sicurezza.

4. Il trasferimento è comunque consentito qualora: g-bis) il trattamento sia finalizzato unicamente a scopi di ricerca scientifica o di statistica e sia effettuato nel rispetto dei codici di deontologia e di buona condotta sottoscritti ai sensi dell'art. 31."

Art.4

Individuazione delle malattie rare

1. L'allegato 1, che forma parte integrante del presente regolamento, reca l'elenco delle malattie e dei gruppi di malattie rare per le quali è riconosciuto il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria e l'indicazione dei sinonimi di uso più frequente delle malattie individuate. Per consentire l'identificazione univoca delle malattie rare ai fini dell'esenzione, a ciascuna malattia o gruppo di malattie è associato uno specifico codice identificativo.

Art. 5

Diagnosi della malattia e riconoscimento del diritto all'esenzione

1. L'assistito per il quale sia stato formulato da un medico specialista del Servizio sanitario nazionale il sospetto diagnostico di una malattia rara inclusa nell'allegato 1 è indirizzato dallo stesso medico, in base alle indicazioni del competente Centro interregionale di riferimento, ai presidi della Rete in grado di garantire la diagnosi della specifica malattia o del gruppo di malattie.
2. I presidi della Rete assicurano l'erogazione in regime di esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni finalizzate alla diagnosi e, qualora necessarie ai fini della diagnosi di malattia rara di origine ereditaria, le indagini genetiche sui familiari dell'assistito. I relativi oneri sono a totale carico dell'azienda unità sanitaria locale di residenza dell'assistito.
3. I presidi della Rete comunicano ogni nuovo caso di malattia rara accertato al Centro di riferimento competente, secondo le modalità in appositi disciplinari tecnici predisposti dall'Istituto Superiore di Sanità.
4. L'assistito cui sia stata accertata da un presidio della Rete una malattia rara inclusa nell'allegato 1 può chiedere il riconoscimento del diritto all'esenzione all'azienda unità sanitaria locale di residenza, allegando la certificazione rilasciata dal presidio stesso.
5. Al momento del rilascio dell'attestato di esenzione l'azienda unità sanitaria locale fornisce all'interessato l'informativa ai sensi degli articoli 10 e 23 della Legge 31 dicembre 1996 n. 675, e successive modificazioni e acquisisce il consenso scritto al

trattamento dei dati da parte di soggetti erogatori di prestazioni, pubblici, convenzionati o accreditati dal Servizio sanitario nazionale, con riguardo alla prescrizione ed erogazione delle prestazioni sanitarie in regime di esenzione.

6. La raccolta e il trattamento dei dati, consistente nelle operazioni di registrazione, validazione, aggiornamento, rettificazione, integrazione ed eventuale cancellazione, sono effettuati secondo la normativa vigente in materia di protezione dei dati personali.
7. L'accesso ed il trattamento dei dati sono consentiti agli operatori delle aziende unità sanitarie locali appositamente autorizzati, nel rispetto delle vigenti disposizioni in materia di tutela di dati personali e con l'adozione delle misure di sicurezza di cui al decreto del Presidente della Repubblica 28 luglio 1999, n. 318, per il riconoscimento del diritto all'esenzione ed il controllo delle esenzioni rilasciate, per finalità amministrativo-contabili, per il controllo della relativa spesa a carico del Servizio sanitario nazionale nonché della qualità e appropriatezza dell'assistenza erogata.
8. I dati sanitari sono conservati in archivi cartacei e informatizzati separatamente da ogni altro dato personale e sono trattati con tecniche di cifratura o codici identificativi che consentano di identificare gli interessati solo in caso di necessità.
9. La comunicazione e la diffusione dei dati di cui al presente articolo è effettuata nel rispetto di quanto stabilito dall'art. 27 della legge 31 dicembre 1996 n. 675 e successive modificazioni.

Nota all'art. 5:

Si riporta il testo degli articoli 10 e 23 della citata legge 31 dicembre 1996, n. 675.

"Art. 10 (Informazioni rese al momento della raccolta).

1. L'interessato o la persona presso la quale sono raccolti i dati personali devono essere previamente informati oralmente o per iscritto circa:

- a) le finalità e le modalità del trattamento cui sono destinati i dati;
- b) la natura obbligatoria o facoltativa del conferimento dei dati;
- c) le conseguenze di un eventuale rifiuto di rispondere;
- d) i soggetti o le categorie di soggetti ai quali i dati possono essere comunicati e l'ambito di diffusione dei dati medesimi;
- e) i diritti di cui all'art. 13;
- f) il nome, la denominazione o la ragione sociale e il domicilio, la residenza o la sede del titolare e, se designato, del responsabile.

2. L'informativa di cui al comma 1 può non comprendere gli elementi già noti alla persona che fornisce i dati o la cui conoscenza può ostacolare l'espletamento di

funzioni pubbliche ispettive o di controllo, svolte per il perseguimento delle finalità di cui agli articoli 4, comma 1, lettera e), e 14, comma 1, lettera d).

3. Quando i dati personali non sono raccolti presso l'interessato, l'informativa di cui al comma 1 è data al medesimo interessato all'atto della registrazione dei dati o, qualora sia prevista la loro comunicazione, non oltre la prima comunicazione.

4. La disposizione di cui al comma 3 non si applica quando l'informativa all'interessato comporta un impiego di mezzi che il Garante dichiara manifestamente sproporzionati rispetto al diritto tutelato, ovvero si rivela, a giudizio del Garante, impossibile, ovvero nel caso in cui i dati sono trattati in base ad un obbligo previsto dalla legge, da un regolamento o dalla normativa comunitaria. La medesima disposizione non si applica, altresì, quando i dati sono trattati ai fini dello svolgimento delle investigazioni di cui all'art. 38 delle norme di attuazione, di coordinamento e transitorie del codice di procedura penale, approvate con decreto legislativo 28 luglio 1989, n. 271, e successive modificazioni, o, comunque, per far valere o difendere un diritto in sede giudiziaria, sempre che i dati siano trattati esclusivamente per tali finalità e per il periodo strettamente necessario al loro perseguimento."

"Art. 23 (Dati inerenti alla salute). –

1. Gli esercenti le professioni sanitarie e gli organismi sanitari pubblici possono, anche senza l'autorizzazione del Garante, trattare i dati personali idonei a rivelare lo stato di salute, limitatamente ai dati e alle operazioni indispensabili per il perseguimento di finalità di tutela dell'incolumità fisica e della salute dell'interessato. Se le medesime finalità riguardano un terzo o la collettività, in mancanza del consenso dell'interessato, il trattamento può avvenire previa autorizzazione del Garante.

1-bis. Con decreto del Ministro della sanità adottato ai sensi dell'art. 17, comma 3, della legge 23 agosto 1988, n. 400, sentiti la conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano e il Garante, sono individuate modalità semplificate per le informative di cui all'art. 10 e per la prestazione del consenso nei confronti di organismi sanitari pubblici, di organismi sanitari e di esercenti le professioni sanitarie convenzionati o accreditati dal servizio sanitario nazionale, nonché per il trattamento dei dati da parte dei medesimi soggetti, sulla base dei seguenti criteri:

- a) previsione di informative effettuate da un unico soggetto, in particolare da parte del medico di medicina generale scelto dall'interessato, per conto di più titolari di trattamento;
- b) validità, nei confronti di più titolari di trattamento, del consenso prestato ai sensi dell'art. 11, comma 3, per conto di più titolari di trattamento, anche con riguardo alla richiesta di prestazioni specialistiche, alla prescrizione di farmaci, alla raccolta di dati da parte del medico di medicina generale detenuti da altri titolari, e alla pluralità di prestazioni mediche effettuate da un medesimo titolare di trattamento;
- c) identificazione dei casi di urgenza nei quali, anche per effetto delle situazioni indicate nel comma 1-ter, l'informativa e il consenso possono intervenire successivamente alla richiesta della prestazione;

- d) previsione di modalità di applicazione del comma 2 del presente art. ai professionisti sanitari, diversi dai medici, che intrattengono rapporti diretti con i pazienti;
- e) previsione di misure volte ad assicurare che nell'organizzazione dei servizi e delle prestazioni sia garantito il rispetto dei diritti di cui all'art. 1.

