

# Il Registro regionale per le malattie rare dell'Emilia-Romagna Dieci anni di attività

Analisi dei dati di attività  
2007-2017  
e confronto con altri flussi  
informativi

- NONA EDIZIONE -

Redazione a cura di Matteo Volta, Laura Belotti ed Elisa Rozzi del Servizio assistenza ospedaliera della Regione Emilia-Romagna.

Ha collaborato il Servizio assistenza territoriale della Regione Emilia-Romagna.

Marzo 2018

In occasione della nona edizione del convegno “Malattie rare: formazione, informazione ed ascolto in Emilia-Romagna”, organizzato nell’ambito della Giornata Mondiale delle Malattie Rare, viene presentato il nuovo report dei dati desunti dal Sistema Informativo malattie rare a 10 anni dalla sua implementazione, analizzati dal punto di vista epidemiologico e confrontati con i dati provenienti da altre importanti fonti (flusso esenzioni, Registro malformazioni congenite, flusso Assistenza Farmaceutica Ospedaliera AFO).

Il Sistema Informativo malattie rare è attivo nella Regione Emilia-Romagna dal giugno 2007, è stato sviluppato in collaborazione con la Regione Veneto ed è attualmente condiviso con altre cinque Regioni (Veneto, Umbria, Sardegna, Campania e Puglia) e le due Province Autonome di Trento e Bolzano. L’implementazione del Sistema Informativo ha dato origine al Registro regionale delle malattie rare, fondamentale strumento di analisi epidemiologica il cui flusso di dati, nel rispetto della privacy, oltre ad alimentare il Registro nazionale presso l’Istituto Superiore di Sanità permette di effettuare una corretta programmazione sanitaria e di valutare le più efficaci azioni future relativamente ad un tema di alta complessità.

Il Sistema Informativo dell’Emilia-Romagna ha messo in rete i principali attori coinvolti nell’assistenza al paziente, ovvero i centri clinici autorizzati alla diagnosi, i servizi preposti al rilascio del certificato di esenzione dal pagamento del ticket per le prestazioni ritenute correlabili alla specifica patologia e i Servizi Farmaceutici Ospedalieri, permettendo la redazione del certificato diagnostico, la produzione del tesserino di esenzione e la completa informatizzazione dei piani terapeutici dei pazienti. Dal 2015 un’ulteriore integrazione del sistema ha consentito la prescrizione di alimenti speciali per i pazienti con malattie metaboliche ereditarie che necessitano di regimi dietetici specifici.

La Regione Emilia-Romagna, nell’ambito della rete per le Malattie Rare, ha istituito inoltre diverse reti secondo il modello Hub & Spoke dedicate a singole patologie o a gruppi di patologie, in accordo con quanto stabilito nel Piano Sanitario Regionale 1999-2001 e dalle delibere di Giunta n. 556/2000 e n. 1267/2002.

Il Piano Sanitario Regionale prevede la concentrazione dell’assistenza di maggiore complessità in centri di riferimento (Hub) e centri periferici (Spoke). Il livello di attività dei centri Hub e dei centri Spoke è periodicamente monitorato da gruppi di lavoro appositamente istituiti che vedono la partecipazione degli specialisti e dei competenti Servizi dell’Assessorato Politiche per la Salute e il coinvolgimento delle Associazioni dei pazienti e dei familiari.

Le reti attivate hanno promosso la definizione di protocolli diagnostico-assistenziali condivisi tra i professionisti al fine di uniformare i percorsi di presa in carico su tutto il territorio regionale.

Il DPCM 12 gennaio 2017 ha aggiornato i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) provvedendo anche a individuare un nuovo panel di malattie rare da aggiungere a quelle inserite nell’Allegato 1 del DM 279/01 e riorganizzandone la classificazione. Con delibera di Giunta regionale n. 1351/17 sono stati individuati i centri di riferimento per la diagnosi e l’assistenza delle patologie rare inserite nel nuovo elenco e sulla base della valutazione dei dati di attività dei centri si è provveduto ad una prima rimodulazione complessiva dell’intera rete.

Il DPCM 12 gennaio 2017 ha inoltre previsto ulteriori benefici per i pazienti con malattie rare attraverso l’erogazione gratuita di presidi per il monitoraggio della glicemia e di numerosi ausili.

Con L. n. 167/16 e DM 13 ottobre 2016 lo screening neonatale per le malattie endocrine e metaboliche è entrato nei LEA ed è stato definito il panel di patologie che deve essere offerto a tutti i nuovi nati del nostro paese. Dal 2011 in questa Regione era già stato avviato il progetto

regionale di allargamento dello screening con la definizione del percorso diagnostico e l'organizzazione della rete assistenziale dei pazienti e delle loro famiglie.

Attualmente il centro regionale di screening neonatale, costituito dal laboratorio centralizzato e dai centri clinici dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna e dell'Azienda USL di Piacenza, ha sviluppato un'importante competenza laboratoristica e clinica e indaga tutte le malattie previste dal panel nazionale offrendo ai piccoli pazienti risultati positivi allo screening neonatale la presa in carico in centri di alta specializzazione.

Dai dati presentati nel report, che si riferiscono al periodo giugno 2007-dicembre 2017, si evince che i casi di malattia rara registrati dai centri autorizzati dell'Emilia-Romagna sono stati 24.686 di cui il 18,9% (4.669) è residente in altre Regioni, a dimostrazione di una forte attrattività dei centri dell'Emilia-Romagna.

I pazienti con malattia rara residenti in Regione sono 22.522. Di questi 2.454 (10,9%) sono in carico presso strutture di altre Regioni.

Tra i residenti il 28,1% delle certificazioni di malattia rara viene effettuata in età pediatrica (da 0 a 14 anni), e un ulteriore picco nelle certificazioni si osserva nella fascia di età compresa tra i 35 e i 49 anni (20,1%), in cui le malattie degenerative vengono maggiormente diagnosticate in relazione alla manifestazione clinica.

I piani terapeutici inseriti sul Sistema Informativo restano attivi per il tempo stabilito dal clinico che non può comunque superare i 12 mesi, e dopo la scadenza devono essere rinnovati: attualmente sono presenti 2.878 piani attivi.

Quando i clinici prescrivono farmaci di fascia C, parafarmaci, alimenti e dispositivi indispensabili e di comprovata sicurezza ed efficacia, possono chiederne l'erogazione gratuita per il paziente. Tali richieste vengono valutate dal Gruppo Tecnico Regionale per le Malattie Rare, i cui dati di attività sono presentati nel report.

Il report rappresenta uno strumento fondamentale per una riflessione condivisa tra i professionisti coinvolti nei percorsi di diagnosi e cura delle malattie rare riguardo ai dati raccolti e costituisce un punto di partenza per l'attività futura, la cui programmazione è già in atto e il cui fine continua ad essere la diagnosi precoce e la migliore assistenza possibile per le persone con malattia rara.

Le malattie rare, in quanto particolarmente difficili da riconoscere, diagnosticare e trattare, rappresentano un eccezionale indicatore attraverso il quale verificare la qualità e le competenze del Servizio sanitario regionale: per questo motivo la Regione Emilia-Romagna continua a sostenere con grande impegno lo sviluppo e il potenziamento di tale settore.

Kyriakoula Petropulacos

Direttrice Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

<b>1</b>	<b>INTRODUZIONE</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA DI RILEVAZIONE DATI - SISTEMA INFORMATIVO</b> .....	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>ESTENSIONE REGIONALE DEI LIVELLI ESSENZIALI DI ASSISTENZA PER PAZIENTI CON MALATTIA RARA</b> .....	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>RISULTATI</b> .....	<b>6</b>
4.1	REGISTRAZIONE DEI CASI.....	6
4.2	CASISTICA .....	7
4.2.1	<i>Attività dei centri di riferimento</i> .....	7
4.2.2	<i>Indice di dipendenza della struttura dalla popolazione</i> .....	8
4.2.3	<i>Indice di dipendenza della popolazione dalla struttura</i> .....	10
4.2.4	<i>Età alla certificazione</i> .....	11
4.2.5	<i>Residenza</i> .....	12
4.3	GRUPPI DI PATOLOGIE .....	13
4.3.1	<i>Casistica differenziata per gruppi di patologie: Età</i> .....	14
4.3.2	<i>Casistica differenziata per gruppi di patologie: Sesso</i> .....	15
4.4	PATOLOGIE MAGGIORMENTE CERTIFICATE .....	16
4.5	PIANI TERAPEUTICI.....	28
4.5.1	<i>Dati generali</i> .....	28
4.5.2	<i>Dati relativi alle autorizzazioni del GTMR</i> .....	31
<b>5</b>	<b>RETI HUB &amp; SPOKE</b> .....	<b>35</b>
<b>6</b>	<b>TUMORI RARI</b> .....	<b>37</b>
<b>7</b>	<b>LE RETI EUROPEE DI RIFERIMENTO PER LE MALATTIE RARE: EUROPEAN REFERENCE NETWORK (ERN)</b> .....	<b>38</b>
<b>8</b>	<b>LO SCREENING NEONATALE PER LE MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE</b> .....	<b>41</b>
<b>9</b>	<b>COLLEGAMENTO CON ALTRI FLUSSI INFORMATIVI</b> .....	<b>42</b>
9.1	REGISTRO REGIONALE PER LE MALFORMAZIONI CONGENITE (IMER).....	42
9.2	FARMACEUTICA - FLUSSO AFO .....	44
<b>10</b>	<b>RIFERIMENTI NORMATIVI</b> .....	<b>47</b>

# 1 Introduzione

Le malattie rare sono, per definizione, patologie con bassa prevalenza nella popolazione. In Europa sono considerate rare le malattie che colpiscono non più di 5 persone su 10.000 abitanti. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che esistano tra 6.000 e 7.000 malattie rare, le quali colpiscono, nella sola Unione Europea, tra 27 e 36 milioni di persone.

A livello nazionale, al fine di assicurare specifiche forme di tutela alle persone con malattie rare, con D.M. n. 279 del 2001 sono state individuate le malattie e i gruppi di malattie rare, identificate da uno specifico codice, per le quali è riconosciuto il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria comprese nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

Secondo il D.M. n. 279 del 2001, la rete si articola in presidi accreditati per la diagnosi e la cura delle malattie rare appositamente individuati dalle Regioni.

Le indicazioni contenute nel D.M. n. 279/01 sono state recepite dalla Regione Emilia-Romagna con la delibera di Giunta regionale (DGR) n. 160 del 2 febbraio 2004 e dettagliate nello specifico con la circolare applicativa n. 18 del 24 novembre 2004.

Il primo obiettivo della DGR è stato l'individuazione della Rete regionale per la prevenzione, la diagnosi e la terapia delle Malattie Rare.

Dal 18 giugno 2007 è stato implementato il **Sistema Informativo per le malattie rare** (descritto al capitolo 2), che attualmente collega i centri autorizzati deputati alla certificazione di diagnosi, i Dipartimenti di Cure Primarie che rilasciano la certificazione di esenzione e i Servizi Farmaceutici aziendali che provvedono all'erogazione dei farmaci prescritti nei piani terapeutici personalizzati, anch'essi informatizzati.

Il Piano Sanitario Regionale 1999-2001 ha introdotto con DGR n. 1267/2002 l'applicazione del **modello Hub & Spoke** nella gestione delle attività di rilevanza regionale che prevedono un alto grado di specializzazione, fra le quali le malattie rare.

Tale modello prevede l'identificazione di centri altamente specializzati in cui è concentrata la casistica e l'expertise, collegati in rete fra loro.

I centri che costituiscono una rete Hub & Spoke sono di due tipologie:

- Il centro Hub è il centro regionale di eccellenza, in collegamento funzionale con i centri Spoke rispetto i quali mantiene funzioni di coordinamento e supporto;
- I centri Spoke sono i centri diffusi sul territorio, anch'essi con competenze specifiche nel trattamento della patologia; rispetto i casi più complessi possono chiedere supporto diagnostico-assistenziale al centro Hub.

La rete Hub & Spoke è costituita dai centri con la maggiore competenza, la cui collaborazione porta alla definizione di percorsi diagnostico-terapeutici condivisi al fine di offrire una diagnostica e successivamente un'assistenza omogenea ai pazienti.

Dopo l'esperienza dei primi anni sono stata effettuata delle revisioni della rete regionale dei centri di riferimento con Determinazioni del Direttore Generale n. 3640/2011 e 2128/2014.

Il recente DPCM 12 gennaio 2017 di definizione dei nuovi LEA ha individuato l'elenco delle malattie rare che va ad integrare quello previsto nel DM 279/01; con DGR n. 1351/17 questa Regione ha provveduto ad individuare i centri di riferimento per queste nuove patologie, oltre a rivedere complessivamente la rete regionale dei centri per le malattie rare sulla base dell'analisi dei dati del registro regionale, giunto ai suoi 10 anni di attività.

La Determinazione n. 8620 del 28 giugno 2004, come indicato nella Delibera n. 160/04, provvede alla costituzione del **Gruppo tecnico per le malattie rare (GTMR)**. Il gruppo è costituito da un neurologo, un genetista, un pediatra, un farmacologo, un medico di organizzazione ospedaliera e rappresentanti dei Servizi Presidi Ospedalieri e Politica del Farmaco della Direzione Generale Sanità e Politiche sociali della Regione Emilia-Romagna.

Il compito principale affidato al gruppo riguarda l'autorizzazione all'erogazione in regime di esenzione di farmaci non inclusi nei Livelli Essenziali di Assistenza (farmaci di fascia C, farmaci di fascia A off label, parafarmaci, alimenti, presidi medici) prescritti dai centri autorizzati.

## 2 Metodologia di rilevazione dati - Sistema Informativo

Il 18 giugno 2007 è stato implementato in Regione il Sistema Informativo per le Malattie Rare (SIMR). Tale Sistema Informativo, sviluppato in collaborazione con la Regione Veneto, ha messo in rete tutti i centri autorizzati per le malattie rare, i Dipartimenti di Cure Primarie che rilasciano l'attestato di esenzione e i Servizi Farmaceutici aziendali attraverso l'informatizzazione del piano terapeutico.

I medici dei centri autorizzati, al momento della prima formulazione della diagnosi, immettono direttamente nel SIMR i dati anagrafici e clinici del paziente; la formulazione della diagnosi genera l'attestato di esenzione, che può essere visualizzato in tempo reale dagli operatori del Dipartimento di Cure Primarie. L'attestato di esenzione può essere consegnato o spedito a domicilio all'assistito, come da sua richiesta.

I vantaggi legati all'implementazione di questo sistema sono molteplici: in primo luogo semplifica il percorso del paziente permettendogli di ricevere a casa sia l'attestato di esenzione che le prescrizioni farmacologiche; inoltre mette a disposizione del Servizio sanitario regionale dati epidemiologici sulle malattie rare – finora assenti – per la pianificazione e la valutazione di interventi sanitari. I dati del Registro Regionale Malattie Rare vanno inoltre ad alimentare il Registro Nazionale Malattie Rare attraverso l'invio di un data set condiviso all'Istituto Superiore di Sanità.

A più di 10 anni dall'attivazione del Sistema sono stati registrati oltre 26.000 pazienti.

Il DPCM 12 gennaio 2017 ha escluso dall'elenco delle malattie rare cinque patologie (Sindrome di Klinefelter, Sindrome di Down, Connettiviti indifferenziate, Sprue celiaca, Dermatite erpetiforme), includendole nell'elenco delle malattie croniche e invalidanti. I dati relativi a queste patologie non sono stati quindi considerati nell'analisi descritta nel presente report.

Sono stati elaborati i dati relativi a tutte le patologie inserite nel nuovo elenco delle malattie rare, incluse le due patologie (sclerosi sistemica progressiva e sindromi miasteniche congenite e disimmuni) transitate dall'elenco delle malattie croniche e invalidanti all'elenco delle malattie rare ex DPCM 12 gennaio 2017.

Nel presente report vengono elaborati i dati registrati dalla data di avvio del Sistema Informativo (18 giugno 2007) alla data del 31 dicembre 2017: tali dati si riferiscono sia ai nuovi pazienti diagnosticati dall'avvio del Sistema che ai pazienti pregressi (pur essendo quest'ultimo dato parziale in quanto è stata data indicazione ai centri di inserire con priorità i casi incidenti per poi procedere all'inserimento dei casi prevalenti).

Sono comprese tutte le certificazioni per le nuove 132 patologie inserite con il DPCM 12 gennaio 2017.

Gli stessi dati inoltre si riferiscono sia ai pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna e diagnosticati in altre Regioni, sia a quelli residenti e diagnosticati in questa Regione, sia a quelli residenti in altre Regioni e diagnosticati dai centri della Regione Emilia-Romagna.

Le elaborazioni presentate seguono due diversi filtri di raccolta dati:

- per "Centro curante": le elaborazioni effettuate con questo filtro permettono di rilevare l'attività certificatrice e prescrittrice dei centri della Regione Emilia-Romagna, comprendente i pazienti non residenti in Regione Emilia-Romagna (non vengono pertanto rilevati i pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna presi in carico da strutture di fuori Regione)
- per "Azienda USL di competenza": le elaborazioni effettuate con questo filtro permettono di censire tutti i pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna, compresi quelli in carico ad altre



Regioni, ma non i pazienti residenti in altre Regioni presi in carico dai centri della Regione Emilia-Romagna.

Dal giugno 2012, con la collaborazione del Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna, è stato possibile rilevare i decessi. La verifica dello stato in vita ha cadenza semestrale.

A seguito dell'informatizzazione dei piani terapeutici, vengono forniti in questo report i dati relativi alle prescrizioni farmacologiche da parte dei centri e alle autorizzazioni effettuate tramite il SIMR dal GTMR.

### **3 Estensione regionale dei Livelli Essenziali di Assistenza per pazienti con malattia rara**

La Regione Emilia-Romagna ha previsto un percorso per la concedibilità in esenzione dalla partecipazione al costo di farmaci e parafarmaci per gli assistiti con malattia rara, attraverso il parere del Gruppo tecnico per le malattie rare, descritto nel capitolo 1.

Il Gruppo tecnico per le malattie rare valuta se il farmaco è concedibile in esenzione basandosi su dati di letteratura scientifica.