1-ter. Il decreto di cui al comma 1 disciplina anche quanto previsto dall'art. 22, comma 3-bis, della legge.

1-quater. In caso di incapacità di agire, ovvero di impossibilità fisica o di incapacità di intendere o di volere, il consenso al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute è validamente manifestato nei confronti di esercenti le professioni sanitarie e di organismi sanitari, rispettivamente, da chi esercita legalmente la potestà ovvero da un familiare, da un prossimo congiunto, da un convivente, o, in loro assenza, dal responsabile della struttura presso cui dimora.

2. I dati personali idonei a rivelare lo stato di salute possono essere resi noti all'interessato o ai soggetti di cui al comma 1-ter solo per il tramite di un medico designato dall'interessato o dal titolare.

3. L'autorizzazione di cui al comma 1 è rilasciata, salvi i casi di particolare urgenza, sentito il consiglio superiore di sanità. E' vietata la comunicazione dei dati ottenuti oltre i limiti fissati con l'autorizzazione.

4. La diffusione dei dati idonei a rivelare lo stato di salute è vietata, salvo nel caso in cui sia necessaria per finalità di prevenzione, accertamento o repressione dei reati, con l'osservanza delle norme che regolano la materia."

Per il titolo del decreto del Presidente della Repubblica 28 luglio 1999, n. 318 si veda nella nota al preambolo.

Si riporta il testo dell'art. 27 della citata legge 31 dicembre 1996, n. 675.

"Art. 27 (Trattamento da parte di soggetti pubblici).

1. Salvo quanto previsto al comma 2, il trattamento di dati personali da parte di soggetti pubblici, esclusi gli enti pubblici economici, è consentito soltanto per lo svolgimento delle funzioni istituzionali, nei limiti stabiliti dalla legge e dai regolamenti.

2. La comunicazione e la diffusione a soggetti pubblici, esclusi gli enti pubblici economici, dei dati trattati sono ammesse quando siano previste da norme di legge o di regolamento, o risultino comunque necessarie per lo svolgimento delle funzioni istituzionali. In tale ultimo caso deve esserne data previa comunicazione nei modi di cui all'art. 7, commi 2 e 3 al Garante che vieta, con provvedimento motivato, la comunicazione o la diffusione se risultano violate le disposizioni della presente legge.

3. La comunicazione e la diffusione dei dati personali da parte di soggetti pubblici a privati o a enti pubblici economici sono ammesse solo se previste da norme di legge o di regolamento.

4. I criteri di organizzazione delle amministrazioni pubbliche di cui all'art. 5 del decreto legislativo 3 febbraio 1993, n. 29, sono attuati nel pieno rispetto delle disposizioni della presente legge.

Art. 6

Modalità di erogazione delle prestazioni

1. L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria, prescritte con le modalità previste dalla normativa vigente, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.
2. Gli assistiti esenti dalla partecipazione al costo ai sensi del presente regolamento e ai sensi del decreto ministeriale 28 maggio 1999, n. 329, sono altresì esentati dalla partecipazione al costo delle prestazioni necessarie per l'inclusione nelle liste di attesa per trapianto.
3. Ferme restando le competenze della Commissione unica del farmaco di cui all'articolo 7 del decreto legislativo 30 giugno 1993 n.266 e successive modificazioni, le regioni, sulla base del fabbisogno della propria popolazione, predispongono modalità di acquisizione e di distribuzione agli interessati dei farmaci specifici, anche mediante la fornitura diretta da parte dei servizi farmaceutici pubblici.

Note all'art. 6:

Il decreto ministeriale 28 maggio 1999, n. 329 reca il "Regolamento di individuazione delle malattie croniche e invalidanti ai sensi dell' art. 5, comma 1, lettera a) del decreto legislativo 29 aprile 1998 n. 124" e riporta, per ciascuna delle patologie individuate, le prestazioni sanitarie correlate, erogabili in esenzione dalla partecipazione al costo.

Si riporta il testo dell'art. 7 del decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266 (Riordinamento del Ministero della sanità, a norma dell'art. 1, comma 1, lettera h), della legge 23 ottobre 1992, n. 421).

"Art. 7 (Commissione unica del farmaco).

1. Presso il Ministero della sanità è costituita la commissione unica del farmaco, che provvede a:
 - a) valutare la rispondenza delle specialità' medicinali ai requisiti richiesti dalle disposizioni di legge e dalle direttive emanate dalla Comunità' europea ed esprimere pareri sulle procedure comunitarie per l'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci;

- b) esprimere parere vincolante sul valore terapeutico dei medicinali e sulla compatibilità' finanziaria delle prestazioni farmaceutiche e, a richiesta del Ministro della sanità', parere su tutte le questioni relative alla farmaceutica;
- c) dare indicazioni di carattere generale sulla classificazione dei medicinali, secondo il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 539.

2. La commissione unica del farmaco è nominata con decreto del Ministro della sanità e presieduta dal Ministro stesso o dal vice presidente da lui designato ed è composta da dodici esperti, di documentata competenza scientifica nel campo delle scienze mediche, biologiche e farmacologiche, di cui sette nominati dalla conferenza dei presidenti delle regioni e delle province autonome e cinque nominati dal Ministro della sanità. La commissione dura in carica due anni ed i componenti possono essere confermati una sola volta.

3. Sono inoltre componenti di diritto il dirigente del dipartimento competente per materia ed il direttore dell'Istituto superiore di sanità o un direttore di laboratorio da quest'ultimo designato.

4. La commissione può invitare a partecipare alle sue riunioni esperti nazionali e stranieri."

Art. 7

Modalità di prescrizione delle prestazioni

1. La prescrizione delle prestazioni sanitarie erogabili in regime di esenzione dalla partecipazione al costo ai sensi del presente regolamento, reca l'indicazione, unicamente in forma codificata ai sensi dell'articolo 4, della malattia rara per la quale è riconosciuto il diritto all'esenzione.
2. Fermi restando i limiti di prescrivibilità previsti dalla vigente normativa, ciascuna ricetta non può contestualmente recare la prescrizione di prestazioni erogabili in regime di esenzione dalla partecipazione al costo e di altre prestazioni.
3. La prescrizione delle prestazioni erogabili in esenzione dalla partecipazione al costo è effettuata secondo criteri di efficacia e di appropriatezza rispetto alle condizioni cliniche individuali, con riferimento ai protocolli, ove esistenti, definiti dai Centri di riferimento e in collaborazione con i presidi della Rete.

Art. 8
Aggiornamento

1. I contenuti del presente regolamento sono aggiornati, con cadenza almeno triennale, con riferimento all'evoluzione delle conoscenze scientifiche e tecnologiche, ai dati epidemiologici relativi alle malattie rare e allo sviluppo dei percorsi diagnostici e terapeutici di cui all'articolo 1, comma 28, della legge 23 dicembre 1996 n. 662, e successive modificazioni e integrazioni.

Nota all'art. 8:

Si riporta il testo dell'art. 1, comma 28, della legge 23 dicembre 1996, n. 662 (Misure di razionalizzazione della finanza pubblica).

"Art. 1 (Misure in materia di sanità', pubblico impiego, istruzione, finanza regionale e locale, previdenza e assistenza). Omissis.