La Regione Emilia-Romagna collabora da alcuni anni con la Regione Veneto, la Regione Friuli Venezia Giulia, la Provincia Autonoma di Trento e la Provincia Autonoma di Bolzano al fine di individuare protocolli farmacologici per i pazienti con malattia rara.

A tale proposito sono stati individuati diversi tavoli tecnici (distinti per branca specialistica) ai quali partecipano gli specialisti delle Regioni sopracitate con il compito di definire degli elenchi di principi attivi e di trattamenti per la cura di patologie rare da erogare in esenzione dalla partecipazione al costo, successivamente formalizzati con delibere di Giunta regionale o provinciale quali estensione dei Livelli Essenziali di Assistenza.

Oltre al lavoro effettuato sulle malattie rare neurologiche – il cui protocollo farmacologico è stato approvato con DGR n. 1832/2010 – sono stati approvati con DGR n. 54/2013 i protocolli farmacologici per la cistite interstiziale, per le patologie rare oculari, per le patologie rare dermatologiche e per le malattie metaboliche ereditarie.

Con DGR n. 1503/15 è stato aggiornato il protocollo per la cistite interstiziale sulla base dei nuovi lavori di letteratura scientifica disponibili.

## 4 Risultati

### 4.1 Registrazione dei casi

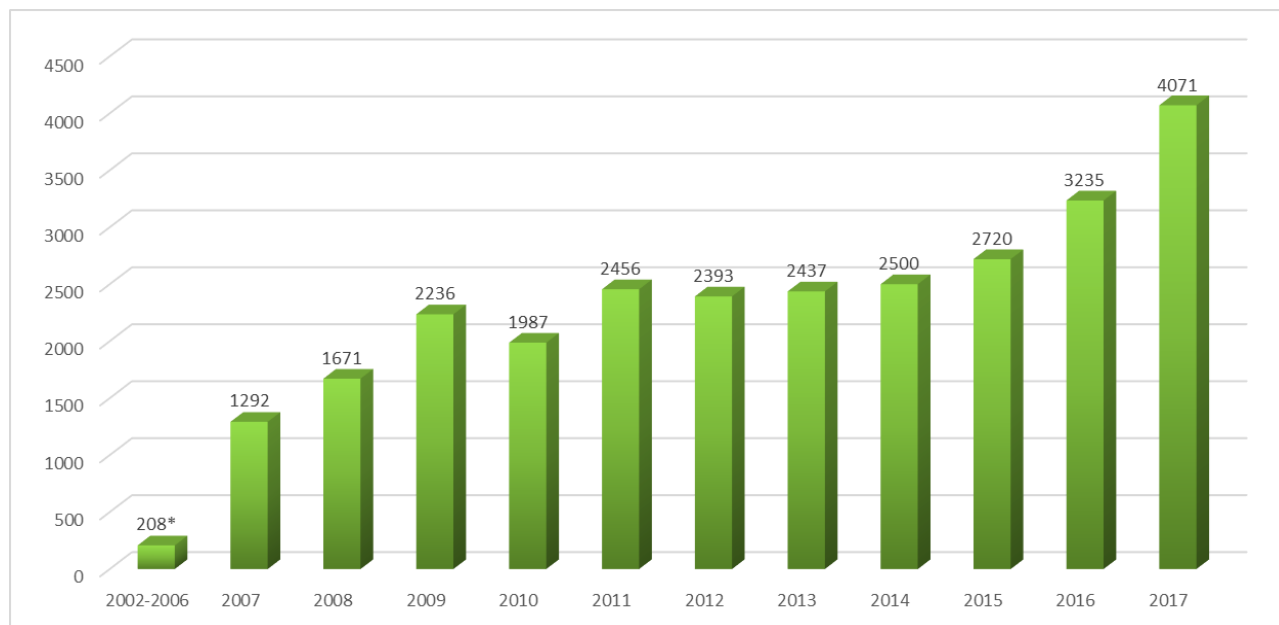


Figura 1 Andamento della registrazione dei casi per anno (2007-2017)

La Figura 1 mostra l'andamento nella registrazione dei casi per anno. Si può notare che dal 2011 il numero di certificazioni si è mantenuto costante, evidenziando che a partire da quell'anno il sistema di registrazione è a regime. Tale obiettivo si è raggiunto anche grazie alla gestione informatizzata del piano terapeutico. Infatti i pazienti possono ottenere in esenzione farmaci, parafarmaci, dietetici e dispositivi medici al di fuori dei LEA dalle farmacie ospedaliere solo attraverso una prescrizione sul sistema informativo, come descritto nel paragrafo 4.5.

I casi antecedenti al 2007 (contrassegnati con l'asterisco nella Figura 1) si riferiscono ai certificati inseriti dai centri della Regione Veneto per pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna.

L'incremento significativo che si registra nell'anno 2016 è collegato alla necessità dei centri di riferimento di inserire nel sistema la propria intera casistica al fine della candidatura alle reti di riferimento europee per le malattie rare (ERN). Il tema viene approfondito nel capitolo 7.

L'incremento osservato per l'anno 2017 è dovuto invece alle certificazioni per le nuove patologie inserite nell'elenco delle malattie rare con il DPCM 12 gennaio 2017.

## 4.2 Casistica

### 4.2.1 Attività dei centri di riferimento

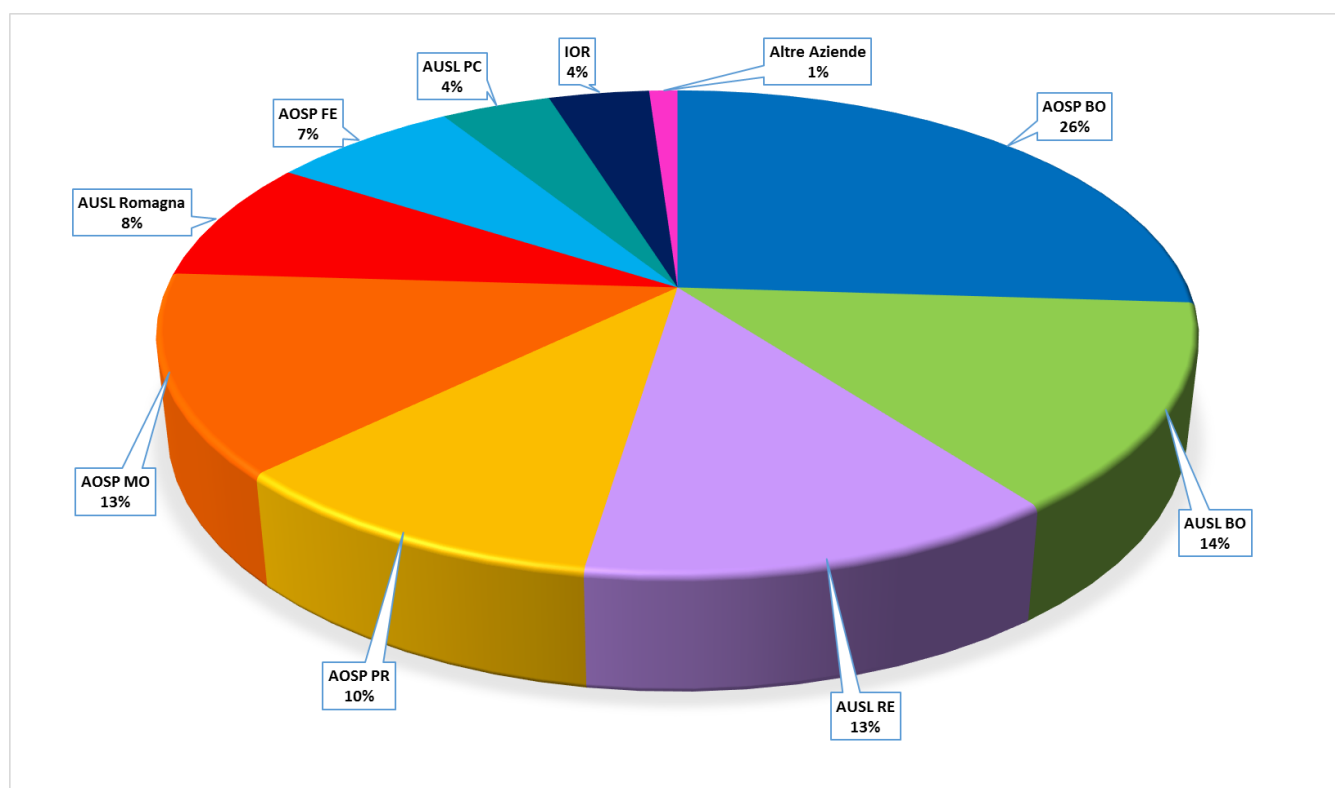
Azienda Certificatrice	No. Casi
Azienda USL di Piacenza	1.010
Azienda USL di Reggio Emilia	3.122
Azienda USL di Parma	32
Azienda USL di Modena	16
Azienda USL di Bologna	3.392
Azienda USL di Imola	212
Azienda USL della Romagna	2.014
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna	6.421
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara	1.726
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena	3.268
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma	2.550
Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna	923
<b>Totale complessivo</b>	<b>24.686</b>

**Tabella 1 Distribuzione dei casi per Azienda certificatrice**

I casi registrati dai Centri costituenti la rete regionale per le malattie rare nel periodo in esame sono stati 24.686.

Il 44% dei pazienti presi in carico afferisce agli ospedali della Città metropolitana di Bologna.

La maggior parte delle certificazioni (56%) viene effettuata dalle Aziende Ospedaliere e Ospedaliero-Universitarie.



**Figura 2 Distribuzione percentuale dei casi per Azienda**

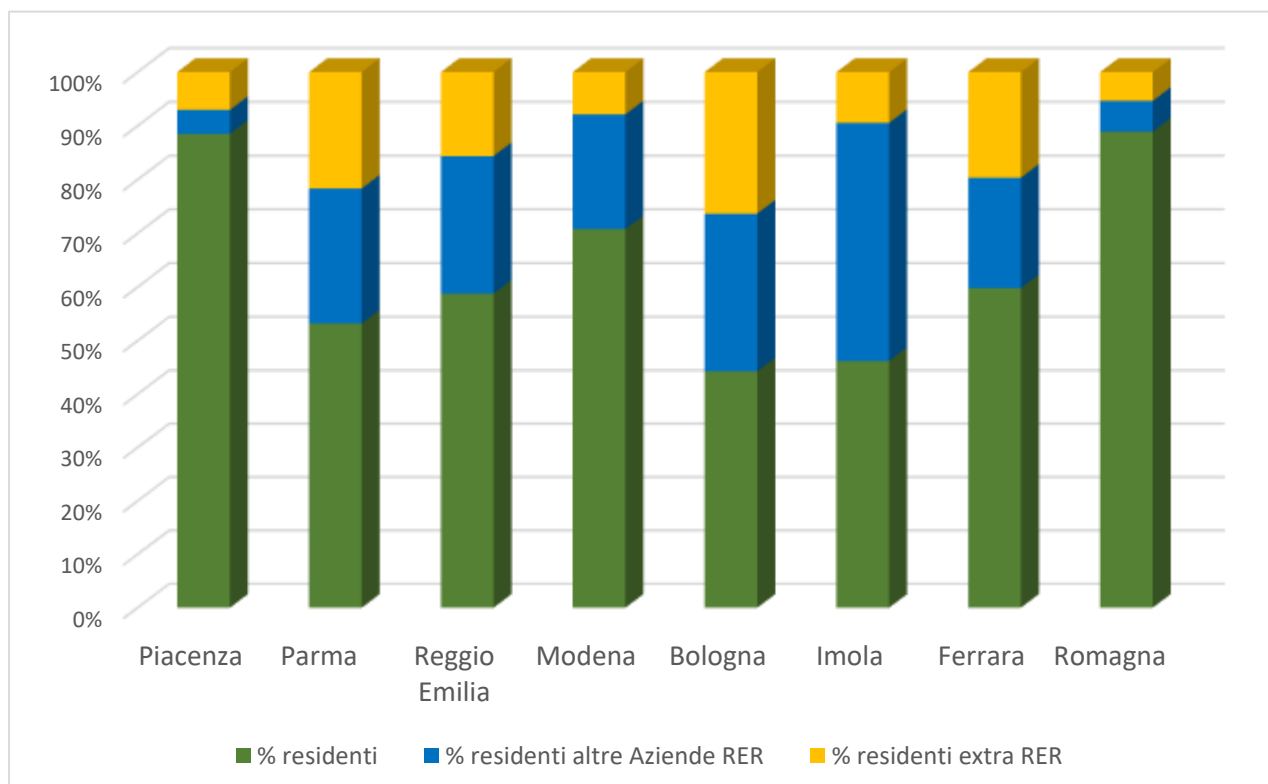
## 4.2.2 Indice di dipendenza della struttura dalla popolazione

**Tabella 2 Numero casi e indice di dipendenza della struttura della popolazione per Azienda USL**

Territorio su cui insistono le strutture	totale casi	% residenti	% residenti altre aziende RER	% extra RER
Piacenza	1.010	88,5%	4,5%	7,0%
Parma*	2.582	53,2%	25,1%	21,6%
Reggio Emilia*	3.122	58,8%	25,6%	15,6%
Modena*	3.284	70,8%	21,3%	7,9%
Bologna**	10.736	44,3%	29,4%	26,3%
Imola	212	46,2%	44,3%	9,4%
Ferrara*	1.726	59,8%	20,6%	19,6%
Romagna	2.014	88,9%	5,7%	5,4%
TOTALE	24.686			

\* = Sono compresi i dati delle strutture dell'Azienda USL e dell'Azienda Ospedaliera/Ospedaliero-Universitaria/IRCCS che insistono sulla stessa provincia

\*\* = Sono compresi i dati delle strutture dell'Azienda USL, dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria e dell'Istituto Ortopedico Rizzoli



**Figura 3 Indice di dipendenza della struttura della popolazione per Azienda USL**

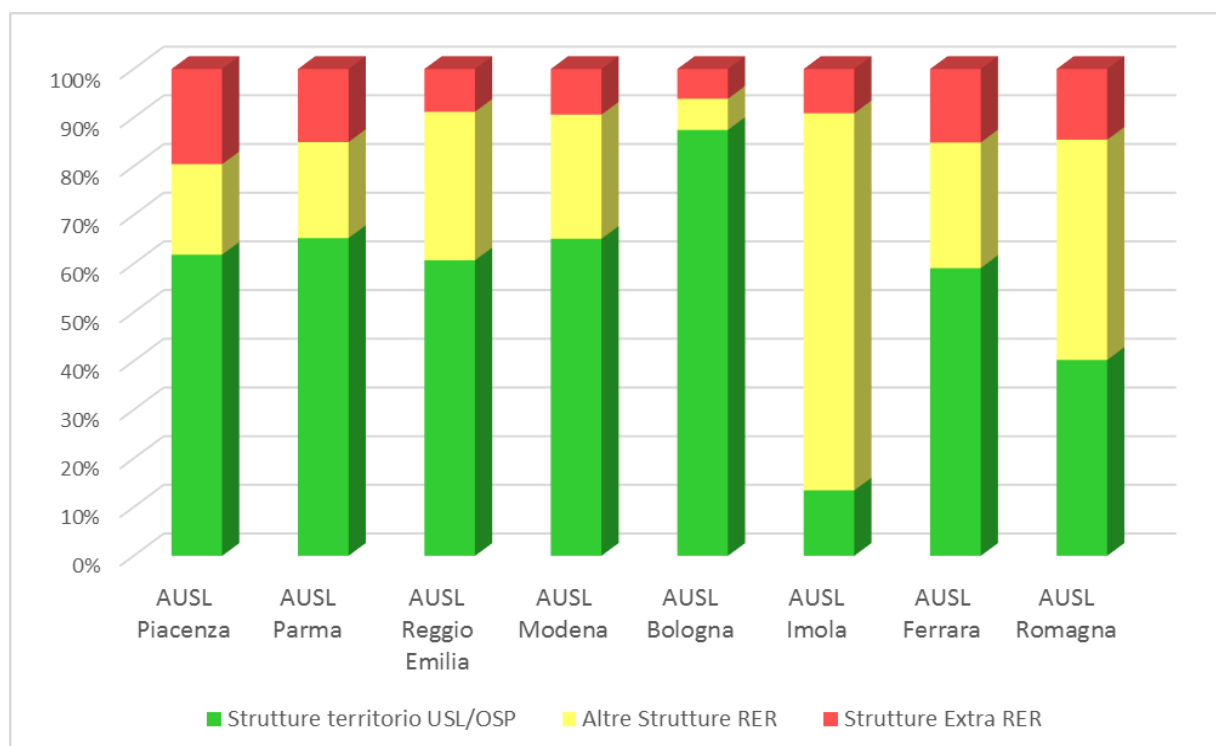
La Tabella 2 e la Figura 3 mettono in relazione le strutture di certificazione (classificate per territorio di competenza delle USL) con la residenza dei pazienti certificati dalle strutture.

Si evidenzia che in alcune provincie (per es. Piacenza) la maggioranza dei pazienti presi in carico dalle strutture è residente nella stessa provincia, mentre in altre (per es. Bologna) le strutture hanno in carico pazienti provenienti da altre Aziende USL della Regione o extra Regione. Nella provincia di Bologna insistono due IRCCS (Istituto Ortopedico Rizzoli e l'Istituto delle Scienze Neurologiche) che rappresentano importanti centri di attrazione anche per i residenti in altre Regioni.

### 4.2.3 Indice di dipendenza della popolazione dalla struttura

**Tabella 3 Numero casi e indice di dipendenza della popolazione dalla struttura**

Azienda USL di residenza	Totale casi	% assistiti in strutture insistenti sullo stesso territorio della USL di residenza	% assistiti in strutture insistenti su altri territori RER	% assistiti in strutture extra RER
Azienda USL di Piacenza	1.453	61,9%	18,6%	19,5%
Azienda USL di Parma	2.099	65,3%	19,7%	15,0%
Azienda USL di Reggio Emilia	3.015	60,7%	30,5%	8,8%
Azienda USL di Modena	3.564	65,1%	25,5%	9,4%
Azienda USL di Bologna	5.434	87,5%	6,4%	6,1%
Azienda USL di Imola	736	13,5%	77,4%	9,1%
Azienda USL di Ferrara	1.736	59,1%	25,8%	15,1%
Azienda USL della Romagna	4.485	40,2%	45,2%	14,5%
TOTALE	22.522			



**Figura 4 Indice di dipendenza della struttura della popolazione per Azienda USL**

La Tabella 3 e la Figura 4 mettono in relazione le aziende USL di residenza dei pazienti emiliano-romagnoli con i territori a cui afferiscono le strutture di certificazione. Si evidenzia che nella maggior parte dei casi più della metà dei pazienti viene certificata da strutture che insistono sulla stessa Azienda di competenza. Tale fenomeno è particolarmente rilevante nel territorio di Bologna dove la percentuale di assistiti in strutture insistenti sullo stesso territorio della USL di residenza raggiunge l'87,5%. La mobilità dei pazienti residenti a Imola e nella Romagna avviene prevalentemente verso i centri di Bologna.

#### 4.2.4 Età alla certificazione

La Figura 5 illustra la distribuzione dei casi per età alla certificazione riferiti ai residenti della Regione Emilia-Romagna.

L'analisi di questo dato conferma quanto riportato nelle elaborazioni degli anni passati e cioè che il 28,1% delle diagnosi di malattia rara viene effettuata in età pediatrica (da 0 a 14 anni).

La rilevazione di questo dato ha suggerito la creazione di una rete specifica sulle malattie rare pediatriche, istituita con delibera di Giunta regionale n. 1897/2011.

Il picco maggiore di certificazioni si osserva nella fascia 5-9 anni (11,1%).

A questo proposito si può rilevare che la maggior parte delle patologie certificate in tale fascia sono congenite, ovvero presenti alla nascita e di conseguenza potenzialmente individuabili più precocemente.

Il problema del ritardo diagnostico è ampiamente descritto nelle malattie rare che per la loro natura multi sistemica e per la variabilità dell'espressione fenotipica comportano spesso un tardivo riconoscimento della patologia. A questo proposito è fortemente raccomandabile la formazione al sospetto diagnostico dei pediatri di libera scelta.

Un ulteriore picco nelle certificazioni si osserva nella fascia di età compresa tra i 35 e i 49 anni (20,1%), in cui le malattie degenerative vengono maggiormente diagnosticate in relazione alla manifestazione clinica.

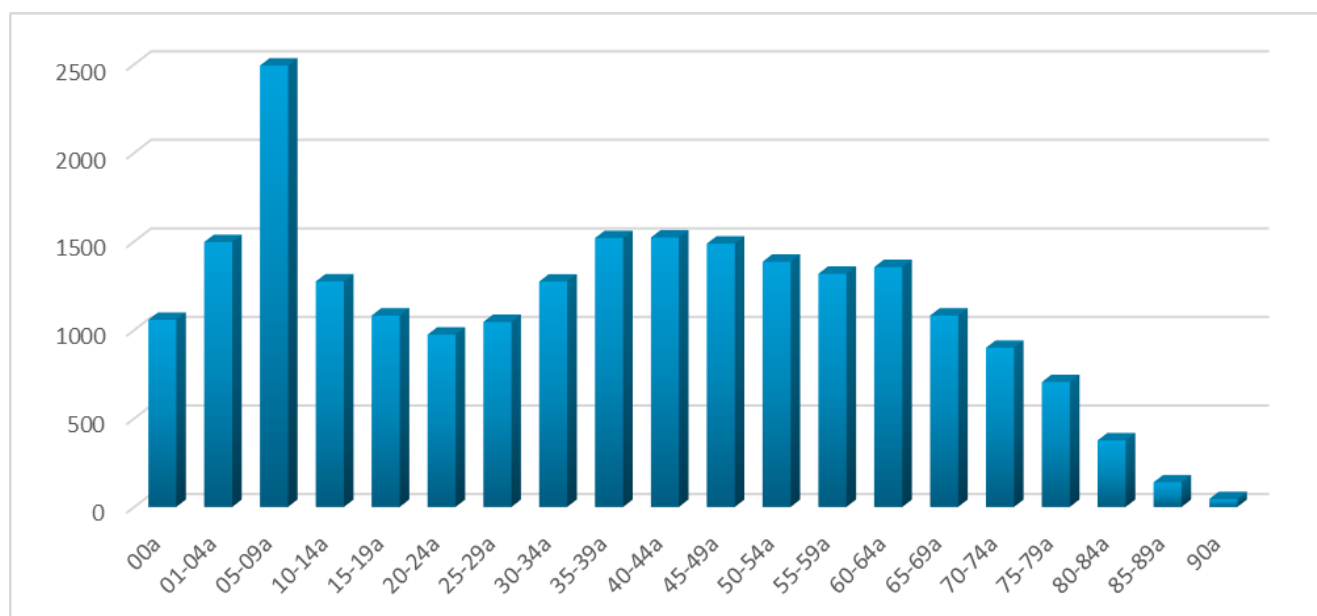


Figura 5 Distribuzione dei casi per età alla certificazione



### 4.2.5 Residenza

Il 18,9% dei pazienti seguiti nei centri della Regione provengono da altre Regioni, in particolare da quelle limitrofe e dalla Puglia. Tale dato conferma quanto emerso negli anni precedenti, evidenziando la forte attrattività dei centri emiliano-romagnoli.

Dei 22.522 pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna 2.454 (10,9%) sono in carico presso strutture di altre Regioni.

Nella Figura 6 vengono riportate le Regioni da cui provengono i pazienti in carico ai centri della Regione Emilia-Romagna (mobilità attiva – in verde) e le Regioni dove si recano i pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna (mobilità passiva – in rosso).

L'analisi complessiva della mobilità sanitaria ha evidenziato un saldo positivo tra mobilità attiva e mobilità passiva: infatti, in valori assoluti, è quasi doppio il numero di pazienti residenti in altre Regioni in carico a strutture emiliano-romagnole (attiva) rispetto a quello dei pazienti emiliano-romagnoli in carico a strutture di altre Regioni (passiva).

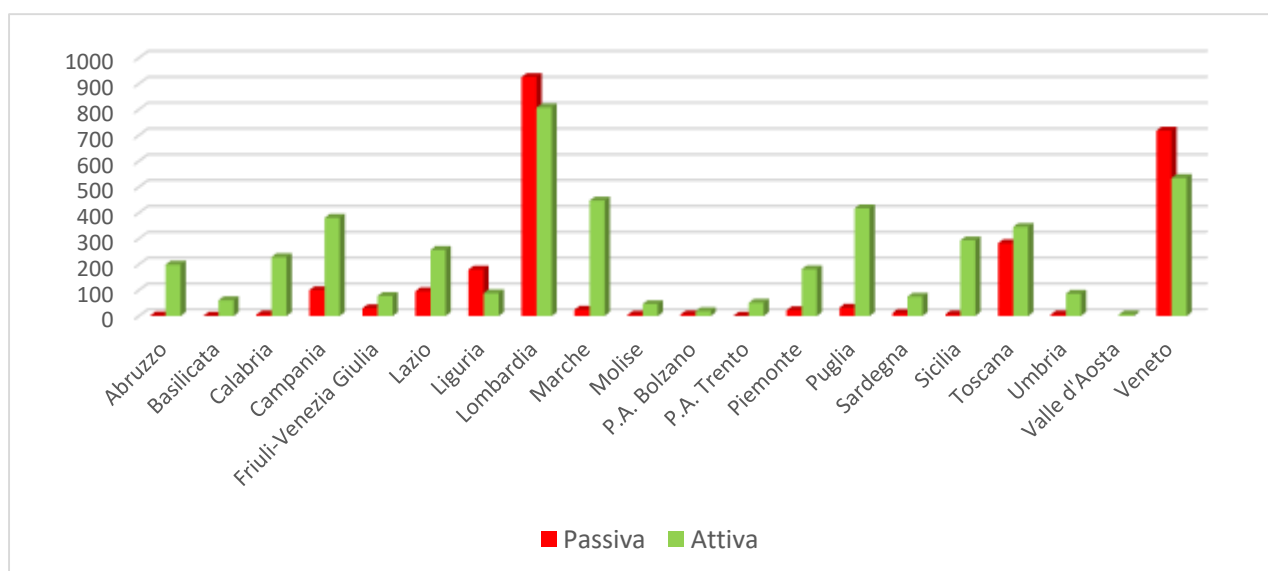


Figura 6 Mobilità

### 4.3 Gruppi di patologie

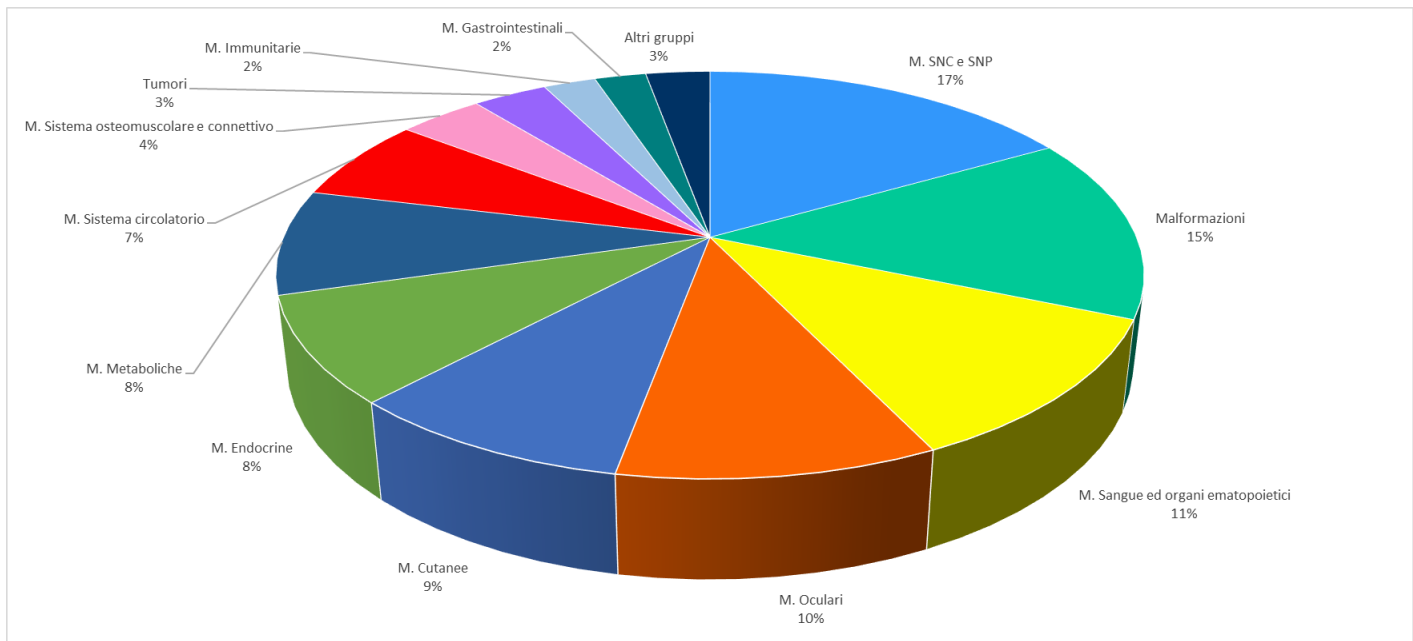


Figura 7 Gruppi di patologie

La Figura 7 illustra la suddivisione delle patologie certificate per i pazienti residenti nei gruppi di patologie.

L'analisi del dato rileva che il gruppo più rappresentato è quello delle malattie a carico del sistema nervoso (sia centrale che periferico) che rappresentano il 16,7% delle diagnosi.

Seguono le malformazioni congenite (14,6% delle diagnosi). Nel nuovo elenco allegato al DPCM 12 gennaio 2017 le patologie afferenti a tale gruppo sono state meglio classificate, raggruppandole per organo prevalente di interesse.

Quattro gruppi di patologie (Sistema nervoso, Malformazioni congenite, Sangue e Apparato visivo) rappresentano più della metà delle diagnosi (52,9%).

### 4.3.1 Casistica differenziata per gruppi di patologie: Età

Figura 8 illustra l'età alla certificazione differenziata per gruppi di patologie.

I gruppi di patologie che vengono quasi esclusivamente certificate in età adulta sono: malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo, malattie del sistema digerente e malattie dell'apparato visivo. Le patologie afferenti a questi gruppi infatti hanno prevalentemente un'insorgenza in età adulta. Da questo dato si desume come non sia fondamentale solo il pediatra di base per l'interpretazione dei sintomi che possono fare sospettare una malattia multi sistemica, ma anche il medico di medicina generale, che deve ricevere un'adeguata formazione al fine di sospettare che un insieme di sintomi possa essere riconducibile ad una malattia rara.

Quando il medico di medicina generale ha un sospetto di malattia rara può visualizzare i centri di riferimento regionali per la patologia sospettata per indirizzarvi il paziente utilizzando il motore di ricerca per le malattie rare, consultabile all'indirizzo <http://wwwservizi.regione.emilia-romagna.it/malattierare/>

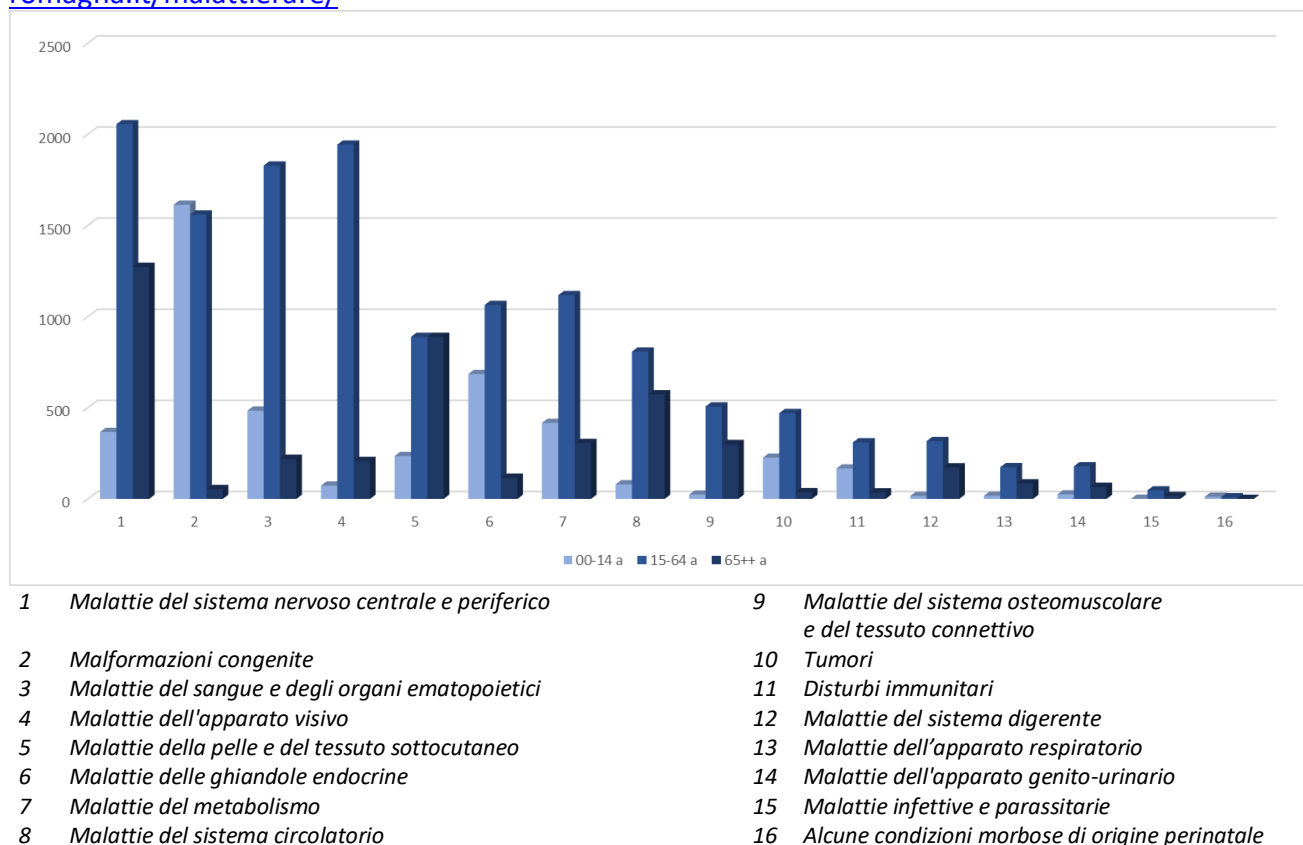


Figura 8 Distribuzione per gruppi di patologia ed età alla certificazione

### 4.3.2 Casistica differenziata per gruppi di patologie: Sesso

La Figura 9 illustra la relazione tra gruppo di patologia e sesso.

Le malattie delle ghiandole endocrine, della pelle e del tessuto sottocutaneo, del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo e dell'apparato genito-urinario interessano maggiormente il sesso femminile. Ad esclusione delle malattie delle ghiandole endocrine, le patologie afferenti a questi gruppi vengono certificate nell'età adulta.

Le malattie del metabolismo (minerali), le malattie del sistema nervoso periferico, le malattie del metabolismo (carboidrati) e le malattie del sangue e degli organi ematopoietici interessano maggiormente il sesso maschile. Tra questi gruppi figurano patologie ereditarie legate al cromosoma X che colpiscono esclusivamente pazienti maschi, come l'emofilia e la distrofia di Duchenne.