28. Allo scopo di assicurare l'uso appropriato delle risorse sanitarie e garantire l'equilibrio delle gestioni, i medici abilitati alle funzioni prescrittive conformano le proprie autonome decisioni tecniche a percorsi diagnostici e terapeutici, cooperando in tal modo al rispetto degli obiettivi di spesa. I percorsi diagnostici e terapeutici sono individuati ed adeguati sistematicamente dal Ministro della sanità, avvalendosi dell'Istituto superiore di sanità, sentite la federazione nazionale dell'ordine dei medici chirurghi e degli odontoiatri e le società scientifiche interessate, acquisito il parere del Consiglio superiore di sanità. Il Ministro della sanità' stabilisce, d'intesa con la conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, gli indirizzi per l'uniforme applicazione dei percorsi stessi in ambito locale e le misure da adottare in caso di mancato rispetto dei protocolli medesimi, ivi comprese le sanzioni a carico del sanitario che si discosti dal percorso diagnostico senza giustificati motivi."

Art. 9
Norme finali e transitorie

1. A decorrere dall'entrata in vigore del presente regolamento i soggetti riconosciuti esenti ai sensi del decreto ministeriale 28 maggio 1999, n.329, affetti da: Sindrome di Budd-Chiari, Anemie ereditarie, Connettivite mista, Immunodeficienze primarie, sindrome di Lennox-Gastaut, Alterazioni congenite del metabolismo delle lipoproteine (Escluso: Ipercolesterolemia familiare eterozigote tipo IIa e IIb, Ipercolesterolemia primitiva poligenica, Ipercolesterolemia familiare combinata,

Iperlipoproteinemia di tipo III), Difetti ereditari della coagulazione, Corea di Huntington, Poliarterite nodosa, incluse nell'allegato 1 al presente regolamento, hanno diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le prestazioni previste dall'articolo 6 del presente regolamento.

2. L'allegato 1 al decreto ministeriale 28 maggio 1999, n. 329 è modificato come riportato nell'allegato 2, che forma parte integrante del presente regolamento.
3. A decorrere dall'entrata in vigore del presente regolamento i soggetti già esenti ai sensi del decreto ministeriale del 1 febbraio 1991, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 7 febbraio 1991 e successive modifiche ed integrazioni, per Angioedema ereditario, Dermatomiosite, Pemfigo e pemfigoidi, Anemie congenite, Fenilchetonuria ed errori congeniti del metabolismo, Miopatie congenite, Malattia di Hansen, Sindrome di Turner, Spasticità da cerebropatia e Retinite pigmentosa, hanno diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le prestazioni previste dall'articolo 6 del presente regolamento.
4. Le aziende unità sanitarie locali, in deroga a quanto previsto dall'articolo 5, adeguano le attestazioni di esenzione relative alle malattie di cui ai commi 1 e 3 a quanto previsto dal presente regolamento per le malattie corrispondenti.
5. A decorrere dall'entrata in vigore del presente regolamento cessano di avere efficacia le disposizioni di cui agli articoli 1, 2, 3 e 4 del decreto ministeriale 1° febbraio 1991, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 7 febbraio 1991, e successive modifiche e integrazioni.
6. Le aziende unità sanitarie locali provvedono a comunicare ai medici di medicina generale ed ai pediatri di libera scelta i contenuti del presente regolamento e le specifiche modalità di applicazione.
7. Le disposizioni del presente regolamento saranno adeguate sulla base della disciplina da emanarsi ai sensi dell'articolo 6 del decreto legislativo 29 aprile 1998 n.124 , ove venga meno la sospensione dell'efficacia fissata dall'articolo 84 della legge 23 dicembre 2000, n. 388, nonché della disciplina da emanarsi ai sensi dell'articolo 23 della legge 31 dicembre 1996, n. 675, come modificata dal decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 282.
8. Il presente regolamento entra in vigore a decorrere dalla data di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Il presente regolamento, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica Italiana. E' fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Roma, 18 maggio 2001

Il Ministro: Veronesi

Visto, il Guardasigilli: Fassino

Registrato alla Corte dei conti il 14 giugno 2001

Ufficio di controllo preventivo sui Ministeri dei servizi alla persona e dei beni culturali, registro n. 3, foglio n. 104

Note all'art. 9:

Il decreto ministeriale 28 maggio 1999, n. 329 reca il "Regolamento di individuazione delle malattie croniche e invalidanti ai sensi dell'art. 5, comma 1, lettera a) del decreto legislativo 29 aprile 1998 n. 124" e riporta, per ciascuna delle patologie individuate, le prestazioni sanitarie correlate, erogabili in esenzione dalla partecipazione al costo.

Per il titolo del decreto ministeriale 1° febbraio 1991, si veda nella nota al preambolo.

Si riporta il testo dell'art. 6 del decreto legislativo 29 aprile 1998 n. 124 (Ridefinizione del sistema di partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie e del regime delle esenzioni, a norma dell'art. 59, comma 50, della L. 27 dicembre 1997, n. 449.), la cui efficacia è stata sospesa dal comma 1 dell'art. 84 della legge 23 dicembre 2000, n. 388.

"Art. 6 (Procedure e tempi).

1. Con uno o più regolamenti emanati entro il 31 ottobre 1998 a norma dell'art. 17, comma 2, della legge 23 Agosto 1988, n. 400, sono definite le modalità di accertamento e di verifica della situazione economica del nucleo familiare e delle condizioni di malattia che danno diritto all'esenzione dalla partecipazione o alla partecipazione in misura ridotta, nonché le misure per semplificare le procedure di prescrizione e di pagamento della quota di partecipazione, anche mediante l'utilizzazione della carta sanitaria elettronica.
2. I regolamenti determinano i criteri per lo svolgimento dei controlli sulle esenzioni riconosciute e per il trattamento dei dati personali comunque effettuato in applicazione del presente decreto, con particolare riferimento alle modalità di utilizzazione dei dati, ai soggetti che possono accedervi, e al tempo di conservazione dei dati stessi, nel rispetto delle disposizioni delle leggi 31 dicembre 1996, numeri 675 e 676, nonché di quelle introdotte in emanazione di quest'ultima. Entro il 31 ottobre 1998 il Ministro della sanità d'intesa con la conferenza unificata individua le regioni nelle quali avviare, a partire dal 1° novembre 1998 la sperimentazione del nuovo sistema di partecipazione al costo delle prestazioni e delle esenzioni, con riferimento sia

alle procedure amministrative sia all'impatto economico. Sulla base dei risultati della sperimentazione potranno essere emanate disposizioni integrative e correttive dei regolamenti di cui al presente comma. 2. Nel rispetto di quanto stabilito nei suddetti regolamenti, entro il 30 giugno 1999, le regioni disciplinano: a) le procedure per il riconoscimento, da parte delle aziende unità sanitarie locali, del diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie ai sensi degli articoli 4 e 5 del presente decreto o alla partecipazione in misura ridotta, ai sensi dell'art. 4; b) le procedure per il rilascio, da parte delle aziende unità sanitarie locali, del documento attestante il diritto all'esenzione o alla partecipazione in misura ridotta, prevedendo a tal fine anche l'avvio di sperimentazioni locali di utilizzo della carta sanitaria elettronica di cui la lettera l) dell'art. 59, comma 50; c) le modalità con le quali effettuare i controlli sulle esenzioni riconosciute, anche ricorrendo ad appositi uffici consorziati di più aziende unità sanitarie locali o di altri enti eroganti prestazioni sociali agevolate, in ordine alla veridicità della situazione familiare dichiarata nonché confrontando i dati reddituali e patrimoniali dichiarati con quelli in possesso del sistema informativo del Ministero delle finanze sulla scorta di convenzioni stipulate con il ministero stesso; d) le procedure per il pagamento delle quote di partecipazione da parte degli assistiti a fronte delle prestazioni fruitive, anche mediante l'avvio di sperimentazioni di modalità innovative, ivi incluso l'utilizzo a tal fine della citata carta sanitaria elettronica; e) le modalità di controllo sul comportamento dei singoli soggetti erogatori relativamente alla riscossione delle quote di partecipazione al costo delle prestazioni dagli assistiti e alla relativa rendicontazione nei confronti della propria azienda unità sanitarie locali; f) le modalità di controllo del ricorso alle prestazioni nei diversi regimi di erogazione, ivi compresi i ricoveri brevi in regime ordinario.