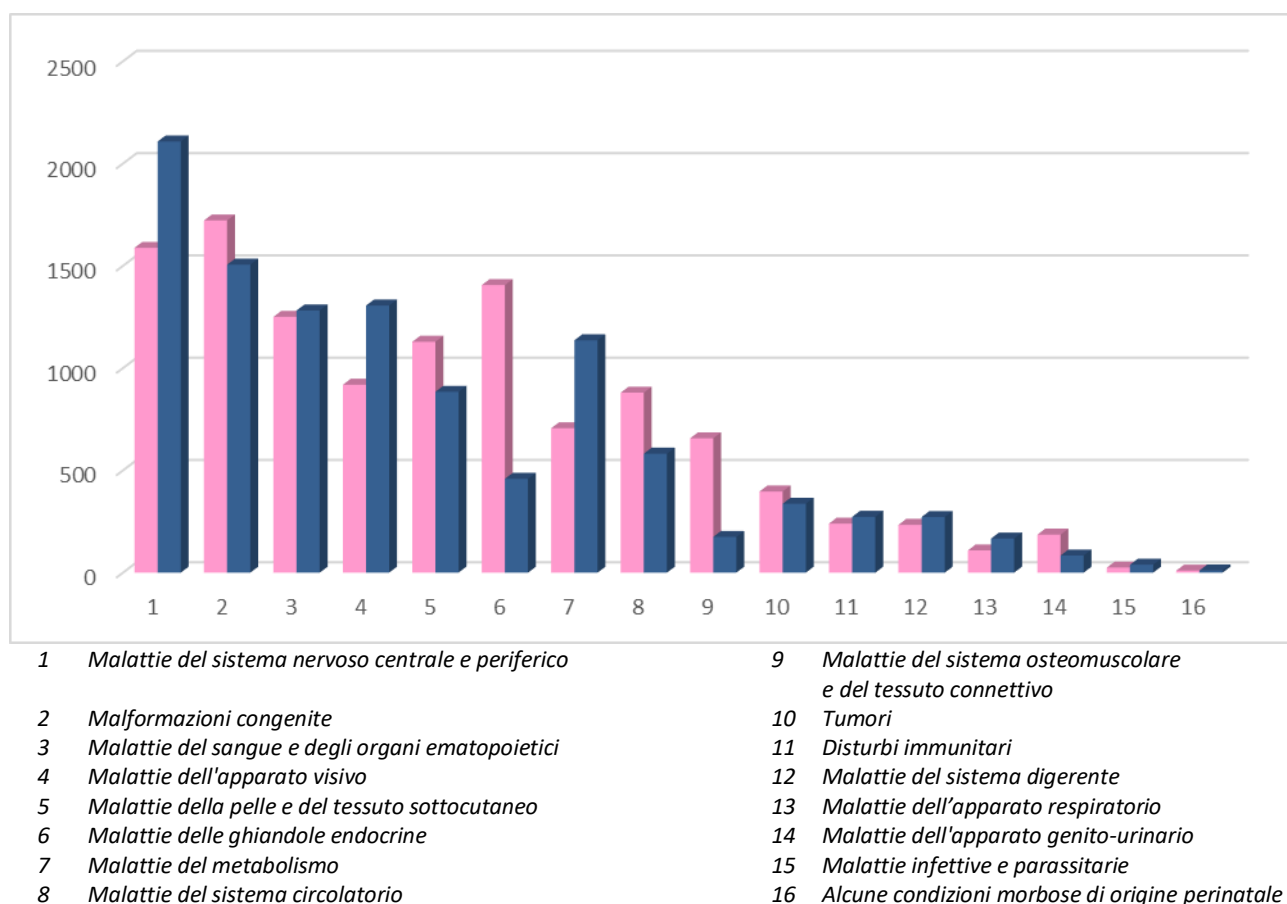


Figura 9 Distribuzione per gruppi di patologia e sesso

#### 4.4 Patologie maggiormente certificate

La Tabella 4 riporta le 20 patologie più certificate tra i pazienti residenti nella Regione Emilia-Romagna.

**Tabella 4 Patologie più frequentemente certificate (residenti in Regione Emilia-Romagna)**

	<i>Patologia</i>	<i>Numero totale casi</i>
1	CHERATOCONO	1.528
2	DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	1.310
3	ANEMIE EREDITARIE	1.056
4	LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	1.033
5	PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	982
6	SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	856
7	DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEL FERRO	605
8	NEUROFIBROMATOSI	592
9	DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	457
10	POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	399
11	DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	362
12	SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI	357
13	DISTROFIE MUSCOLARI	352
14	ACALASIA ISOLATA E ACALASIA ASSOCIATA A SINDROMI	349
15	NEUROPATIE EREDITARIE	346
16	ARTERITE A CELLULE GIGANTI	339
17	POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI	337
18	SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA	326
19	PEMFIGOIDE BOLLOSO	307
20	IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE	300
	ALTRE PATOLOGIE	10.329
	Totale complessivo	22.522

La Tabella 5 riporta le 20 patologie più certificate dai centri della Regione Emilia-Romagna. Il dato che emerge è sovrapponibile a quello riportato nella tabella precedente.

**Tabella 5 Patologie più frequentemente certificate (Centro certificante)** Errore. Il collegamento non è valido.

	<i>Patologia</i>	<i>Frequenza</i>	<i>%</i>	<i>Frequenza cumulata</i>	<i>% cumulata</i>
1	CHERATOCONO	1.578	6,4%	1.578	6,4%
2	DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	1.386	5,6%	2.964	12,0%
3	ANEMIE EREDITARIE	1.182	4,8%	4.146	16,8%
4	PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	1.085	4,4%	5.231	21,2%
5	LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	1.075	4,4%	6.306	25,5%
6	SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	878	3,6%	7.184	29,1%
7	CONDRODISTROFIE CONGENITE	741	3,0%	7.925	32,1%
8	DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEL FERRO	622	2,5%	8.547	34,6%
9	NARCOLESSIA	591	2,4%	9.138	37,0%
10	NEUROFIBROMATOSI	578	2,3%	9.716	39,4%
11	DIFETTI CONGENITI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA MITOCONDRIALE	421	1,7%	10.137	41,1%
12	SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI	392	1,6%	10.529	42,7%
13	POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	391	1,6%	10.920	44,2%
14	ARTERITE A CELLULE GIGANTI	381	1,5%	11.301	45,8%
15	SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE	380	1,5%	11.681	47,3%
16	NEUROPATIE EREDITARIE	364	1,5%	12.045	48,8%
17	SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA	351	1,4%	12.396	50,2%
18	POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI	347	1,4%	12.743	51,6%
19	PEMFIGOIDE BOLLOSO	329	1,3%	13.072	53,0%
20	DISTROFIE MUSCOLARI	328	1,3%	13.400	54,3%
	ALTRE PATOLOGIE	11.286	45,7%	24.686	100,0%
	Totale complessivo	24.686	100,0%		

Per un confronto tra le patologie più certificate dai singoli centri, si riporta nelle Tabelle successive (dalla Tabella 6 alla

Tabella 17) l'elenco delle 20 patologie maggiormente certificate dai centri afferenti a ciascuna Azienda.

Dall'analisi emerge che:

- le prime 20 patologie descrivono nelle diverse Aziende quote differenti di casistica; infatti in alcune Aziende le prime 20 rappresentano quasi la totalità della casistica, mentre in altre rappresentano poco più della metà. Il primo dei due fenomeni è legato all'alta specializzazione (Istituto Ortopedico Rizzoli) o al numero limitato di patologie che l'Azienda

- tratta, il secondo è legato invece alla presenza all'interno della stessa Azienda di centri specializzati in branche diverse;
- patologie come le connettiviti indifferenziate, il cheratocono e la sclerosi laterale amiotrofica sono certificate in pressoché tutte le Aziende in quanto si tratta di patologie più frequenti pur nell'ambito delle malattie rare;
  - patologie come le neurofibromatosi e le talassemie sono certificate in alcuni centri selezionati in quanto nei medesimi insistono centri Hub delle reti regionali come descritto nel capitolo 5;
  - patologie come la narcolessia e l'esostosi multipla sono di pertinenza pressoché esclusiva rispettivamente dell'Azienda USL di Bologna e dell'Istituto Ortopedico Rizzoli: la casistica così elevata in relazione alla rarità delle due condizioni conferma una particolare eccellenza a livello nazionale con una conseguente forte mobilità attiva di questi Centri, come confermato dalla Tabella 20;
  - la maggior parte dei casi di pubertà precoce idiopatica sono certificati dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, a conferma dell'alta specializzazione di tale Azienda nell'ambito delle patologie pediatriche.

**Tabella 6 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda USL di Piacenza**

<i>Patologia</i>	<i>Frequenza</i>	<i>%</i>	<i>% cumulata</i>
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEL FERRO	161	15,9%	15,9%
ANEMIE EREDITARIE	125	12,4%	28,3%
CHERATOCONO	113	11,2%	39,5%
DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	83	8,2%	47,7%
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	64	6,3%	54,1%
DISTROFIE EREDITARIE DELLA CORNEA	61	6,0%	60,1%
SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA	59	5,8%	65,9%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	51	5,0%	71,0%
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	42	4,2%	75,1%
PEMFIGOIDE BOLLOSO	24	2,4%	77,5%
PEMFIGO	20	2,0%	79,5%
DIFETTI CONGENITI DELLA OSSIDAZIONE MITOCONDRIALE DEGLI ACIDI GRASSI	18	1,8%	81,3%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEI CARBOIDRATI	15	1,5%	82,8%
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	14	1,4%	84,2%
COREA DI HUNTINGTON	13	1,3%	85,4%
DERMATOMIOSITE	13	1,3%	86,7%
CONNETTIVITE MISTA	12	1,2%	87,9%
MALATTIA DI BEHÇET	12	1,2%	89,1%
CRIOGLOBULINEMIA MISTA	11	1,1%	90,2%
FAVISMO	10	1,0%	91,2%
ALTRE PATOLOGIE	89	8,8%	100,0%
TOTALE	1.010	100,0%	

**Tabella 7 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda USL di Parma**

<i>Patologia</i>	<i>Frequenza</i>	<i>%</i>	<i>% cumulata</i>
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	31	96,9%	96,9%
SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE	1	3,1%	100,0%
TOTALE	32	100,0%	



**Tabella 8 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma**

Patologia	Frequenza	%	% cumulata
DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	385	15,1%	15,1%
CHERATOCONO	220	8,6%	23,7%
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	122	4,8%	28,5%
ANEMIE EREDITARIE	118	4,6%	33,1%
NEUROFIBROMATOSI	109	4,3%	37,4%
PEMFIGOIDE BENIGNO DELLE MUCOSE	107	4,2%	41,6%
FIBROSI RETROPERITONEALE	96	3,8%	45,4%
SINDROME DI COGAN	75	2,9%	48,3%
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	72	2,8%	51,1%
MALATTIA DI BEHÇET	65	2,5%	53,7%
NEUROPATIE EREDITARIE	64	2,5%	56,2%
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	60	2,4%	58,5%
SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA	56	2,2%	60,7%
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	55	2,2%	62,9%
ALTRE ANOMALIE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA, DEI TEGUMENTI E DELLE MUCOSE	52	2,0%	64,9%
PEMFIGOIDE BOLLOSO	50	2,0%	66,9%
SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI	45	1,8%	68,7%
GRANULOMATOSI EOSINOFILICA CON POLIANGITE	43	1,7%	70,4%
IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE	37	1,5%	71,8%
DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	30	1,2%	73,0%
ALTRE PATOLOGIE	689	27,0%	100,0%
TOTALE	2.550	100,0%	

**Tabella 9 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda USL di Reggio Emilia**

Patologia	Frequenza	%	% cumulata
CHERATOCONO	330	10,6%	10,6%
ANEMIE EREDITARIE	199	6,4%	16,9%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEL FERRO	165	5,3%	22,2%
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	129	4,1%	26,4%
MALATTIA DI BEHÇET	123	3,9%	30,3%
SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI	113	3,6%	33,9%
DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	104	3,3%	37,3%
IRIDOCICLITE ETROCROMICA DI FUCHS	92	2,9%	40,2%
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	89	2,9%	43,0%
NEUROFIBROMATOSI	70	2,2%	45,3%
MALATTIA DI TAKAYASU	67	2,1%	47,4%
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	63	2,0%	49,5%
NEUROPATIE EREDITARIE	55	1,8%	51,2%
OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	55	1,8%	53,0%
DERMATOMIOSITE	50	1,6%	54,6%
SINDROME DI VOGT-KOYANAGI-HARADA	50	1,6%	56,2%
GRANULOMATOSI CON POLIANGITE	44	1,4%	57,6%
SINDROME DI ARNOLD-CHIARI	43	1,4%	59,0%
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	41	1,3%	60,3%
SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE	41	1,3%	61,6%
ALTRE PATOLOGIE	1.199	38,4%	100,0%
TOTALE	3.122	100,0%	

**Tabella 10** Patologie maggiormente certificate dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

<i>Patologia</i>	<i>Frequenza</i>	<i>%</i>	<i>% cumulata</i>
ANEMIE EREDITARIE	248	7,6%	7,6%
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	221	6,7%	14,3%
CHERATOCONO	189	5,8%	20,0%
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	184	5,6%	25,6%
ACALASIA ISOLATA E ACALASIA ASSOCIATA A SINDROMI	156	4,8%	30,4%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEL FERRO	143	4,4%	34,7%
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	114	3,5%	38,2%
SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA	114	3,5%	41,7%
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	112	3,4%	45,1%
PEMFIGO	72	2,2%	47,3%
POLIPOSI FAMILIARE	65	2,0%	49,3%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE PORFIRINE E DELL'EME	64	1,9%	51,2%
NEUROFIBROMATOSI	63	1,9%	53,1%
PEMFIGOIDE BOLLOSO	61	1,9%	55,0%
FAVISMO	58	1,8%	56,8%
MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI PRIMITIVE	55	1,7%	58,4%
SARCOIDOSI	53	1,6%	60,0%
MALATTIE SPINOCEREBELLARI	49	1,5%	61,5%
DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	44	1,3%	62,9%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	42	1,3%	64,2%
ALTRE PATOLOGIE	1.177	35,8%	100,0%
TOTALE	3.284	100,0%	

**Tabella 11** Patologie maggiormente certificate dall'Azienda USL di Modena

<i>Patologia</i>	<i>Frequenza</i>	<i>%</i>	<i>% cumulata</i>
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	16	100,0%	100,0%
TOTALE	16	100,0%	

**Tabella 12 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda USL di Bologna**

Patologia	Frequenza	%	% cumulata
NARCOLESSIA	576	17,0%	17,0%
DIFETTI CONGENITI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA MITOCONDRIALE	395	11,6%	28,6%
CHERATOCONO	342	10,1%	38,7%
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	192	5,7%	44,4%
DISTROFIE MUSCOLARI	190	5,6%	50,0%
NEUROPATIE EREDITARIE	165	4,9%	54,8%
MALATTIE SPINOCEREBELLARI	141	4,2%	59,0%
SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI	141	4,2%	63,1%
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	128	3,8%	66,9%
DISTROFIE MIOTONICHE	125	3,7%	70,6%
SINDROME DI ARNOLD-CHIARI	86	2,5%	73,1%
SINDROME DI LENNOX-GASTAUT	86	2,5%	75,7%
AMILOIDOSI SISTEMICHE	69	2,0%	77,7%
POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI	68	2,0%	79,7%
COREA DI HUNTINGTON	62	1,8%	81,5%
ATROFIE MUSCOLARI SPINALI	54	1,6%	83,1%
NEUROFIBROMATOSI	53	1,6%	84,7%
AMARTOMATOSI MULTIPLE	52	1,5%	86,2%
MIOPATIE CONGENITE EREDITARIE	50	1,5%	87,7%
DISTONIE PRIMARIE	44	1,3%	89,0%
ALTRE PATOLOGIE	373	11,0%	100,0%
TOTALE	3.392	100,0%	

**Tabella 13 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna**

Patologia	Frequenza	%	% cumulata
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	590	9,2%	9,2%
DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	457	7,1%	16,3%
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	377	5,9%	22,2%
SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE	283	4,4%	26,6%
POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI	246	3,8%	30,4%
NEUROFIBROMATOSI	232	3,6%	34,0%
SINDROMI DA ANEUPLOIDIA CROMOSOMICA	226	3,5%	37,5%
SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE	206	3,2%	40,8%
IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE	198	3,1%	43,8%
SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI	192	3,0%	46,8%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	187	2,9%	49,7%
DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	181	2,8%	52,6%
ANEMIE EREDITARIE	129	2,0%	54,6%
ACALASIA ISOLATA E ACALASIA ASSOCIATA A SINDROMI	119	1,9%	56,4%
SINDROME DA PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE	106	1,7%	58,1%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEL FERRO	103	1,6%	59,7%
SINDROME DI NOONAN	103	1,6%	61,3%
FAVISMO	90	1,4%	62,7%
ALTRE ANOMALIE CONGENITE MULTIPLE CON RITARDO MENTALE	89	1,4%	64,1%
PEMFIGO	85	1,3%	65,4%
ALTRE PATOLOGIE	2.222	34,6%	100,0%
TOTALE	6.421	100,0%	

**Tabella 14 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda USL di Imola**

<i>Patologia</i>	<i>Frequenza</i>	<i>%</i>	<i>% cumulata</i>
CHERATOCONO	97	45,8%	45,8%
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	53	25,0%	70,8%
SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI	23	10,8%	81,6%
NEUROFIBROMATOSI	16	7,5%	89,2%
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	10	4,7%	93,9%
SINDROMI DA ANEUPLOIDIA CROMOSOMICA	7	3,3%	97,2%
IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE	3	1,4%	98,6%
SINDROME DI PRADER-WILLI	2	0,9%	99,5%
SINDROME DI ANGELMAN	1	0,5%	100,0%
TOTALE	212	100,0%	

**Tabella 15 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara**

<i>Patologia</i>	<i>Frequenza</i>	<i>%</i>	<i>% cumulata</i>
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	291	16,9%	16,9%
ANEMIE EREDITARIE	241	14,0%	30,8%
CHERATOCONO	107	6,2%	37,0%
DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	80	4,6%	41,7%
SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA	79	4,6%	46,2%
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	76	4,4%	50,6%
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	60	3,5%	54,1%
ALTRE ANOMALIE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA, DEI TEGUMENTI E DELLE MUCOSE	59	3,4%	57,5%
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	51	3,0%	60,5%
DISTONIE PRIMARIE	50	2,9%	63,4%
MALATTIA DI BEHÇET	46	2,7%	66,0%
POLIMIOSITE	42	2,4%	68,5%
DERMATOMIOSITE	40	2,3%	70,8%
SINDROMI CON CRANIOSINOSTOSI	34	2,0%	72,8%
NEUROPATIE EREDITARIE	31	1,8%	74,6%
GRANULOMATOSI CON POLIANGITE	30	1,7%	76,3%
MALATTIE SPINOCEREBELLARI	29	1,7%	78,0%
GRANULOMATOSI EOSINOFILICA CON POLIANGITE	24	1,4%	79,4%
PEMFIGO	24	1,4%	80,8%
CONNETTIVITE MISTA	23	1,3%	82,1%
ALTRE PATOLOGIE	309	17,9%	100,0%
TOTALE	1.726	100,0%	