3. Il trattamento dei dati di cui al presente decreto è svolto nel rispetto delle disposizioni della legge 31 dicembre 1996, n. 675 e di quelle contenute nel decreto legislativo di cui all'art. 59, comma 51, della legge 27 dicembre 1997, n. 449 e successive modificazioni, anche al fine di assicurare la perdurante efficacia del sistema dei controlli.
4. La carta sanitaria elettronica è sperimentata e introdotta nel rispetto delle garanzie previste dai decreti legislativi emanati in attuazioni della legge 31 dicembre 1996, n. 676".



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATO B alla Dgr n. 2046 del 03 luglio 2007

pag. 1/10



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATO B Dgr n.

del

pag. 1/10

*Strutture di riferimento dell'area vasta interregionale
per le malattie rare per gruppi di patologie
di cui al D.M. 279/2001*



GRUPPO	REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA	REGIONE VENETO	PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO	PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO
Malattie infettive e parassitarie	AOU Udine	ULSS 1 P.O. Belluno		
	AOU Trieste			
Tumori	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	Az. Ospedaliera di Padova	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	Ospedale Centrale di Bolzano
	AOU Udine	Az. Ospedaliera di Verona		
	CRO Aviano			
Malattie dell'apparato endocrino	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	Az. Ospedaliera di Padova	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	Ospedale Centrale di Bolzano
	AOU Udine	Az. Ospedaliera di Verona		
Malattie del metabolismo-aminoacidi	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	Az. Ospedaliera di Padova	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	
		Az. Ospedaliera di Verona		
Malattie del metabolismo-carboidrati	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	Az. Ospedaliera di Padova	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	Ospedale Centrale di Bolzano
		ULSS 16-P.O. Sant'Antonio-Padova		
		Az. Ospedaliera di Verona		
Malattie del metabolismo-lipidi	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	Az. Ospedaliera di Padova		
	AOU Udine	Az. Ospedaliera di Verona		
	AOU Trieste	ULSS 12 Veneziana-P.O. Venezia		
Malattie del metabolismo-proteine	AOU Udine	Az. Ospedaliera di Padova		
		Az. Ospedaliera di Verona		
Malattie del metabolismo-minerali	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	Az. Ospedaliera di Padova		
	AOU Udine	Az. Ospedaliera di Verona		
Malattie del metabolismo-altro	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	Az. Ospedaliera di Padova	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	
	AOU Udine	Az. Ospedaliera di Verona		
	AOU Trieste			



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATO B alla Dgr n. 2046 del 03 luglio 2007

pag. 3/10



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATO B Dgr n.

del

pag. 3/10

Disturbi immunitari	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	Az. Ospedaliera di Padova	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	Ospedale Centrale di Bolzano
	AOU Udine	Az. Ospedaliera di Verona		
	AOU Trieste			



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATOB alla Dgr n. 2046 del 03 luglio 2007

pag. 4/10



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATO B Dgr n.

del

pag. 4/10

GRUPPO	REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA	REGIONE VENETO	PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO	PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO
Malattie del Sangue e degli Organi ematopoietici-Anemie ereditarie	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	ULSS 6 P.O. Vicenza	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	Ospedale Centrale di Bolzano
		ULSS 9 P.O. Treviso		
	AOU Udine	ULSS 18 P.O. Rovigo		
	AOU Trieste	Az. Ospedaliera di Padova Az. Ospedaliera di Verona		
Malattie del Sangue e degli Organi ematopoietici-Difetti ereditari della coagulazione	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	ULSS 6 P.O. Vicenza	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	Ospedale Centrale di Bolzano
	AOU Trieste	ULSS 8 P.O. Castelfranco Veneto		
	AOU Udine	ULSS 9 P.O. Treviso Az. Ospedaliera di Padova Az. Ospedaliera di Verona		
Malattie del Sangue e degli Organi ematopoietici-altre malattie ematologiche	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	ULSS 8 P.O. Castelfranco Veneto	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	
	AOU Udine	Az. Ospedaliera di Padova		
	AOU Trieste	Az. Ospedaliera di Verona		
Malattie del sistema nervoso-SNC	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	ULSS 6 P.O. Vicenza	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	Ospedale Centrale di Bolzano
		ULSS 9 P.O. Treviso		
	AOU Trieste	ULSS 16 P.O. S. Antonio di Padova		
		ULSS 18 P.O. Rovigo		
	AOU Udine	Az. Ospedaliera di Padova Az. Ospedaliera di Verona		
Malattie del sistema nervoso-SNP	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	ULSS 6 P.O. Vicenza		Ospedale Centrale di Bolzano
		ULSS 9 P.O. Treviso		
		ULSS 16 P.O. S. Antonio di Padova		



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATO B alla Dgr n. 2046 del 03 luglio 2007

pag. 5/10



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATO B Dgr n.

del

pag. 5/10

	AOU Udine	ULSS 18 P.O. Rovigo		
		Az. Ospedaliera di Padova		
		Az. Ospedaliera di Verona		



GRUPPO	REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA	REGIONE VENETO	PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO	PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO
Malattie dell'apparato visivo	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	ULSS 7 P.O. Conegliano		Ospedale Centrale di Bolzano
		ULSS 9 P.O. Treviso		
		ULSS 12 P.O. Venezia		
		ULSS 12 P.O. Mestre		
		ULSS 15 P.O. Camposampiero		
	Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli-Pordenone	ULSS 18 P.O. Rovigo		
	Az. Ospedaliera di Padova			
	ULSS 16 P.O. S. Antonio di Padova			
	Az. Ospedaliera di Verona			
Malattie del sistema circolatorio	AOU Udine	Az. Ospedaliera di Padova	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	Ospedale Centrale di Bolzano
	AOU Trieste	Az. Ospedaliera di Verona		
	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste			
Malattie dell'apparato digerente	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	Az. Ospedaliera di Padova	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	Ospedale Centrale di Bolzano
	AOU Udine	Az. Ospedaliera di Verona		
		ULSS 9 Treviso		
Malattie dell'apparato genito-urinario	AOU Udine	ULSS 1 P.O. Belluno	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	Ospedale Centrale di Bolzano
	Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli-Pordenone	Az. Ospedaliera di Padova		
	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	Az. Ospedaliera di Verona		



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATO B alla Dgr n. 2046 del 03 luglio 2007

pag. 7/10



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATO B Dgr n.

del

pag. 7/10

Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	ULSS 9 P.O. Treviso	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	Ospedale Centrale di Bolzano
	AOU Trieste	Az. Ospedaliera di Padova		
		Az. Ospedaliera di Verona		



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATOB alla Dgr n. 2046 del 03 luglio 2007

pag. 8/10



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATO B Dgr n.