**Tabella 16 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda USL della Romagna**

Patologia	Frequenza	%	% cumulata
DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	249	12,4%	12,4%
CHERATOCONO	180	8,9%	21,3%
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	160	7,9%	29,2%
ANEMIE EREDITARIE	122	6,1%	35,3%
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	85	4,2%	39,5%
CISTITE INTERSTIZIALE	84	4,2%	43,7%
PEMFIGOIDE BOLLOSO	78	3,9%	47,6%
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	75	3,7%	51,3%
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	75	3,7%	55,0%
FAVISMO	63	3,1%	58,1%
DIFETTI CONGENITI DEL TUBO DIGERENTE: AGENESIA, ATRESIE, FISTOLE E DUPLICAZIONI	60	3,0%	61,1%
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	53	2,6%	63,8%
PEMFIGO	47	2,3%	66,1%
MALATTIA DI LYME	44	2,2%	68,3%
SARCOIDOSI	43	2,1%	70,4%
GASTROENTERITE EOSINOFILA	37	1,8%	72,2%
POLIMIOSITE	36	1,8%	74,0%
MALATTIA DI BEHÇET	33	1,6%	75,7%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEL FERRO	32	1,6%	77,3%
MALFORMAZIONE ANO-RETTALE IN FORMA ISOLATA O SINDROMICA	29	1,4%	78,7%
ALTRE PATOLOGIE	429	21,3%	100,0%
TOTALE	2.014	100,0%	

**Tabella 17 Patologie maggiormente certificate dall'Istituto Ortopedico Rizzoli**

Patologia	Frequenza	%	% cumulata
CONDRODISTROFIE CONGENITE	667	72,3%	72,3%
OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	123	13,3%	85,6%
SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE	30	3,3%	88,8%
SINDROME DI MAFFUCCI	21	2,3%	91,1%
NEUROFIBROMATOSI	17	1,8%	93,0%
SINDROME DI PRADER-WILLI	17	1,8%	94,8%
SINDROMI CON ARTROGRIPOSI MULTIPLE CONGENITE	13	1,4%	96,2%
ISTIOCITOSI CRONICHE	7	0,8%	97,0%
SINDROME DI KLIPPEL-FEIL	7	0,8%	97,7%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DELLA VITAMINA D	6	0,7%	98,4%
ATROFIE MUSCOLARI SPINALI	3	0,3%	98,7%
SINDROME DI ARNOLD-CHIARI	3	0,3%	99,0%
MELOREOSTOSI	2	0,2%	99,2%
MIOPATIE CONGENITE EREDITARIE	2	0,2%	99,5%
NEUROPATIE EREDITARIE	2	0,2%	99,7%
ANGIOMATOSI CISTICA DIFFUSA DELL'OSSO	1	0,1%	99,8%
DISTROFIE MUSCOLARI	1	0,1%	99,9%
SINDROME DI RETT	1	0,1%	100,0%
TOTALE	923	100,0%	

La Tabella 18 illustra, per ciascuna Azienda sanitaria sede di centri autorizzati per la diagnosi e il trattamento delle malattie rare, il numero delle condizioni trattate dalla Azienda rispetto al totale delle condizioni rare registrate in Regione Emilia-Romagna (che ammonta a 255 condizioni, comprendenti singole patologie e gruppi di patologie).

Non sono ricomprese le Aziende USL di Reggio Emilia e Ferrara in quanto nelle rispettive province i centri autorizzati per la diagnosi e il trattamento delle malattie rare insistono sulle Aziende Ospedaliere e non sulle Aziende USL.

A conferma del dato riportato nel paragrafo 4.2.1 secondo il quale le Aziende Ospedaliere e Ospedaliero-Universitarie certificano il maggior numero di pazienti, si verifica anche la certificazione del maggior numero di patologie. A queste si aggiunge l'Azienda USL di Bologna in quanto sede dell'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche.

**Tabella 18 Numero di condizioni registrate dalle Aziende sanitarie**

<i>Azienda certificatrice</i>	<i>No. Malattie registrate</i>	<i>Percentuale rispetto al totale delle malattie registrate in RER</i>
Azienda USL di Piacenza	52	20%
Azienda USL di Parma	2	<1%
Azienda USL di Reggio Emilia	149	58%
Azienda USL di Modena	1	<1%
Azienda USL di Bologna	70	30%
Azienda USL di Imola	9	4%
Azienda USL della Romagna	79	31%
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma	116	45%
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena	137	54%
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna	176	69%
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara	62	24%
Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna	18	7%

La Tabella 19 riporta le 20 patologie più certificate tra i residenti in altre Regioni. I principali Centri che seguono queste patologie corrispondono in molti casi ai centri Hub identificati nelle reti Hub & Spoke attivate o ai centri afferenti agli IRCCS della Regione e ai centri che hanno ricevuto l'endorsement per la partecipazione alle ERN.

**Tabella 19 Patologie più frequentemente certificate tra i residenti in altre Regioni**

<i>Patologia</i>	<i>Numero casi</i>
CONDRODISTROFIE CONGENITE	544
NARCOLESSIA	416
DIFETTI CONGENITI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA MITOCONDRIALE	236
CHERATOCONO	186
ANEMIE EREDITARIE	156
DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	137
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	131
MALATTIA DI BEHÇET	112
OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	111
SINDROMI DA ANEUPLOIDIA CROMOSOMICA	111
SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE	108
SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE	101
SINDROME DA PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE	89
NEUROPATIE EREDITARIE	80
FIBROSI RETROPERITONEALE	75
PEMFIGOIDE BENIGNO DELLE MUCOSE	74
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	72
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	67
SINDROME DI COGAN	60
MALATTIE SPINOCEREBELLARI	52

Per evidenziare la capacità attrattiva regionale la Tabella 20 mostra quali sono le patologie con la quota di pazienti extra RER più alta (superiore al 50%), evidenziando in questo modo, al di là della frequenza assoluta dei casi, la massima richiesta extra regionale. Sono state escluse le patologie con meno di 20 casi complessivi.

**Tabella 20 Patologie più frequentemente certificate tra i residenti in altre Regioni**

<i>Patologia</i>	<i>Numero totale casi</i>	<i>% pazienti residenti extra RER</i>
SINDROME DA PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE	108	82,4%
SINDROME DI MAFFUCCI	21	81,0%
CONDRODISTROFIE CONGENITE	741	73,4%
SINDROME DI COGAN	84	71,4%
NARCOLESSIA	591	70,4%
MALATTIA DI EALES	34	64,7%
FIBROSI RETROPERITONEALE	122	61,5%
SINDROME DI VOGT-KOYANAGI-HARADA	61	60,7%
EPILESSIA MIOCLONICA PROGRESSIVA	29	58,6%
DIFETTI CONGENITI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA MITOCONDRIALE	421	56,1%

Analogamente, vengono riportate in Tabella 21 le 20 patologie più certificate tra i residenti in Regione Emilia-Romagna che sono a carico in centri al di fuori della Regione.

**Tabella 21** Patologie più frequentemente certificate in centri al di fuori della Regione per pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna

<i>Patologia</i>	<i>Numero casi</i>
DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	161
CHERATOCONO	131
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	95
ACALASIA ISOLATA E ACALASIA ASSOCIATA A SINDROMI	84
DISTROFIE MUSCOLARI	75
SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE	71
NEUROFIBROMATOSI	63
NEUROPATIE EREDITARIE	63
DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	56
MALATTIE SPINOCEREBELLARI	55
SINDROME DI ARNOLD-CHIARI	55
TELEANGECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA	55
ANGIOEDEMA EREDITARIO	52
IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE	52
AMILOIDOSI SISTEMICHE	46
CISTITE INTERSTIZIALE	43
OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	41
DISTROFIE MIOTONICHE	38
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEI CARBOIDRATI	34
ATROFIE MUSCOLARI SPINALI	30

Anche per la mobilità passiva, vengono riportate in Tabella 22 le patologie con la quota di pazienti residenti più alta (superiore al 50%), evidenziando in questo modo, al di là della frequenza assoluta dei casi, le patologie per le quali è massima la fuga. Sono state escluse le patologie con meno di 20 casi complessivi. Si può constatare che le patologie che soddisfano questi requisiti sono solo sei.

**Tabella 22** Patologie più frequentemente certificate in centri al di fuori della Regione per pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna

<i>Patologia</i>	<i>Numero totale casi</i>	<i>% pazienti residenti RER</i>
ANGIOEDEMA EREDITARIO	60	86,7%
ATRESIA BILIARE	23	65,2%
TELEANGECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA	85	64,7%
MUCOPOLISACCARIDOSI	25	64,0%
SINDROME DI RETT	30	60,0%
COLOBOMA CONGENITO OCULARE ISOLATO O SINDROMICO	24	54,2%



## 4.5 Piani terapeutici

### 4.5.1 Dati generali

Come descritto nel capitolo 2, dal 2011 sono stati informatizzati i piani terapeutici personalizzati (PTP) per i pazienti con malattia rara.

I medici dei centri redigono il PTP direttamente sul SIMR e le farmacie ospedaliere, collegate allo stesso sistema, possono visualizzare il PTP in tempo reale ed erogare i prodotti prescritti al paziente.

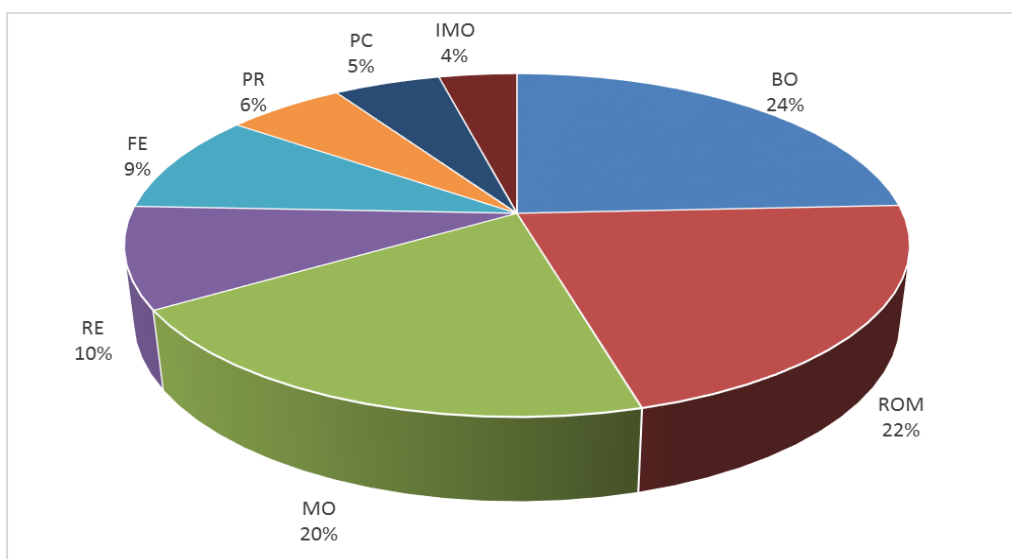
Anche la procedura di autorizzazione da parte del Gruppo Tecnico per le malattie rare (GTMR) di erogazione in esenzione dalla partecipazione al costo di farmaci, parafarmaci e integratori è stata automatizzata e il GTMR può visualizzare le richieste dei Centri ed esprimere il parere direttamente sul sistema.

Dall'introduzione del piano terapeutico nel Sistema Informativo al 31/12/2017, sono stati inseriti 19.812 piani terapeutici individuali, di cui 2.878 attivi. I pazienti che hanno usufruito di almeno un PTP sono 5.365 pazienti; mediamente i piani terapeutici per paziente sono 3 e ogni piano contiene una media di 2,8 prescrizioni.

Nella Tabella 23 e nella Figura 10 vengono riportati i dati relativi all'Azienda USL di residenza dei pazienti per i quali è stato inserito almeno un PTP.

**Tabella 23 Distribuzione dei PTP per Azienda USL di residenza**

<i>Azienda USL di residenza</i>	<i>Numero totale piani</i>
Azienda USL di Bologna	4.801
Azienda USL della Romagna	4.257
Azienda USL di Modena	4.045
Azienda USL di Reggio Emilia	1.889
Azienda USL di Ferrara	1.865
Azienda USL di Parma	1.156
Azienda USL di Piacenza	1.039
Azienda USL di Imola	760



**Figura 10 Distribuzione dei PTP per Azienda USL di residenza**

Nella Tabella 24 vengono riportati i dati relativi all'età alla prescrizione. Il dato conferma che più del 30% delle prescrizioni è riferito a pazienti in età pediatrica. La sola fascia di età compresa tra i 5 e i 9 anni copre il 14,4% di tutte le prescrizioni.

**Tabella 24 Età alla prescrizione dei PTP**

<i>Età alla prescrizione</i>	<i>Frequenza</i>	<i>%</i>	<i>Frequenza cumulata</i>	<i>% cumulata</i>
00a	535	2,7%	535	2,7%
01-04a	1.338	6,8%	1.873	9,5%
05-09a	2.858	14,4%	4.731	23,9%
10-14a	1.660	8,4%	6.391	32,3%
15-19a	1.265	6,4%	7.656	38,6%
20-24a	831	4,2%	8.487	42,8%
25-29a	838	4,2%	9.325	47,1%
30-34a	808	4,1%	10.133	51,1%
35-39a	1.116	5,6%	11.249	56,8%
40-44a	1.276	6,4%	12.525	63,2%
45-49a	1.177	5,9%	13.702	69,2%
50-54a	1.091	5,5%	14.793	74,7%
55-59a	1.013	5,1%	15.806	79,8%
60-64a	946	4,8%	16.752	84,6%
65-69a	987	5,0%	17.739	89,5%
70-74a	936	4,7%	18.675	94,3%
75-79a	707	3,6%	19.382	97,8%
80-84a	313	1,6%	19.695	99,4%
85-89a	109	0,6%	19.804	100,0%
90+a	8	0,0%	19.812	100,0%

La Tabella 25 riporta le 10 malattie/gruppi di malattie più rappresentate nei PTP, che insieme rappresentano più della metà dei PTP.

**Tabella 25 Malattie/Gruppi di malattie maggiormente rappresentati nei PTP**

<i>Codice di esenzione</i>	<i>Malattia/Gruppo di riferimento</i>	<i>Numero PTP inseriti</i>
RF0100	Sclerosi laterale amiotrofica	2.706
RC0040	Pubertà precoce idiopatica	1.764
RCG040	Disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi	1.552
RDG010	Anemie ereditarie	1.547
RCG020	Sindromi adrenogenitali congenite	1.173
RFG110	Distrofie retiniche ereditarie	799
RF0150	Narcolessia	660
RF0130	Sindrome di Lennox Gastaut	531
RFG080	Distrofie muscolari	317
RCG080	Disturbi da accumulo di lipidi	314

**Tabella 26 Principi attivi maggiormente prescritti**

<i>Principio attivo</i>	<i>Totale prescrizioni</i>
Riluzolo	2.593
Tocoferolo alfa	2.123
Leuprorelina acetato	1.309
Idrocortisone	1.248
Levoacetilcarnitina cloridrato	1.040
Colecalciferolo	989
Fludrocortisone acetato	867
Acido ascorbico	808
Deferoxamina mesilato	711
Levocarnitina	708
Folati	684
Lansoprazolo	677
Deferasirox	645
Idebenone	632
Modafinil	561
Deferiprone	531
Baclofene	516
Triptorelina	487
Acido acetilsalicilico	451
Immunoglobulina umana normale	431
Clobazam	411
Levetiracetam	409
Calcifediolo	383
Ubidecarenone	382
Amitriptilina cloridrato	372

La Tabella 26 riporta i 25 principi attivi più prescritti nei PTP, che rappresentano il 45,4% del totale delle prescrizioni.

La maggior parte dei farmaci riportati si riferiscono a malattie del sistema nervoso centrale.

Sono inoltre presenti tutti i farmaci utilizzati per la chelazione del ferro nelle anemie ereditarie.

#### 4.5.2 Dati relativi alle autorizzazioni del GTMR

Il Gruppo Tecnico per le malattie rare (GTMR) dal 2011 (anno di inserimento del PTP nel SIMR) esprime pareri relativi all'erogazione in esenzione dalla partecipazione al costo di farmaci, parafarmaci, dietetici e dispositivi medici direttamente sul sistema.

Al 31.12.2017, il GTMR ha valutato 8.099 PTP comprendenti 17.092 richieste, riferite a 2.714 pazienti.

In Figura 11 è rappresentato l'andamento per anno dei piani valutati. Si osserva che il numero delle richieste è in costante aumento nel tempo: questo fenomeno è ascrivibile alla maggiore disponibilità di letteratura scientifica riferita non solo alla ricerca di nuove molecole, ma anche all'utilizzo di molecole già esistenti nel trattamento delle patologie rare. Tale disponibilità permette ai clinici di prescrivere maggiormente farmaci in fascia C e/o off label.

Negli ultimi anni inoltre si sono sviluppati maggiori competenze dei clinici grazie ad una informazione mirata e un crescente interesse alla migliore assistenza per i pazienti con malattia rara.