del

pag. 8/10

GRUPPO	REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA	REGIONE VENETO	PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO	PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO	
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	ULSS 12 P.O. Venezia	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	Ospedale Centrale di Bolzano	
	AOU Udine	Az. Ospedaliera di Padova			
	AOU Trieste	Az. Ospedaliera di Verona			
	Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli-Pordenone				
Malformazioni del sistema nervoso	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	ULSS 6 P.O. Vicenza	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	Ospedale Centrale di Bolzano	
		ULSS 9 P.O. Treviso			
		Az. Ospedaliera di Padova			
		Az. Ospedaliera di Verona			
Malattie mitocondriali e dei perossisomi	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	ULSS 9 P.O. Treviso	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	Ospedale Centrale di Bolzano	
		ULSS 6 P.O. Vicenza			
		ULSS 16 P.O. S. Antonio di Padova			
		Az. Ospedaliera di Verona			
		Az. Ospedaliera di Padova			
Malformazioni oculari	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	ULSS 12 P.O. Venezia		Ospedale Centrale di Bolzano	
		ULSS 12 P.O. Mestre			
		Az. Ospedaliera di Padova			
	AOU Udine	Az. Ospedaliera di Verona			
Malformazioni gastrointestinali	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	ULSS 9 P.O. Treviso	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	Ospedale Centrale di Bolzano	
		CRO Aviano			Az. Ospedaliera di Padova
					Az. Ospedaliera di Verona
Malformazioni genito-urinarie	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	ULSS 1 P.O. Belluno	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	Ospedale Centrale di Bolzano	
					ULSS 6 P.O. Vicenza
		AOU Trieste			Az. Ospedaliera di Padova



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATO B alla Dgr n. 2046 del 03 luglio 2007

pag. 9/10



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATO B Dgr n.

del

pag. 9/10

		Az. Ospedaliera di Verona		
Malformazioni condro-ossee	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	Az. Ospedaliera di Padova		
		Az. Ospedaliera di Verona		



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATO B alla Dgr n. 2046 del 03 luglio 2007

pag. 10/10



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATO B Dgr n.

del

pag. 10/10

GRUPPO	REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA	REGIONE VENETO	PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO	PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO
Malformazioni dermatologiche	AOU Trieste	ULSS 9 P.O. Treviso	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	
	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	Az. Ospedaliera di Padova		
	AOU Udine	Az. Ospedaliera di Verona		
Anomalie cromosomiche	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	ULSS 6 P.O. Vicenza	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	Ospedale Centrale di Bolzano
		ULSS 9 P.O. Treviso		
		Az. Ospedaliera di Padova		
AOU Udine	Az. Ospedaliera di Verona			
Malformazioni complesse	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	ULSS 6 P.O. Vicenza		Ospedale Centrale di Bolzano
		ULSS 9 P.O. Treviso		
		Az. Ospedaliera di Padova		
AOU Udine	Az. Ospedaliera di Verona			
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	Az. Ospedaliera di Padova	Ospedale di Trento - Presidio S. Chiara	Ospedale Centrale di Bolzano
		Az. Ospedaliera di Verona		
Sintomi, segni e stati morbosi maldefiniti	Si veda Centri accreditati per il gruppo “Malattie del sistema nervoso Centrale”	Si veda Centri accreditati per il gruppo “Malattie del sistema nervoso Centrale”	Si veda Centri accreditati per il gruppo “Malattie del sistema nervoso Centrale”	Si veda Centri accreditati per il gruppo “Malattie del sistema nervoso Centrale”

Hospitalization of children with sickle cell disease in a region with increasing immigration rates

Sickle Cell Disease (SCD) has become a paradigm of immigration hematology in Europe. Accurate up-to date information is needed to determine SCD prevalence, define real burden of disease and develop appropriate clinical networks of care, especially in regions lacking screening programs. We used two independent sources of data (Regional Register of Rare Disorders and Regional Register of Hospital Discharge Records) to determine extent of SCD and pattern of hospitalization of pediatric patients in the Veneto Region of North-East Italy. A steady increase of case notifications and hospitalizations has been observed in the past five years. Ninety-five percent of patients are immigrants with HbS/HbS SCD. Specialized regional registers can be used to define disease extent and guide targeted interventions in regions still lacking comprehensive care screening programs.

Haematologica 2007; 92:12:

Inherited hemoglobin disorders are an increasing global health problem.^{1,2} Every year an average of 300,000 children are born with sickle syndromes³ and prevalence of sickle cell newborns ranges from 0.1/1000 in non-endemic countries to 20/1000 in several parts of Africa.³ In fact, 19-27% of the African population bear the sickle cell gene.¹

SCD is Italy's most frequent hemoglobinopathy. It used to be a disease common amongst of white Sicilians.⁴ Sickle cell gene frequency is 2-13% in the Sicilian population.⁵ Recent immigration from Africa, South America and the Balkans,⁶ mainly in the Northern Regions, has changed the profile of SCD (7-8) with an increase of new SCD diagnosis in the North (20% in 1994 vs 13% in 2003), coupled with a rise in HbS/HbS genotype (28% vs 21%). In the Veneto Region there are 320,793 immigrants making up 6,8% of the entire population. Twenty-eight percent of immigrants are African of which 25% are children.⁶ The birth rate among immigrants is the highest in the country (25.8/1000) and the number of births immigrant couples reaches 30%.⁶

Evidence of an increasing number of children with SCD has come from clinical practice at hospitals and pediatric offices throughout the Region,⁹ but there are no accurate figures for disease prevalence and characteristics.

We evaluated the extent of SCD and the profile of its

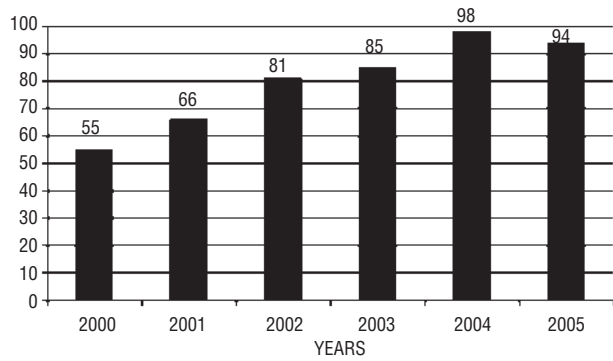


Figure 1. Inpatient admissions due to SCD in the Veneto Region per year from 2000 to 2005

clinical manifestations in children aged < 15 years in the Veneto Region, using two independent sources of information: the Regional Register of Rare Disorders (RRRD) and the Regional Register of Hospital Discharge Records (HDR).

RRRD was created in 2002 and is based on a computerized network connecting the Regional Referral Centres for Rare Disorders. The Hospital-Discharge Register records discharges from regional public and private hospitals reimbursed by the National Health Service. HDRs collected from 2000 to 2005 with codes for HbS/HbS, HbS/HbC, HbS/HbD, HbS/HbE (282.60-282.61/2/3/9) according to the International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) were included. HbS/β thalassemia patients, coded with thalassemias, were identified through the RRRD and their HDRs added. To safeguard privacy, each patient was given an identification number to trace their hospital data. HDR were analyzed for patient's social conditions, number of hospitalizations, average length of stay (LOS) and ICD-9-CM codes of SCD-related complications.

One hundred and thirty-five SCD pediatric patients were identified, 51 had been registered at the RRRD, 20 are male (39.2%) and 31 female (60.8%). Mean age at entry into the register was 3.8 years (range 0-15), 98% were immigrants (3 Brazilian, 2 Albanian, 46 African), 31.3% were born abroad, 66.6% were born in Italy from immigrant families, one child was Italian. Thirty-three have been admitted at least once and their HDRs were included in the hospitalization analyses, 18/51 (mainly infants, two with prenatal diagnosis) had never been admitted.

One hundred and seventeen had been discharged with diagnosis of SCD, 60 males (51.3%) and 57 females

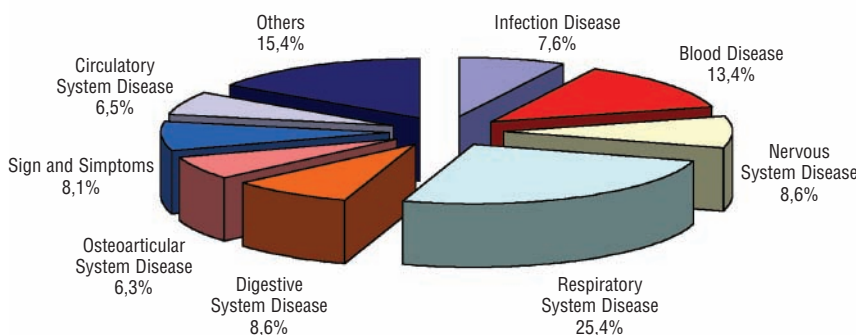


Figure 2. Diagnosis of discharge according to diagnostic groups in patients discharged with SCD from 2000 to 2005

(48.7%). Mean age at first admission was 4.4 years (range 0-15), 84% had foreign parents, 91.6% from Africa (Nigeria, Ghana, Congo). Eighty-nine percent had a permanent address in the Veneto Region, 4.2% in other Italian Regions, 6.8% in foreign countries but living in Italy.

Admissions totalled 921 (52% inpatients, 48% DH). A progressive increase in the number of inpatient admissions was observed (Figure 1). A subgroup of 9 patients (7.7%) accounts for 133 admissions (14.4%), confirming extreme phenotypic diversity of SCD. Mean inpatient admissions/patient were 4.2 (range 1-27). Mean admissions/patient/year were 1.8 (range 1.6-2).

One hundred and twenty-three admissions (13.3%) were due to sickle cell crisis, 44 to pneumonia, 15 to aseptic necrosis of bone and 5 to severe infections (sepsis/meningitis). Mean LOS was 6.42 days (range 1-118), while LOS for sickle cell crisis was 7.4 days (range 1-118), higher figures than previously reported (4.4-4.9 days in the United States), equalling adult mean LOS (10).

Diagnosis of discharge, excluding SCD crisis, is shown in Figure 2. Interestingly, 8.1% are in the general Signs and Symptoms group (Figure 2). Sixty-four out of 117 had at least one DH admission, 1,744 DH days were observed, with a mean of 27 DH days/patient and 10 DH days/patient/year. No death was observed.

Data from Regional Registers help define local SCD patterns in countries still lacking comprehensive care screening programs, but experiencing increasing regional trends. In our region, age at diagnosis is high, correlating with the lack of newborn screening, but this warns physicians of the risk of severe acute complications due to late implementation of prophylactic measures. A high rate of admission, DH use and long LOS suggest personnel and parents' training are needed.

Raffaella Colombatti,* Laura Visonà Dalla Pozza,^o
Monica Mazzucato, Laura Sainati,* Marta Pierobon,*
Paola Facchin^o

*Clinic of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, University of Padova; ^oEpidemiology and Community Medicine Unit, Department of Pediatrics, University of Padova.

Correspondence: Raffaella Colombatti, Clinic of Pediatric Hematology Oncology, Department of Pediatrics, University of Padova, Italy. E-mail: rcolombatti@gmail.com

References

- 1 Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bulletin of the World Health organization* 2001;79:704-12
- 2 Roberts I, de Montalambert M. Sickle Cell disease as a paradigm of immigration haematology: new challenges for immigration hematologists in Europe. *Haematologica* 2007;92:865-71.
- 3 Serjeant GR. Sickle Cell Disease. *Lancet* 1997;350:725-30.
- 4 Schiliro G. Sicily: the world reservoir for thalassemias and haemoglobinopathies. *Nature* 1978;276:761.
- 5 Ragusa A, Frontini V, Lombardo M, Amata S, Lombardo T, Labie D, et al. Presence of an African β -globin gene cluster haplotype in normal chromosomes in Sicily. *Am J Hematol* 1992;40:313-5.
- 6 ISTAT. La popolazione straniera residente in Italia al 1° Gennaio 2006. 2006.
- 7 Russo-Mancuso G, Romeo MA, Guardabasso A, Schiliro G. Survey of sickle cell disease in Italy. *Haematologica* 1998;83:875-81.
- 8 Russo-Mancuso G, La Spina M, Schiliro G. The changing pattern of sickle cell disease in Italy. *Eur J Epidemiol* 2003; 18:923-4.
- 9 Colombatti R, Pierobon M, Sainati L, Varotto S, Facchin P, Carli M. Childhood Sickle Cell Disease in North-East Italy: genetic, hematologic, clinical characteristics and social challenges of an emerging disease: a single center experience (abstract). Presented at the 29th Annual Meeting of the national Sickle Cell Disease Program, Memphis (USA), 2006:90.
- 10 Davis H, Moore RM, Gergen PJ. Cost of Hospitalizations Associated with Sickle Cell disease in the United States, *Publ Health reports* 1997;112:40-3.

Come riconoscere le zebre in una mandria di cavalli

Monica Mazzucato,
Paola Facchin

REGISTRO MALATTIE RARE
REGIONE VENETO

Nel setting delle cure primarie, le malattie rare non lo sono poi tanto e il numero di malati è globalmente consistente. La sensazione basata sull'esperienza personale di un singolo medico, però, difficilmente coglie l'entità complessiva del fenomeno: di molte patologie egli può vedere solo un caso o anche nessuno nella sua vita professionale.

Quanto numerosi siano i malati dipende dalla definizione di rarità alla quale si fa riferimento. Si adotta comunemente il criterio di prevalenza, ma in paesi diversi vengono adottati limiti differenti, per cui non esiste una lista unica e unanimemente condivisa a livello mondiale. A livello europeo, una malattia è considerata rara se colpisce 1 persona su 2.000 (Orphanet 2007). Il collega che ha narrato il caso, ha senz'altro omesso dal novero delle malattie rare che ha in carico molte condizioni con tale prevalenza.

E' peraltro riconoscibile un «gradiente di rarità», differente a seconda delle aree geografiche: in Italia esistono malattie rare più fre-

IL CASO

Singolari ma quanto?

Ho letto in un articolo australiano (Knight 2006) che le malattie rare affliggono dal 6 al 10 per cento della popolazione generale; facendo i conti, nella mia personale popolazione di 1.500 assistiti dovrebbero esserci almeno 90 affetti da una malattia rara. Io non ci arrivo: nei miei elenchi annovero un Churg-Strauss, un X fragile, tre Recklinghausen in due famiglie distinte, un ermafroditismo vero, una osteogenesi imperfetta, cinque sclerosi multiple, quattro reni policistici, due sclerosi sistemiche; altro non mi viene in mente.

Allora mi chiedo se collimino i concetti di rarità: un po' troppo restrittivo il mio o un po' troppo accogliente quello degli autori del *Medical Journal of Australia*?

Comunque stiano le cose a livello statistico, resta il fatto che il medico di famiglia si sente a volte un po' solo di fronte a tali pazienti, soprattutto passata la fase diagnostica, quando ormai la diagnosi è consegnata agli archivi e, pur non essendoci spesso molto da fare a livello terapeutico causale, rimane il grande impegno di prevenire o curare le possibili complicazioni (che qualche volta sono ignorate dai pazienti e che altre volte danno una bella botta alla qualità della loro vita), nonché lo sconforto dei malati e dei familiari.

La letteratura per la medicina generale tende a non occuparsi di sindromi che interessano una fetta minoritaria degli assistiti. Spesso i centri deputati e le associazioni dei malati sono difficili da raggiungere o da interpellare da parte del paziente, che preferirebbe delegare il medico di fiducia a farlo, per potersi poi rivolgere a lui.