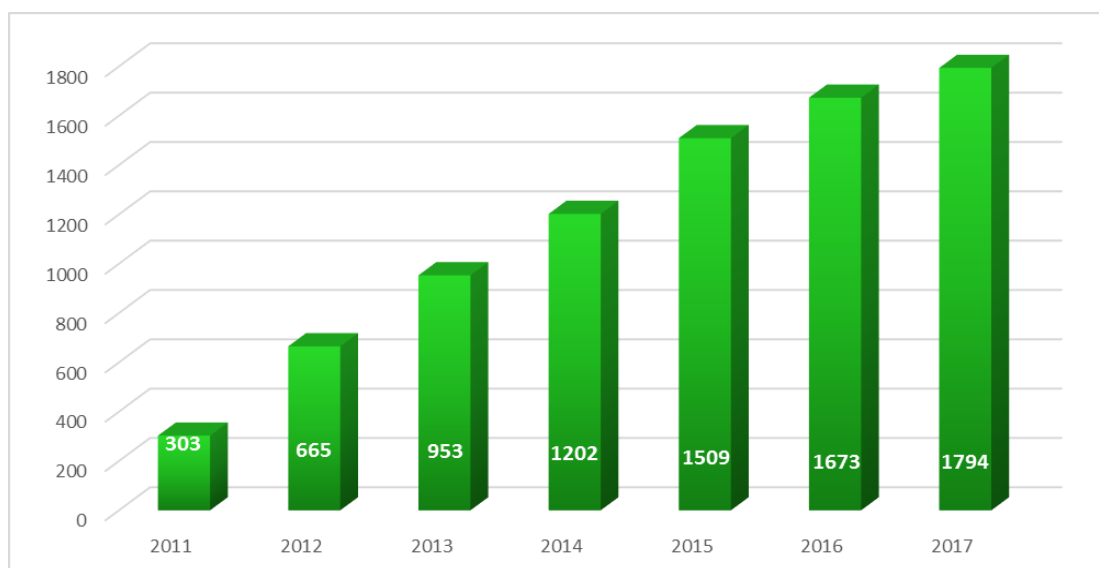


Figura 11 Andamento dei piani valutati dal GTMR

La Figura 12 riporta le categorie dei prodotti per i quali viene richiesta l'erogazione gratuita.

Come si può notare, i pazienti con malattia rara necessitano di molte tipologie di prodotti. Dopo i farmaci, la tipologia di prodotto più richiesta è quella dei parafarmaci. Infatti tra questi prodotti sono compresi gli integratori per i pazienti con malattie metaboliche ereditarie e le creme e prodotti per la detersione per i pazienti con malattie rare dermatologiche.

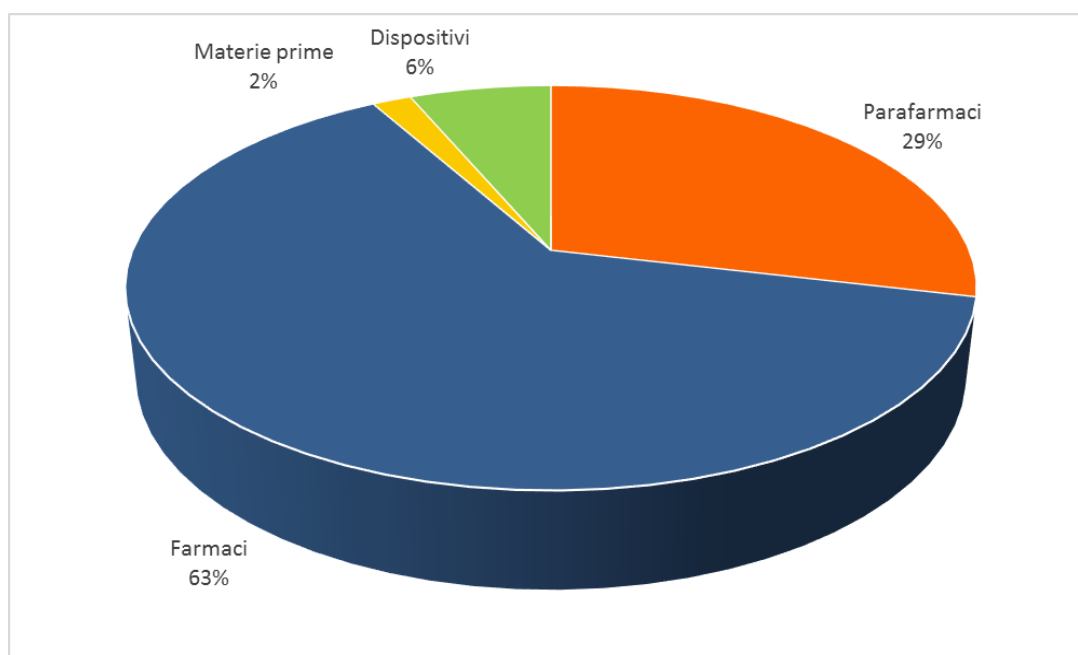


Figura 12 Tipologia dei prodotti richiesti al GTMR

La Tabella 27 illustra i gruppi di patologie più rappresentati nei piani contenenti richieste al GTMR. Il gruppo che comprende il maggior numero di richieste è quello delle malattie del sistema nervoso centrale e periferico (28,2%).

Tabella 27 Distribuzione per gruppi di patologia relativa ai pazienti con piani contenenti richieste di valutazione da parte del GTMR

Gruppi di patologie	no. pazienti con richieste al GTMR	% sul totale dei pazienti con richieste al GTMR
Malattie del sistema nervoso centrale e periferico	766	28,2%
Malattie del metabolismo	415	15,3%
Malformazioni congenite	258	9,5%
Malattie dell'apparato visivo	246	9,1%
Malattie del sistema circolatorio	225	8,3%
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	201	7,4%
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	159	5,9%
Malattie delle ghiandole endocrine	121	4,5%
Malattie dell'apparato genito-urinario	113	4,2%
Altri gruppi	210	7,7%
TOTALE	2.714	100,0%

La Tabella 28 illustra i 20 principi attivi più autorizzati relativamente all'erogazione gratuita e le principali condizioni per le quali sono stati richiesti (sono riportate le patologie per le quali sono rilevate almeno 20 richieste).

Molti di questi corrispondono a quelli elencati nella Tabella 26 e si riferiscono in particolare a malattie del sistema nervoso centrale, a malattie reumatologiche, a malattie oculari e a malattie endocrinologiche, a conferma di quanto illustrato nella Tabella 27.

**Tabella 28 Principi attivi maggiormente richiesti**

<i>Principio attivo</i>	<i>Numero autorizzazioni positive totali</i>	<i>Principali patologie</i>
Levoacetilcarnitina cloridrato	1.020	Sclerosi laterale amiotrofica
Levocarnitina	347	Disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi; Alterazioni congenite del metabolismo delle lipoproteine
Riboflavina	234	Alterazioni congenite del metabolismo delle lipoproteine; Sindrome di Kearns-Sayre ; Malattia di Leigh; Sindrome MELAS
Clobazam	231	Sindrome di Lennox Gastaut
Immunoglobulina umana normale	222	Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante
Metotrexato sodico	178	Arterite a cellule giganti; Dermatomiosite
Ubidecarenone	169	Disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi; Alterazioni congenite del metabolismo delle lipoproteine; Malattie spinocerebellari
Omega polienoici (esteri etilici di acidi grassi polinsaturi)	161	Distrofie retiniche ereditarie
Testosterone undecanoato	149	Sindrome di Kallmann; Deficienza di ACTH
Micofenolato mofetile	146	Polimiosite; Dermatomiosite
Rituximab	128	Crioglobulinemia mista; Granulomatosi di Wegener; Polimiosite; Dermatomiosite
Testosterone	125	Sindrome di Kallmann; Deficienza di ACTH
Tiamina cloridrato	124	Malattia di Leigh
Colecalciferolo	121	Distrofie muscolari
Acido ascorbico	114	Sindrome di Kartagener
Condroitin sodio solfato/sodio ialuronato	108	Cistite interstiziale
Creatina monoidrato	106	Sindrome di Kearns-Sayre
Nitrazepam	99	Sindrome di Lennox Gastaut
Magnesio pidolato	92	Sindrome di Gitelman; Sindrome di Rett
Idebenone	88	Atassia di Friedreich; Sindrome di Leigh; Atrofia ottica di Leber

La Figura 13 riassume i pareri espressi dal GTMR. La maggioranza dei pareri negativi è riferita alle richieste provenienti dai Centri delle altre Regioni in quanto la documentazione che accompagna la richiesta non sempre è esaustiva per la valutazione.

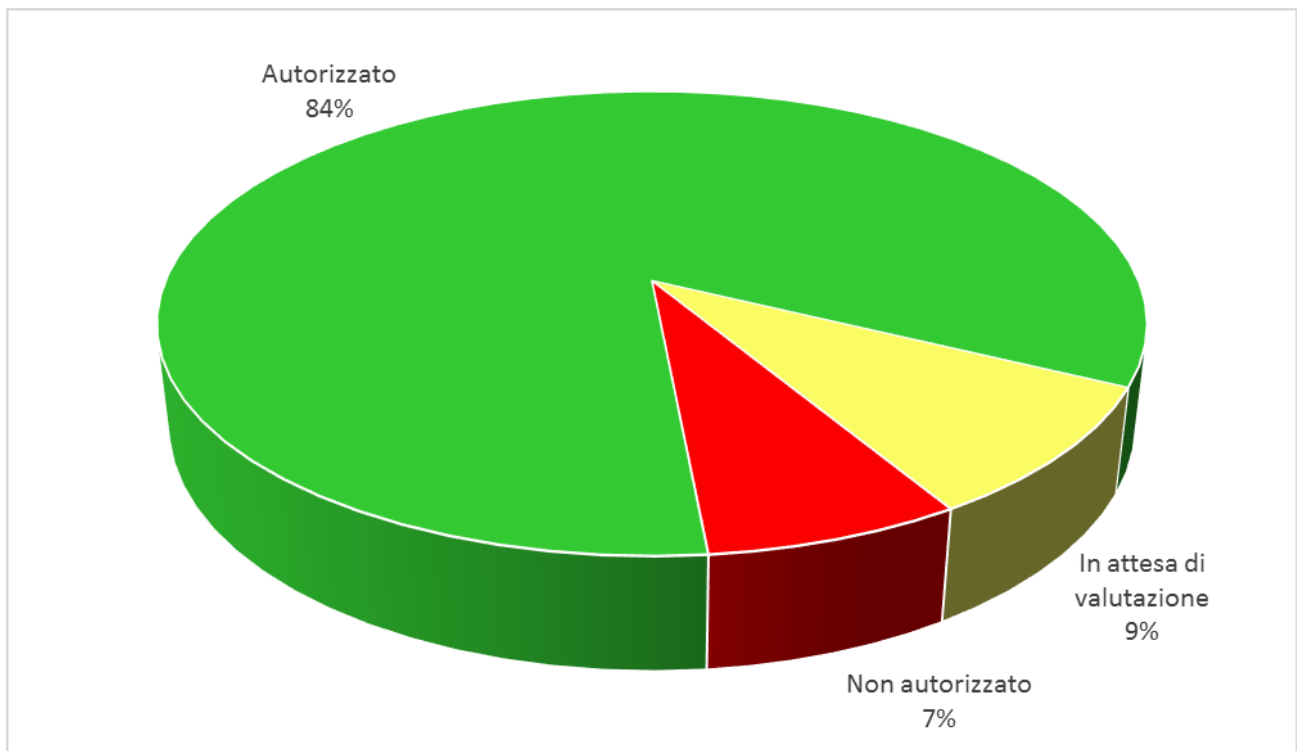


Figura 13 Pareri del GTMR

## 5 Reti HUB & SPOKE

Il modello Hub & Spoke è definito dal Piano Sanitario Regionale 1999-2001 e dalla DGR n. 556/2000 "Approvazione di linee guida per l'attuazione del Piano Sanitario Regionale 1999-2001". La DGR n. 1267/2002 "Approvazione di linee guida per l'organizzazione delle aree di attività di livello regionale secondo il modello Hub & Spoke" comprende le malattie rare tra le discipline per le quali è prevista l'attivazione di reti Hub & Spoke.

La Regione Emilia-Romagna, nell'ambito della rete per le Malattie Rare, ha istituito diverse reti secondo il modello Hub & Spoke dedicate a singole patologie o a gruppi di patologie.

Le reti istituite ad oggi sono riassunte in Tabella 29.

**Tabella 29 Reti Hub & Spoke per malattie rare attivate**

<i>Patologia rara</i>	<i>Delibera di istituzione della Rete Hub &amp; Spoke</i>
Malattie emorragiche congenite	1267/02
Anemie emolitiche ereditarie	1708/05
Glicogenosi	395/06
Fibrosi Cistica	396/06
Sindrome di Marfan	1966/06
Malattie rare scheletriche	1110/09
Malattie rare pediatriche	1897/11
Malattie metaboliche ereditarie	1898/11
Neurofibromatosi tipo 1	610/15

In ogni rete sono specificate le funzioni degli Hub e degli Spoke e per ogni patologia/gruppo di patologie sono identificati percorsi diagnostico-assistenziali condivisi e applicati in modo uniforme su tutto il territorio regionale nella presa in carico degli assistiti. Sono definiti anche protocolli terapeutici per la prescrizione e la somministrazione di farmaci inclusi e non inclusi nei Livelli Essenziali di Assistenza, innovativi e ad alto costo.

Le funzioni del centro Hub sono riassunte di seguito:

- ha funzioni di riferimento e coordinamento dell'intera rete;
- mantiene un sistema dinamico di relazioni con i centri Spoke, diversificato a seconda del diverso livello di complessità assistenziale;
- definisce, in collaborazione con i centri Spoke, i protocolli di trattamento;
- coordina le competenze multispecialistiche, individuando il team di specialisti che garantisce al paziente il corretto percorso multidisciplinare diagnostico e di follow up;
- valuta i casi più complessi inviati dai centri Spoke;
- coordina la formazione per gli operatori sanitari;
- organizza audit clinici;
- organizza e realizza, in collaborazione con i centri Spoke e le Associazioni dei pazienti, attività di informazione/formazione per pazienti, famiglie e associazioni;
- implementa il registro regionale per le malattie rare;
- mantiene i rapporti con le Associazioni;
- mantiene i contatti con l'Assessorato Politiche per la Salute della Regione per la definizione di obiettivi e documenti tecnici.



Le funzioni del centro Spoke:

- effettua diagnosi e offre assistenza globale e counselling ai pazienti in tutte le fasi della malattia sulla base dei protocolli diagnostico-terapeutici condivisi;
- collabora con il centro Hub per le diagnosi e il trattamento dei casi complessi;
- organizza e realizza, in collaborazione con il centro Hub e le Associazioni dei pazienti, attività di informazione/formazione per pazienti, famiglie e associazioni;
- partecipa agli audit clinici;
- implementa il registro regionale per le malattie rare;
- mantiene i rapporti con le Associazioni.

Per la Sclerosi Laterale Amiotrofica e i Disordini ereditari trombofilici sono stati attivate delle reti a network i cui nodi sono distribuiti in tutte le province della Regione.

Relativamente alle reti per le malattie emorragiche congenite e le anemie emolitiche ereditarie, sono stati approvati con delibere di Giunta regionale documenti di pianificazione pluriennale che definiscono nello specifico gli obiettivi che i Centri appartenenti alle reti devono raggiungere.

## 6 Tumori rari

Con l'Accordo Stato-Regioni del 21 settembre 2017 si è approvata la rete nazionale dei tumori rari, definendone la governance e l'organizzazione e specificandone gli obiettivi e le modalità di relazione tra i vari nodi, ovvero fra i centri provider (fornitori di servizi di consulenza) e user (richiedenti i servizi).

Nello stesso documento viene definita una suddivisione dei tumori rari in famiglie per le quali verranno individuati i corrispettivi PDTA.

In Regione Emilia-Romagna con la Determinazione del Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali n. 12320/13, si è istituito un gruppo di lavoro costituito dai clinici con la maggiore casistica ed esperienza, così come evidenziato dall'esame dei dati ricevuti in merito dalle Aziende Sanitarie.

Il gruppo di lavoro ha individuato come primo obiettivo la definizione della rete dei tumori stromali gastrointestinali (GIST) e dei Sarcomi viscerali redigendone una prima bozza di PDTA. Con la Determinazione del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 20731/17 si è costituito il tavolo tecnico sul tema specifico che sta attualmente lavorando alla definitiva identificazione della rete e approvazione del PDTA.

Obiettivo di questa Regione è quello di effettuare il medesimo percorso relativamente ad altri tre grandi gruppi di tumori rari: i Sarcomi ossei, i tumori neuroendocrini e i tumori neurologici.

Come precisato nel capitolo successivo, la Commissione Europea dal 2014 ha previsto la necessità di costituire degli European Reference Network per le malattie rare e i tumori rari. Tutti i centri clinici candidati della Regione Emilia-Romagna hanno ricevuto l'endorsement e sono poi entrati quali full members nei rispettivi ERN.

## 7 Le reti europee di riferimento per le malattie rare: European Reference Network (ERN)

La Direttiva europea sul diritto dei malati alle cure transfrontaliere consente ai cittadini di farsi curare presso i servizi sanitari di altri Paesi, ottenendo il rimborso da parte del proprio Paese nella misura prevista dal "paniere di prestazioni" nazionale. La medesima Direttiva prevede che la Commissione Europea sostenga lo sviluppo di reti di riferimento europee per le malattie rare (ERN) tra gli stati membri. Gli ERN sono network di centri di expertise prestatori di cure sanitarie, con un'organizzazione che supera i confini del singolo stato.

La collaborazione tra gli stati membri dell'Unione Europea può fornire un valido supporto alla condivisione di expertise assicurando lo scambio di conoscenze tra professionisti, permettendo la diffusione delle conoscenze più recenti e delle informazioni più solide e migliorando di conseguenza l'assistenza e la qualità di vita delle persone con malattia rara.

Gli ERN sono costituiti dai centri di expertise che – in rete fra loro – consentono ai medici di accedere alle conoscenze superando i confini del proprio Paese, promuovendo la condivisione e la diffusione delle conoscenze e delle esperienze piuttosto che gli spostamenti dei pazienti attraverso il territorio dell'Unione Europea.

Gli ERN sono stati organizzati per gruppi di malattie rare e attualmente ne sono stati approvati 24, descritti nella Tabella 30.

Tabella 30 ERN attivate

<i>Nome rete</i>	<i>Gruppo tematico</i>	<i>Ospedale coordinatore</i>
BOND	Rare Bone Disorders	Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna – ITALY
CRANIO	Rare Craniofacial anomalies and ENT disorder	Erasmus Medical Centre, Rotterdam – THE NETHERLANDS
ENDO-ERN	Rare Endocrine Diseases	Leiden University Medical Centre – THE NETHERLANDS
EpiCARE	Rare and Complex Epilepsies	UCL Institute of Child Health – UNITED KINGDOM
ERKNET	European Rare Kidney Diseases Reference Network	Heidelberg University Hospital – GERMANY
ERN-RND	Rare Neurological Diseases	University Hospital Tübingen – GERMANY
ERNICA	Rare Gastrointestinal Diseases (Rare Inherited & Congenital Anomalies)	Erasmus Medical Centre, Rotterdam – THE NETHERLANDS
ERN LUNG	Rare Pulmonary Diseases	Klinikum Goethe University Frankfurt – GERMANY
ERN-Skin	Rare and Undiagnosed Skin Disorders	MAGEC (Centre de Référence des Maladies Rares et Génétiques à Expression Cutanée), Service de Dermatologie, Hôpital Necker Enfants Malades – FRANCE
EURACAN	Rare Adult Cancers (Solid Tumours)	General Cancer Centre Léon Bérard – FRANCE
EuroBloodNet	Rare Haematological Diseases	Service d'hématologie séniors, Hôpital St Louis FRANCE

<i>Nome rete</i>	<i>Gruppo tematico</i>	<i>Ospedale coordinatore</i>
EURO-NMD	Rare Neuromuscular Diseases	Newcastle Upon Tyne Hospitals (John Walton Muscular Dystrophy Research Centre) UNITED KINGDOM
ERN-EYE	Rare Eye Diseases	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg – FRANCE
ERN GENTURIS	European Reference Network on GENetic TUmour Risk Syndromes	University Medical Center St Radboud, Nijmegen – THE NETHERLANDS
GUARD-HEART	Gateway to Uncommon And Rare Diseases of the HEART	Academic Medical Centre, Amsterdam – THE NETHERLANDS
ITHACA	Congenital Malformations and Rare Intellectual Disability	Central Manchester University Hospitals, UNITED KINGDOM
MetabERN	Rare Hereditary Metabolic Disorders	Centre for Rare Diseases (ZSE) Helios Dr. Schmidt Kliniken Wiesbaden – GERMANY
PaedCan-ERN	Paediatric Cancer ERN (haemato-oncology)	St. Anna Kinderkrebsforschung e.V.– AUSTRIA
RARE-LIVER	Rare Hepatological Diseases	Newcastle Upon Tyne Hospitals – UNITED KINGDOM
ReCONNET	Rare Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases	Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana- ITALY
RITA	Rare Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Disease Network	Newcastle upon Tyne Hospitals Foundation Trust, UNITED KINGDOM
TRANSCHILD	TRANSPLANTATION IN CHILDREN – (incl. HSCT, heart, kidney, liver, intestinal, lung and multiorgan)	Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Paz-IdiPAZ (SPAIN)
VASCern	Rare Multi-systemic Vascular Diseases	CHU Paris Nord-Val de Seine – Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, FRANCE
EUROGEN (in via di definizione)	Rare Urogenital Diseases	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust – UNITED KINGDOM

La diffusione delle conoscenze attraverso gli ERN favorirà la creazione di database di informazioni condivise e lo sviluppo di protocolli di buone pratiche e di ricerca nel campo delle malattie rare.

Gli stati membri rimangono i primi responsabili dell'organizzazione e della prestazione delle cure sanitarie, e la partecipazione a livello nazionale agli ERN è volontaria. Perché un centro clinico si possa candidare a partecipare ad un ERN è necessario che riceva prima l'*endorsement* del proprio Paese, e a tal fine il Ministero della Salute ha istituito un Organismo tecnico costituito da propri esperti, da rappresentanti delle Regioni e Province Autonome e dell'Istituto Superiore di Sanità al fine di valutare le candidature dei centri.

Nei numerosi incontri dell'Organismo sono stati valutati – attraverso una serie di parametri fra i quali prioritariamente la casistica e le relazioni esistenti a livello europeo – le richieste di *endorsement* dei centri, i cui requisiti erano già stati precedentemente verificati dai coordinamenti regionali per le malattie rare.

La casistica dei centri clinici è emersa dai dati del registro nazionale malattie rare, costituito dai flussi di dati provenienti dai singoli registri regionali.

Al termine dei lavori dell'Organismo nazionale, agli ospedali della Regione Emilia-Romagna sono stati rilasciati 26 *endorsement*, come rappresentato in Figura 14.

I centri che hanno ricevuto l'*endorsement* hanno potuto candidarsi presso i Coordinatori degli ERN per partecipare alle reti, e attualmente 14 centri sono stati accolti quali *full member* (evidenziati nella Figura 15 in verde).

I centri che attualmente non sono in possesso dei requisiti necessari per essere individuati quali *full member* potranno essere individuati quali *associated member*.

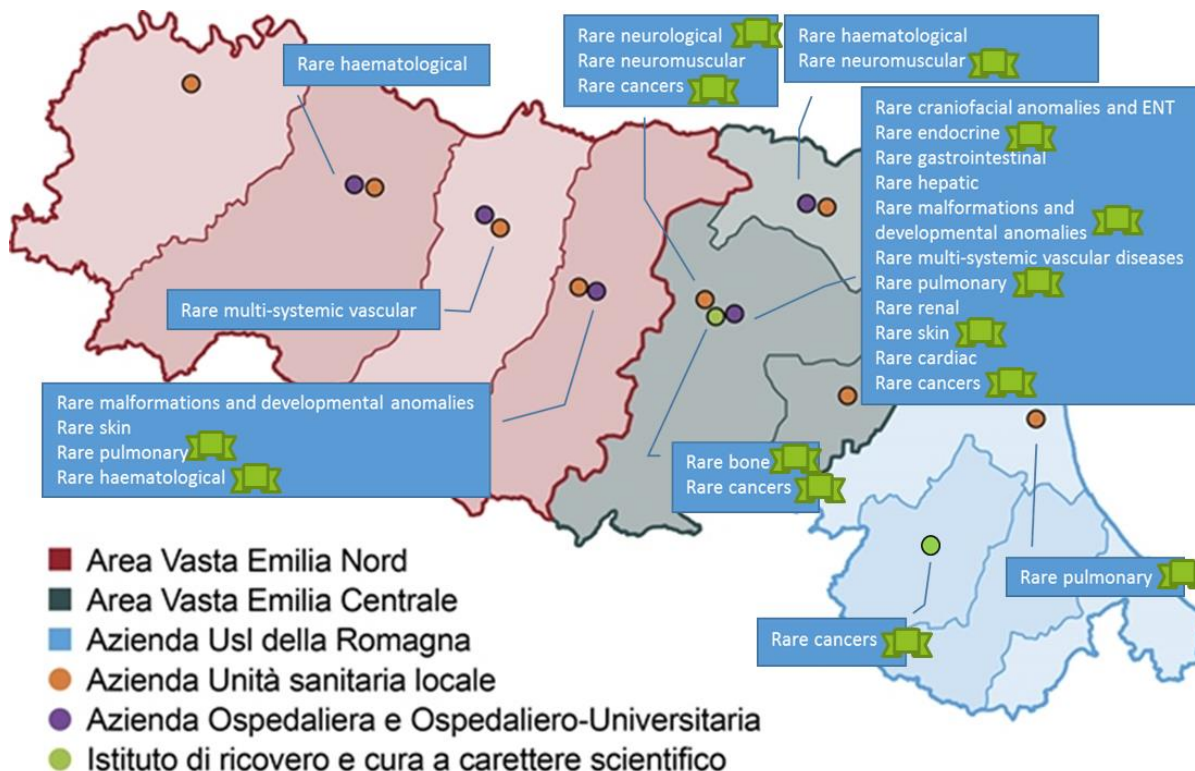


Figura 14 Centri dell'Emilia-Romagna che hanno ricevuto l'endorsement e identificati quali full member

## 8 Lo screening neonatale per le malattie metaboliche ereditarie

Lo screening neonatale allargato è stato avviato con DGR n. 107/10 ed è stato organizzato come un "sistema screening", ovvero non limitandosi alla realizzazione della fase tecnica mediante tandem massa, ma istituendo un percorso integrato di assistenza e presa in carico di tutte le malattie metaboliche ereditarie (MME) diagnosticate. Il modello di forte presa in carico diagnostico-assistenziale – elemento di forte innovazione rispetto alle limitate esperienze regionali – si è realizzato attraverso l'azione sinergica delle strutture cliniche e laboratoristiche che hanno costantemente rinforzato le proprie competenze per raggiungere alti livelli di qualità, nell'interesse centrale dei piccoli pazienti e dei loro nuclei familiari. Attualmente il centro regionale di screening neonatale, costituito dal laboratorio centralizzato, dal centro clinico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna e dal centro clinico dell'Azienda USL di Piacenza, ha sviluppato un'importante competenza sia laboratoristica che clinica e l'efficacia del sistema è rafforzata da specifici incontri di informazione-formazione rivolti non solo al personale sanitario coinvolto, ma anche ai pediatri di libera scelta e alle famiglie. I centri clinici dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna e dell'Azienda USL di Piacenza costituiscono inoltre il centro Hub delle MME, la cui rete è formalizzata con DGR n. 1898/11.

La realizzazione del sistema screening neonatale ha richiesto l'informatizzazione dell'intero sistema (comprendente laboratorio centralizzato, punti nascita, centri clinici e progetto SOLE), l'adozione di un nuovo tipo di cartoncino adeguato alla normativa sulla privacy e l'organizzazione della sua movimentazione, la formazione degli operatori, la raccolta centralizzata dei campioni entro le 24-48h ed il rispetto di strettissimi tempi di analisi, refertazione ed eventuale necessario richiamo della famiglia per la conferma clinica di patologia.

Lo screening neonatale è stato inizialmente allargato alle 19 malattie per cui l'evidenza scientifica pone le più forti raccomandazioni, secondo quanto riportato nelle Linee Guida USA e nazionali:

**Aminoacidopatie:** Fenilchetonuria (iperfenilalaninemie); Malattia delle urine a sciroppo d'acero, Tirosinemia tipo I (epatorenale); Tirosinemia tipo II; Tirosinemia tipo III; Omocistinuria; Iperornitinemia;

**Acidurie organiche:** Acidemia glutarica I; Acidemia isovalerica; Acidemia propionica; Acidemia metilmalonica; Deficit di beta-chetotilasi; Deficit di 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA-liasi (HMG);

**Difetti di ossidazione acidi grassi:** Difetti della acil-CoA deidrogenasi a catena media (MCA D); Difetti della acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga (VLCAD); Difetti della idrossiacil-CoA deidrogenasi a catena lunga (LCHAD); Deficit della proteina trifunzionale; Deficit di uptake della carnitina; Acidemia glutarica tipo II.

La Legge n. 167/16 e il successivo D.M. 13 ottobre 2017, approvati a 6 anni dall'allargamento dello screening neonatale per le MME di questa Regione, hanno regolamentato la materia a livello nazionale inserendola nei LEA e definendo il panel di patologie oggetto di indagine. Attualmente tutte le patologie inserite nel documento nazionale vengono indagate a livello regionale e i piccoli pazienti risultati positivi vengono assistiti nei centri con la maggiore competenza.

## 9 Collegamento con altri flussi informativi

### 9.1 Registro regionale per le malformazioni congenite (IMER)

Il Registro IMER ha le seguenti finalità:

- produrre dati sulla prevalenza delle malformazioni congenite;
- contribuire alla sorveglianza spaziale e temporale delle malformazioni;
- condurre studi di valutazione su interventi sanitari (screening prenatali e neonatali);
- costituire un centro di riferimento epidemiologico e clinico per i difetti congeniti ([www.registroimer.it](http://www.registroimer.it)).

Dal 1980 il Registro, costituito dai referenti clinici e da un coordinamento scientifico ed un coordinamento organizzativo, fa parte del Network Europeo dei Registri delle Malformazioni congenite (EUROCAT) e dal 1995 dell'International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System (ICBD).

Il Registro partecipa inoltre al coordinamento dei Registri italiani delle malformazioni congenite costituitosi presso l'Istituto Superiore di Sanità allo scopo di condividere le esperienze dei vari Registri, di proporre linee di ricerca comuni, di produrre dati epidemiologici sulle malformazioni congenite a livello nazionale.

La partecipazione a network nazionali ed internazionali garantisce la possibilità di confronto, e l'analisi condivisa dei risultati ottenuti indirizza la ricerca e la valutazione di possibili fattori eziologici.

I collegamenti con la rete regionale dei Servizi di Genetica Medica ([www.geneter.it](http://www.geneter.it)) e con la rete delle malattie rare si sono consolidati negli anni con l'intento di completare i dati sul rilevamento della patologia malformativa genetica/sindromica e/o cromosomica.

Il collegamento tra i vari flussi potrà contribuire, con una rilevazione più completa, a delineare i bisogni assistenziali di questi pazienti precisando non solo la numerosità della casistica ma le necessità assistenziali in funzione delle diverse condizioni diagnosticate.

Nelle Tabella 31 e Tabella 32 viene presentato il confronto tra i dati desunti dal Registro delle Malattie Rare e quelli desunti dal registro IMER nel periodo 2009-2015. È tuttavia da rilevare che vi è una differente classificazione nei due flussi e che nel Registro delle Malattie Rare non sono comprese tutte le condizioni malformative possibilmente diagnosticabili. Pur con queste considerazioni il confronto tra i dati dei due registri permette di rilevare una buona sovrapposizione sia in termini qualitativi che quantitativi dei dati presenti.

Nel periodo analizzato, il Registro delle Malattie Rare ha identificato 498 soggetti con anomalie di cui 328 (66%) in comune con il Registro IMER e 120 casi identificati esclusivamente dal Registro Malattie Rare, come evidenziato nella Figura 15.

L'analisi dei casi ha permesso di meglio specificare la diagnosi della condizione malformativa nel Registro IMER in 50 casi.

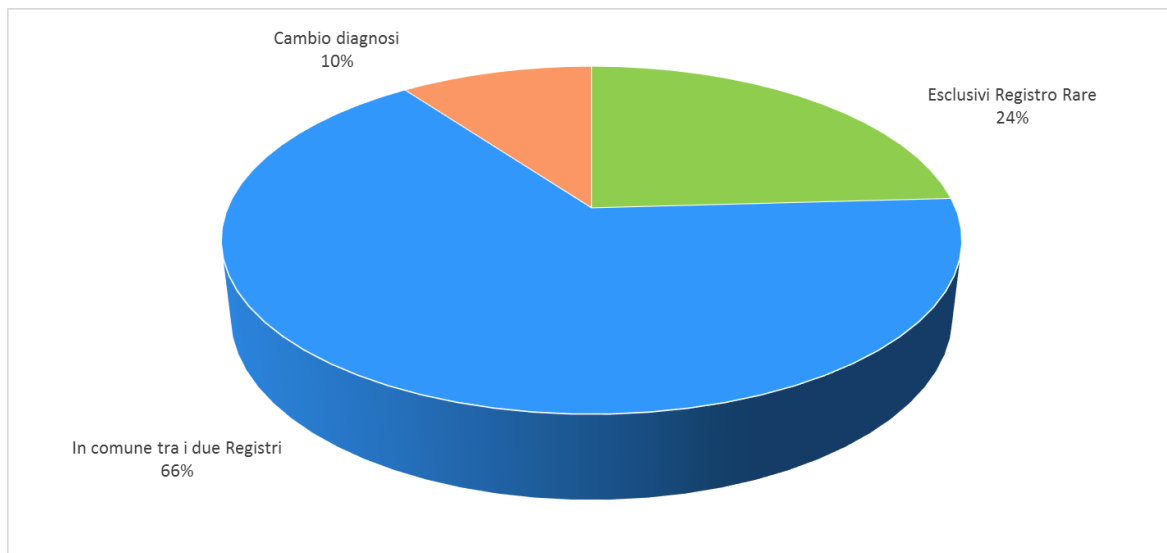
**Tabella 31 Casi IMER identificati nel periodo 2009-2015**

<i>Registro IMER</i>	<i>2009</i>	<i>2010</i>	<i>2011</i>	<i>2012</i>	<i>2013</i>	<i>2014</i>	<i>2015</i>	<i>Totale</i>
<i>Nati</i>	450	358	467	409	417	497	441	3.039
<i>IVG</i>	196	137	131	150	111	229	177	1.131
<i>SDO</i>	208	500	460	398	470	442	414	2.892
<i>CedAP</i>	134	39	30	28	8	21	41	301
<i>Totale</i>	988	1.034	1.088	985	1.006	1.189	1.073	7.363

**Tabella 32 Casi con condizioni malformative rare nei due flussi (IMER – Malattie rare)**

Casi	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Totale
<i>Esclusivi Registro Rare</i>	24	8	11	15	20	20	22	120
<i>In comune tra i due Registri</i>	45	65	48	36	61	33	40	328
<i>Cambio diagnosi</i>	4	3	6	6	13	10	8	50
<i>Totale</i>	73	76	65	57	94	63	70	498

La possibilità di integrare i dati del Registro IMER con quelli del Registro delle Malattie Rare consente di validare e completare i dati del Registro IMER e di migliorarne la qualità attraverso la precisazione di diagnosi complesse non riconoscibili alla nascita.



**Figura 15 Confronto tra i dati del registro malattie rare e registro IMER (2009-2013)**



## 9.2 Farmaceutica - Flusso AFO

Il monitoraggio dell'utilizzo e della spesa correlata ai farmaci per gli assistiti con malattia rara viene attuato utilizzando la modalità prevista dalla Circolare Regionale n. 12/2003 e dalla sua integrazione con specifica nota dell'11 aprile 2005 che prevedono l'introduzione di un campo specifico (flag R) nel flusso AFO - che rileva i farmaci distribuiti in regime di erogazione diretta - per il riconoscimento specifico dei farmaci per i pazienti con malattia rara.

Tuttavia i dati qui riportati e derivati dall'analisi dell'utilizzo del suddetto campo nel periodo 2005-2017 sono da considerarsi parziali in quanto l'interpretazione delle Aziende della suddetta Circolare è stata disomogenea: alcune Aziende hanno compilato il campo solo per i farmaci al di fuori dei LEA, mentre altre hanno compilato il campo per tutti i farmaci erogati per malattia rara.