Mi piacerebbe che una rivista come *Occhio Clinico* creasse una specie di repertorio delle malattie rare basato sulle effettive esperienze dei colleghi, con la possibilità di discutere tra medici di famiglia e anche con gli specialisti.

quenti che colpiscono qualche migliaio di pazienti, come, per esempio, la sclerosi laterale amiotrofica, le distrofie muscolari, la talassemia o l'emofilia. Per altre si può stimare che gli affetti siano qualche centinaio; per altre ancora non esistono studi di prevalenza, ma solo descrizioni in letteratura di singoli casi. →

Le politiche per le malattie rare in Italia

BOX

In Italia si è iniziato ad affrontare le malattie rare nel Piano sanitario nazionale 1998-2000, in cui per la prima volta si sono individuati obiettivi e azioni da attuare. In seguito, nel 2001, il decreto ministeriale numero 279 ha istituito la rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, riconoscendo ai malati l'esenzione dalla partecipazione alle spese sanitarie (<http://www.ministero-salute.it/assistenza/malattierare/malattierare.jsp>). Il decreto contiene una lista costituita da 581 entità singole e di gruppi di malattie, sciogliendo i quali si arriva a un totale di 2.138 nomi di malattie. I malati affetti da queste patologie hanno un'esenzione senza limite di durata e di prestazioni. Infatti, a causa della varietà delle manifestazioni cliniche, è valida per tutte le prestazioni per il trattamento e il monitoraggio della malattia accertata e per la prevenzione degli aggravamenti incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA) e previste dai protocolli (ove esistenti), definiti dai centri di riferimento. Uno dei punti strategici del decreto è la creazione della rete di assistenza costituita da presidi accreditati, appositamente individuati dalle Regioni, ai quali spetta la definizione dei percorsi assistenziali e dei protocolli diagnostico-terapeutici. Il decreto stabilisce che i pazienti possano usufruire dei benefici previsti all'interno di tale rete di centri di riferimento, cui compete la certificazione dei malati. Punto cruciale è, quindi, il legame tra attività assistenziale dei presidi accreditati, concessione dei benefici ai pazienti e monitoraggio epidemiologico attraverso la creazione di registri su base regionale, che alimentano il Registro nazionale (<http://www.iss.it/cnmr/>). Tutte le Regioni hanno già individuato i propri presidi accreditati e molte hanno attivato i propri Registri.

Di queste malattie si possono registrare meno di dieci persone affette in un paese come l'Italia: è il caso della progeria (invecchiamento prematuro), di molte sindromi genetiche o di sequenze malformative complesse*

Attualmente, si calcolano più di 6.000 malattie genetiche e ogni settimana, in letteratura medica, vengono descritte 5 nuove malattie (<http://www.rdtf.org>).

Se è vero, però, che quasi tutte quelle genetiche sono malattie rare, non è vero l'inverso: esistono malattie molto rare infettive o autoimmuni. Le malattie rare sono malattie gravi, croniche, evolutive, che possono presentarsi sin dalla nascita o nell'infanzia, oppure (nel 50 per cento dei casi) insorgere in età adulta, come le malattie di Huntington, di Crohn, di Charcot-Marie-Tooth, la sclerosi laterale amiotrofica, il sarcoma di Kaposi o il cancro della tiroide. Sono condizioni tra loro eterogenee, ma accomunate dalla bassa prevalenza e da aspetti di complessità assistenziale. Esse convogliano sempre più l'interesse della sanità pubblica, secondo la quale attenzioni e risorse non vanno destinate solo a patologie che riguardano molte persone, ma an-

che a condizioni che, se pur meno frequenti, hanno però un forte impatto sulla comunità (vedi il box). I pazienti sono spesso gravati da un decorso cronico di malattia, dall'insorgenza di disabilità e dalle conseguenze della rarità stessa, prima tra tutte la scarsa conoscenza della condizione che li affligge, che implica una difficoltà oggettiva della diagnosi tempestiva da parte del medico, di medicina generale o specialista che sia. Nelle persone con malattia rara si verifica pertanto una situazione complessa di danno, aggravata dal fatto di vivere un senso di isolamento e di abbandono (soprattutto quando le possibilità terapeutiche sono limitate) che richiede un approccio globale e multidisciplinare.

L'ESPERIENZA DELLA REGIONE VENETO

EurORDis (European organizations for rare diseases), l'organizzazione europea delle malattie rare, ha stimato che queste condizioni colpiscano dal 6 all'8 per cento della popolazione, il che corrisponde a circa 27 milioni di europei. La stima è quindi simile a quella riportata nel caso. Tuttavia, per stabilire quanti siano realmente i malati, bisognerebbe disporre di un monitoraggio attivo per un periodo sufficientemente lungo in un'area territoriale omogenea. I registri regionali istituiti in attuazione alla legge nazionale costituiscono una preziosa opportunità in tal senso.

A partire dal 2002 è attivo nella Regione Veneto un sistema completamente informatizzato, che intende costituire la base della rete di assistenza ai pazienti affetti (<http://malattierare.pediatria.unipd.it>). Tale sistema collega la rete dei presidi ospedalieri accreditati e la rete di assistenza territoriale, consentendo la formulazione di piani terapeutici e assistenziali, l'erogazione di servizi ai pazienti e la registrazione dei casi. Nel contempo, il registro offre una fotografia del fenomeno: anche se è riconoscibile un picco di incidenza in età pediatrica, più del 70 per cento dei circa 12.000 pazienti registrati appartiene alla fascia di età adulta. Considerando i pazienti di tutte le età, i gruppi di malattie più frequenti sono:

- ◆ le malformazioni congenite (16 per cento);
- ◆ le malattie dell'apparato visivo (14,9 per cento);
- ◆ le malattie ematologiche (13,8 per cento);
- ◆ le malattie neurologiche (11,3 per cento).

Tra le malattie più frequentemente diagnosticate vi sono le anomalie cromosomiche, le neurofibromatosi, le distrofie retiniche ereditarie, l'emocromatosi, le emofilie e i disordini

trombofilici, la sclerosi laterale amiotrofica, l'acalasia e via via altre forme più rare.

I dati del registro sono inferiori a quelli ottenuti dalle schede di dimissione ospedaliera (2,6 per mille vs 4,4 per mille della Regione Veneto e di molto inferiori a quelle austriane). Tra i 1.500 assistiti di un medico di medicina generale vi sarebbero dai quattro agli otto pazienti con malattia rara, anche se possono capitare inusuali cluster che alzano la media, come al collega del caso.

MALATTIE RARE E MEDICINA GENERALE

Parlare di malattie rare e medicina generale potrebbe sembrare una contraddizione in termini. In realtà il dominio della medicina generale è il problema di salute non selezionato e non differenziato (Phillips 2001).

Alcuni autori hanno descritto l'occorrenza di casi straordinari in un contesto di assistenza primaria (MacIntyre 1993, Phillips 2004) e, comunque, il medico di medicina generale è coinvolto nelle diverse tappe del percorso assistenziale, dalla formulazione del sospetto diagnostico fino alla fase in cui è necessario erogare cure palliative.

Gli errori e i ritardi diagnostici possono comportare il mancato accesso a terapie in grado di modificare la storia naturale o, qualora non esista una cura (come per la maggior parte delle malattie rare), ai trattamenti che possono prolungare la durata della vita.

Molte persone affette da malattie non riconosciute vengono seguite in base ai loro sintomi. Secondo uno studio condotto da EurORDis su circa 6.000 pazienti, nel 25 per cento dei casi erano intercorsi da 5 fino a 30 anni tra i primi sintomi e la diagnosi definitiva e il 40 per cento dei pazienti aveva ricevuto una prima diagnosi errata (EurORDis 2007). Sono effettivamente poche le malattie rare che si presentano con segni clinici patognomonici; se, però, talvolta i segni e i sintomi di

Rare diseases

Occhio Clinico 2007; 9: 17

Key words: Rare diseases; Disability

Summary

In the primary care setting, rare diseases are quite common and the number of patients is consistent, overall. Ho-

wever, an impression based on the personal experience of just one doctor is unlikely to grasp the overall size of the phenomenon. A doctor might see only one case of many diseases, or even none over the course of his or her career. Rare diseases patients are often burdened by the chronic pro-

gress of their illness, by the growing disabilities and by the consequences of the poor knowledge about the disease, that means an objective difficulty for most doctors, whether GPs or specialists, in quickly diagnosing such diseases.

presentazione sono relativamente comuni, è caratteristica la loro associazione. Si pensi all'emoglobinuria parossistica notturna (o sindrome di Marchiafava Micheli), definita per questo «il grande imitatore» per la sua triade di anemia emolitica, pancitopenia e trombosi. In altri casi non è tanto peculiare l'associazione dei segni o dei sintomi, quanto la loro successione temporale: nella malattia di Whipple, una condizione cronica multisistemica a eziologia infettiva, i pazienti possono per alcuni anni presentare come unico sintomo il dolore articolare, e solo successivamente, un calo ponderale e segni di grave interessamento neurologico.

COMUNICARE E' UN PO' CURARE

Quando anche si affacci un sospetto diagnostico, in molti casi sono necessari accertamenti di estrema specializzazione, che il medico di medicina generale non può effettuare nel suo ambulatorio, ma che devono essere affidati a un centro di eccellenza. Al medico di medicina generale resta il ruolo di mediatore tra il proprio paziente e gli specialisti. Quando la diagnosi viene effettuata dal centro di eccellenza è il paziente stesso che spesso funge da raccordo col proprio medico, riportando i contenuti della comunicazione e nello stesso tempo ponendo domande su prognosi e prospettive terapeutiche. Se la comunicazione della diagnosi è sempre un momento cruciale, lo è a maggior ragione a un paziente con una malattia orfana di conoscenze e spesso di possibili terapie, con evoluzione imprevedibile. Secondo uno studio europeo, circa un paziente con malattia rara su tre ritiene che la diagnosi gli sia stata comunicata in modo non adeguato; uno su quattro riferisce che non gli era stata comunicata la natura genetica della malattia. E' fondamentale poter instaurare facilmente un contatto coi colleghi specialisti, dai quali il paziente torna per i controlli periodici, mantenendo come principale riferimento il proprio medico di famiglia. →

OCCHIO AL CONCETTO

Sorveglianza e vicinanza

- ▶ E' prioritaria la conoscenza della rete dei servizi e dei benefici cui possono accedere gli affetti da malattie rare
- ▶ Il ruolo del curante è di indirizzo a un centro specialistico al primo sospetto, di tramite tra il centro e il paziente e di garanzia della continuità assistenziale

Nella fase di stato della malattia possono intercettare altre patologie (che il medico deve trattare in assenza di linee guida) o complicanze che fanno parte della storia naturale della malattia: si pensi ai pazienti con sindromi predisponenti allo sviluppo di neoplasie, come la sindrome di Peutz-Jeghers e le neurofibromatosi.*

L'INFORMAZIONE NELLA RETE

Bisogna rilevare come le malattie rare non costituiscano generalmente oggetto di approfondimento specifico durante gli studi di medicina. Disporre di informazioni facilmente accessibili sulla malattia e sull'organizzazione delle reti di assistenza è, invece, essenziale per realizzare una presa in carico adeguata del paziente, che, altrimenti, spesso si improvvisa esploratore del web, con tutte le difficoltà di usufruire realmente dei contenuti trovati: è difficile per lui valutare l'autorevolezza delle fonti, e attribuire il giusto valore all'informazione raccolta. Internet, d'altra parte, si afferma come uno degli strumenti più utilizzati anche dai medici per ricercare informazioni su ciò che conoscono poco (Cullen 2002). Esistono banche dati specifiche (Falagas 2007), che permettono di effettuare ricerche per segni clinici. Tra i database più consultati si segnala Orphanet (www.orpha.net), un servizio multilingue che contiene schede redatte da specialisti sulle singole malattie a bassa prevalenza e informazioni su consulenze specialistiche, laboratori, attività di ricerca e associazioni di pazienti.

E' infatti prioritaria per l'assistenza la conoscenza dei percorsi esistenti nella rete dei servizi e dei benefici ai quali i pazienti e i loro familiari possono accedere. Spesso proprio con queste richieste si misura il medico di medicina generale, incontrando non poche difficoltà. La diagnosi si ripercuote sull'intero sistema famiglia e il curante non può far fronte da solo a tutte le conseguenze; per questo è essenziale attivare le reti formali di aiuto, in collaborazione con altri professionisti (assistenti sociali, psicologi, terapisti, insegnanti) e istituzioni, ma anche informali (altri familiari, volontari). In questo senso le associazioni dei malati svolgono un ruolo essenziale, sia nel diffondere informazioni sulle malattie rare e sui diritti dei malati, sia nel supportare il paziente e la sua famiglia all'interno del sistema sanitario. Accanto alle numerose associazioni dedicate a specifiche patologie, in Italia dal 1999 è attiva la Federazione malattie rare



Titolo dell'opera: *Self portrait*

UNIAMO (<http://www.uniamo.org>), un'alleanza nazionale che riunisce più di 50 rappresentazioni di pazienti di oltre 600 diverse patologie (UNIAMO 2007).

UNA MANDRIA DI ZEBRE NEI PASCOLI NOSTRANI

Il detto anglosassone riferito al ragionamento clinico, che recita: «quando senti un rumore di zoccoli, pensa ai cavalli, non alle zebre» (Smith 2000), parlando di malattie rare andrebbe

ribaltato: «non dedurre sempre che si tratti di un cavallo. Potrebbe essere una zebra». Le zebre sono infatti numerose anche al di fuori delle riserve protette (i centri di eccellenza). Attualmente, alcune malattie rare un tempo prettamente pediatriche, grazie a progressi terapeutici, arrivano all'osservazione del medico di medicina generale; in questi casi solo una visione unitaria del paziente e del suo percorso può colmare quel vuoto di assistenza nel passaggio tra età pediatrica ed età adulta, che tante volte i pazienti e le loro famiglie sperimentano. Ciò che spesso manca è la formulazione di un piano costruito intorno al paziente e alla sua famiglia, basato sui bisogni assistenziali e che assicuri una continuità tra il centro di riferimento e le figure professionali del territorio coinvolti nella presa in carico del soggetto affetto.

Accanto a tale modello di rete verticale, emerge la necessità di sviluppare reti orizzontali, costituite dall'insieme dei servizi e delle istituzioni operanti in comunità. Il medico di medicina generale ha l'opportunità e la responsabilità di rappresentare l'elemento di incrocio tra reti orizzontali e reti verticali di assistenza e di realizzare una presa in carico globale del paziente e della sua famiglia. ◆

BIBLIOGRAFIA

- ◆ Phillips WR et al. The domain of family practice: scope, role, and function. *Fam Med* 2001; 33: 273.
- ◆ MacIntyre FL. One in a million: when extraordinary cases occur in an ordinary practice. *J Fam Pract* 1993; 36: 17.
- ◆ Phillips WR. Zebras on the common: rare conditions in family practice. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17: 283.
- ◆ EurORDis. 2007 http://www.eurordis.org/IMG/pdf/Fact_Sheet_Eurordiscare2.pdf
- ◆ Smith CS et al. When you hear hoof beats: four principles for separating zebras from horses. *J Am Board Fam Pract* 2000; 13: 424.
- ◆ Cullen RJ. In search of evidence: family practitioners' use of the Internet for clinical information. *J Med Libr Assoc* 2002; 90: 370.
- ◆ Falagas ME et al. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. *FASEB J* 2007 Sep 20
- ◆ Orphanet. Le malattie rare. <http://www.orpha.net> (sito visitato il 13/12/2007)