Di seguito vengono riportati i 25 principi attivi più frequentemente erogati e i 25 per i quali è stata maggiore la spesa a carico del Servizio sanitario regionale. Per la sopradescritta disomogeneità di interpretazione da parte delle Aziende sanitarie circa l'utilizzo del flag R, si ritiene che questi dati relativi sia al consumo che alla spesa farmaceutica siano in realtà sottostimati.

**Tabella 33 Principi attivi per malattia rara maggiormente consumati in DDD (2005-2017)**

Descrizione ATC	2005-2013	2014	2015	2016	2017	Totale
A11HA03 - TOCOFEROLO (VIT E)	702.238	201.324	217.340	232.695	228.580	1.582.177
N06BX13 - IDEBENONE	428.429	115.020	119.040	124.308	136.770	923.567
R01AD09 - MOMETASONE	50.670	4.845	16.515	56.505	131.780	260.315
N07XX02 - RILUZOLO	273.549	78.794	77.608	88.429	86.310	604.690
C01EB09 - UBIDECARENONE	227.492	52.618	59.397	63.066	79.183	481.756
N06BX12 - ACETILCARNITINA	30.729	51.845	66.160	72.673	78.914	300.320
A11GA01 - ACIDO ASCORBICO (VIT C)	450.645	85.000	106.350	56.800	55.150	753.945
A16AA01 - LEVOCARNITINA	84.238	27.266	31.406	34.632	38.752	216.293
G03BA03 - TESTOSTERONE	81.503	32.767	30.972	34.804	35.911	215.958
A09AA02 - MULTIENZIMI (LIPASI, PROTEASI ECC.)	112.420	34.880	29.117	32.842	33.350	242.608
A11DA01 - TIAMINA (VIT. B1)	119.574	28.320	28.820	27.650	28.716	233.080
L02AE02 - LEUPROLIDE	57.649	32.071	35.345	30.084	28.629	183.778
C09AA05 - RAMIPRIL	70.112	21.952	24.528	17.332	21.756	155.680
N05BA09 - CLOBAZAM	47.378	16.770	17.370	18.930	20.940	121.388
H02AA02 - FLUDROCORTISONE	74.622	19.402	17.213	20.904	19.800	151.941
D08AX07 - SODIO IPOCLORITO	154.000	19.250	26.300	29.725	19.600	248.875
B02BD02 - FATTORE VIII	87.151	16.447	19.210	19.159	19.311	161.277
A11HA01 - NICOTINAMIDE	17.625	1.700	17.557	19.117	17.800	73.798
N03AF03 - RUFINAMIDE	35.798	12.975	15.049	17.117	17.558	98.498
H02AB13 - DEFLAZACORT	30.778	13.612	14.774	14.871	17.538	91.573
L02AE04 - TRIPTORELINA	40.019	16.875	17.435	14.916	17.351	106.595
B05XA02 - SODIO BICARBONATO	29.155	10.360	10.145	13.100	15.990	78.750
H02AB09 - IDROCORTISONE	83.831	18.722	13.483	13.443	15.017	144.496
M03BX01 - BACLOFENE	37.238	10.015	10.900	12.895	14.540	85.588
A11HA02 - PIRIDOSSINA (VIT B6)	53.963	12.300	11.794	10.650	14.381	103.088
ALTRI FARMACI	2.320.564	643.916	682.688	690.416	764.161	5.101.745
TOTALE	5.701.370	1.579.046	1.716.515	1.767.061	1.957.786	12.721.777

L'analisi del dato evidenzia che il maggior numero di DDD di farmaci per malattia rara viene utilizzato per il trattamento delle malattie rare neurologiche. Tale dato conferma l'utilità dell'identificazione di un protocollo condiviso per queste patologie, come descritto nel capitolo 3 e come confermato dal dato relativo al GTMR, mostrato in Tabella 25.

**Tabella 34 Principi attivi per malattia rara che incidono maggiormente sulla spesa farmaceutica in Euro (2005-2017)**

Descrizione ATC	2005-2013	2014	2015	2016	2017	TOTALE
B02BD02 - FATTORE VIII	29.043.893	5.430.096	6.126.445	6.321.539	6.226.309	53.148.282
A16AB02 - IMIGLUCERASI	9.192.279	1.837.276	2.173.838	3.288.680	4.680.158	21.172.230
L04AA25 - ECULIZUMAB	4.407.618	1.570.100	1.721.726	2.614.956	4.368.291	14.682.692
A16AB03 - AGALSIDASI ALFA	6.262.062	2.115.905	2.711.744	3.265.265	2.935.183	17.290.160
A16AB07 - ALGLUCOSIDASI ALFA	1.575.209	855.865	907.054	1.554.682	2.910.434	7.803.244
A16AB09 - IDURSULFASI	2.405.498	1.843.907	1.939.732	2.476.934	2.740.359	11.406.431
J06BA01 - IMMUNOGLOBULINE, UMANE NORMALI, PER SOMM. EXTRAVASCOLARE	969.769	1.333.694	1.548.046	2.099.484	2.709.517	8.660.511
B02BD03 - ATTIVITÀ DI BYPASS DELL'INIBITORE DEL FATTORE VIII	4.679.245	1.316.346	1.076.007	1.824.964	2.658.811	11.555.372
A16AB04 - AGALSIDASI BETA	3.947.102	1.208.601	1.381.258	1.503.134	1.790.896	9.830.991
M09AX03 - ATALUREN	-	-	501.930	1.276.119	1.408.428	3.186.477
A16AX07 - SAPROPTERINA	1.552.543	747.229	876.428	950.991	951.108	5.078.300
B02BD04 - FATTORE IX	751.345	108.876	95.460	208.980	951.061	2.115.722
N07XX08 - TAFAMIDIS	49.500	321.750	598.075	603.734	668.180	2.241.240
V03AC03 - DEFERASIROX	2.374.324	840.797	729.290	591.274	597.780	5.133.466
A16AB10 - VELAGLUCERASE ALFA	423.878	190.014	393.183	565.657	571.390	2.144.122
B02BD08 - EPTACOG ALFA (ATTIVATO)	2.557.497	1.096.833	560.818	874.101	428.596	5.517.846
B06AC01 - C1-INHIBITOR, PLASMA DERIVED	266.082	247.478	259.801	350.728	372.150	1.496.240
B02BD06 - FATTORE DI VON WILLEBRAND E FATTORE VIII DI COAGULAZIONE IN ASSOCIAZIONE	1.321.458	485.265	460.548	513.083	323.354	3.103.708
B06AC02 - ICATIBANT	237.655	288.437	294.984	381.840	304.710	1.507.626
A16AB08 - GALSULFASI	25.299	-	-	298.442	275.485	599.226
B02AB02 - ALFA1 ANTITRIPSINA	161.569	77.088	55.968	102.168	253.968	650.761
A16AX06 - MIGLUSTAT	558.463	-	-	26.627	244.077	829.167
N07XX05 - AMIFAMPRIDINA	200.100	165.830	196.190	210.639	209.075	981.834
A16AB12 - ELOSULFASE ALFA	-	-	164.560	-	188.496	353.056
N06BX13 - IDEBENONE	566.652	154.661	158.873	162.967	179.889	1.223.043
ALTRI FARMACI	14.221.523	3.498.368	3.665.243	4.369.275	4.220.822	29.967.168
TOTALE	87.750.563	25.734.416	28.597.202	36.436.263	43.168.531	221.678.913

L'analisi dei dati elaborati dal Servizio Assistenza territoriale evidenzia che la spesa totale per farmaci per malattia rara (seppur sottostimata per le ragioni precedentemente descritte) ammonta a più di 221 milioni di euro nel periodo 2005-2017.

La spesa totale è inoltre in costante aumento (nel 2017 l'aumento è stato del 18,5% rispetto al 2016) e questo fenomeno può essere imputabile sia ad un utilizzo più omogeneo dello strumento di rilevazione del dato, sia al miglioramento diagnostico e terapeutico da parte dei centri clinici, oltre che all'immissione in commercio di principi attivi specifici per malattie rare a costi elevati.

I 25 principi attivi indicati nella Tabella 34 costituiscono il 90,2% della spesa farmaceutica totale per le malattie rare nel 2017.

Questi 25 principi attivi sono utilizzati per il trattamento di quattro gruppi di patologie, a cui si aggiunge una porzione residuale:

MR ematologiche	€ 20.443.436
MR lisosomiali	€ 11.656.321
MR neurologiche e neuromuscolari	€ 4.966.015
MR metaboliche	€ 951.108
Altri	€ 930.828

Il dato, rappresentato nella Figura 16 conferma – per quanto riguarda le malattie ematologiche - l'importanza dell'identificazione delle reti Hub & Spoke descritte nel capitolo 5 e dei relativi documenti di pianificazione triennale.

I farmaci per le malattie lisosomiali rappresentano una consistente voce di spesa per il Servizio Sanitario Regionale e si rende necessario il monitoraggio costante dell'utilizzo di questi farmaci al fine di garantire la sicurezza e l'appropriatezza delle prescrizioni.

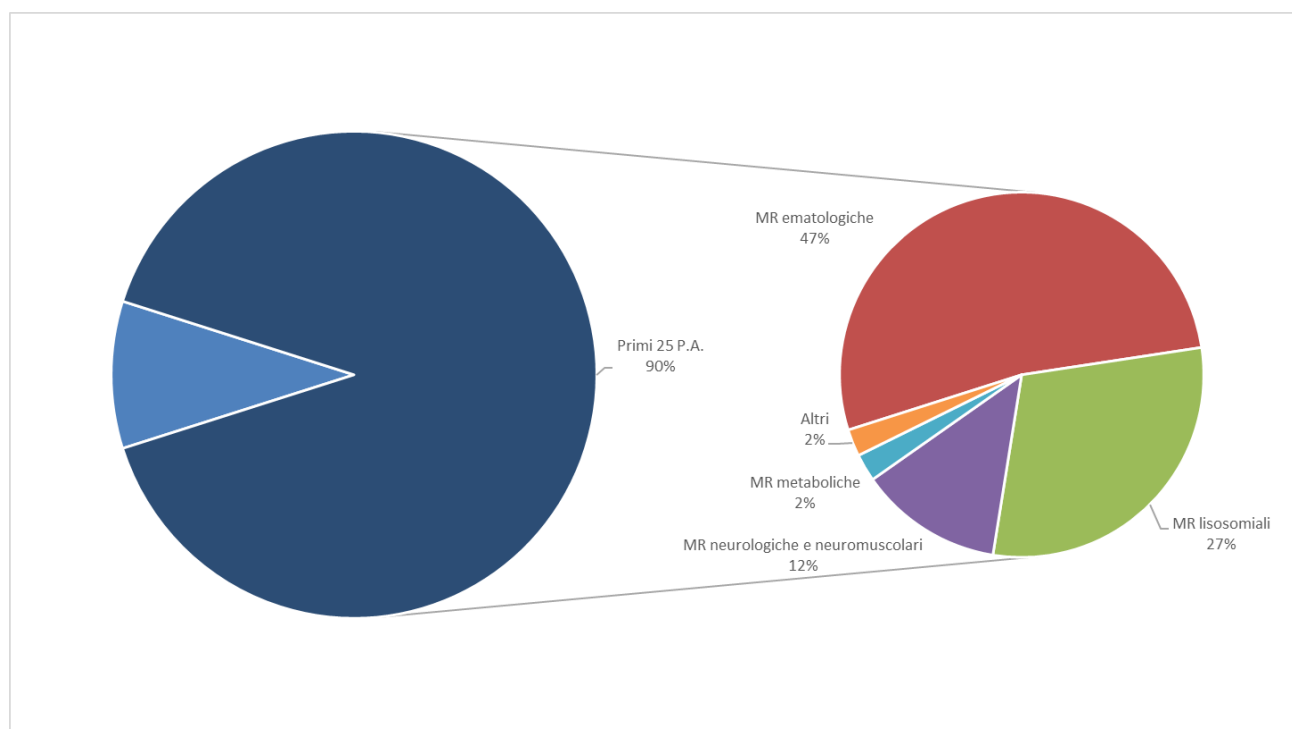


Figura 16 Spesa farmaceutica per classi di patologie

## 10 Riferimenti normativi

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 1 marzo 2000 n. 556. Approvazione di linee guida per l'attuazione del Piano Sanitario Regionale 1999-2001". *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 77, 2 maggio 2000.*

Decreto ministeriale 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. *Gazzetta Ufficiale – Supplemento ordinario n. 180/L 12 luglio 2001.*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 22 luglio 2002, n. 1267. Piano sanitario regionale 1999/2001 - Approvazione di linee guida per l'organizzazione delle aree di attività di livello regionale secondo il modello Hub and Spoke. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 119, 28 agosto 2002.*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 2 febbraio 2004, n. 160. Istituzione della Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, ai sensi del DM 18.05.2001, n. 279. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 24, 20 febbraio 2004.*

Regione Emilia-Romagna. Circolare regionale 24 novembre 2004, n. 18. Note esplicative riguardo l'applicazione della Delibera di Giunta regionale n. 160 del 2.02.2004 "Istituzione della Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, ai sensi del DM 18.05.2001, n. 279".

Regione Emilia-Romagna. Determinazione del Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali 28 giugno 2004, n. 8620. Istituzione del Gruppo tecnico per le malattie rare di cui alla Delibera di Giunta regionale n. 160/2004.

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 17 gennaio 2005, n. 25. Inserimento della 'sensibilità chimica multipla' (MCS) nell'elenco delle malattie rare di cui al DM 279/01, individuazione del relativo centro di riferimento e altri provvedimenti in materia di malattie rare. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 25, 16 febbraio 2005.*

Regione Emilia-Romagna. Circolare regionale 20 giugno 2003, n. 12. Specifiche per il Sistema Informativo e la rilevazione dell'assistenza farmaceutica ospedaliera (AFO) e nota integrativa prot. ASS/INS/05/14791 dell'11 aprile 2005.

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 2 novembre 2005, n. 1708. Organizzazione della Rete regionale Hub & Spoke per la Talassemia. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 154, 23 novembre 2005.*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 19 dicembre 2005, n. 2124. Aggiornamento dell'elenco dei centri autorizzati per le malattie rare di cui alla Delibera di Giunta regionale 160/04 e altri provvedimenti in materia. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 2, 5 gennaio 2006.*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 27 marzo 2006, n. 395. Organizzazione della Rete Hub & Spoke per le Glicogenosi. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 68, 23 maggio 2007.*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 27 marzo 2006, n. 396. Organizzazione della Rete regionale Hub & Spoke per la Fibrosi Cistica.

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 29 dicembre 2006, n. 1966. Organizzazione della Rete regionale Hub & Spoke per la Sindrome di Marfan. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 21, 14 febbraio 2007.*

Regione Emilia-Romagna. Circolare regionale 4 giugno 2007, n. 6. Avvio Sistema di certificazione diagnostica e attestazione di esenzione per malattie rare, di cui al D.M. 279/2001.

Proni S, Favero L, Salvi F, Calzolari E, Cicognani A, Mazzolani M, Rozzi E, Volta M, De Ponti F, La rete di assistenza per le malattie rare: esperienza del gruppo tecnico della Regione Emilia Romagna, *Giornale italiano di Farmacia clinica, 22, 2, 2008*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 27 luglio 2009, n. 1110. Organizzazione della Rete regionale Hub & Spoke per le malattie rare scheletriche. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 152, 26 agosto 2009*

Regione Emilia-Romagna – Servizio Sanitario Regionale. Il Registro regionale per le malattie rare dell'Emilia-Romagna – Analisi dei dati di attività 2007-2009 e confronto con altri flussi informativi. *Febbraio 2011.*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 1 febbraio 2010, n. 107. Allargamento dello screening neonatale per le malattie metaboliche ereditarie. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 38, 3 marzo 2010.*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 29 novembre 2010, n. 1832. Individuazione dei medicinali erogabili in esenzione dalla partecipazione al costo per assistiti con malattie rare neurologiche ex DM 18 maggio 2001 n. 279. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 1, 5 gennaio 2011.*

Regione Emilia-Romagna. Determinazione del Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali 1 aprile 2011, n. 3640. Aggiornamento della rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, di cui alla delibera di Giunta regionale n.160/2004 e successive integrazioni.

Regione Emilia-Romagna. Circolare regionale 14 aprile 2011, n. 6. Avvio del nuovo sviluppo del sistema informativo per le malattie rare ex Decreto Ministeriale n. 279/2001: il Piano Terapeutico Personalizzato (PTP).

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 19 dicembre 2011, n. 1897. Organizzazione della Rete regionale Hub & Spoke per le malattie rare pediatriche. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 12, 18 gennaio 2012*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 19 dicembre 2011, n. 1898. Istituzione della rete Hub & Spoke per le malattie metaboliche ereditarie oggetto di screening neonatale e organizzazione del percorso di presa in carico globale del paziente in età pediatrica. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 12, 18 gennaio 2012*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 21 gennaio 2013, n. 54. Individuazione dei medicinali erogabili in esenzione dalla partecipazione al costo per assistiti con cistite interstiziale, malattie rare dermatologiche, malattie rare oftalmologiche e malattie metaboliche ereditarie ex DM 18 maggio 2001 n. 279. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 31, 13 febbraio 2013*

Regione Emilia-Romagna. Determinazione del Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali 20 febbraio 2014, n. 2128. Aggiornamento anno 2013 della rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, di cui alla delibera di Giunta regionale n.160/2004 e successive integrazioni.

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 25 maggio 2015, n. 610. Organizzazione della rete Hub & Spoke e approvazione del percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la Neurofibromatosi tipo 1. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 226, 26 agosto 2015*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 12 ottobre 2015, n. 1503. Aggiornamento dell'elenco dei medicinali erogabili in esenzione dalla partecipazione al costo per assistiti con cistite interstiziale.

Legge 19 agosto 2017, n. 167. Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 203 del 31 agosto 2017*.

Decreto ministeriale 13 ottobre 2017. Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 267 del 15 novembre 2017*.

Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 65 del 18 marzo 2017*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 19 settembre 2017, n. 1351. Ridefinizione della rete regionale per le malattie rare di cui alla DGR 160/2004 in applicazione del DPCM 12.1.2017 recante definizione e aggiornamento livelli essenziali di assistenza. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n.279 del 18.10.2017*