

# Il Registro regionale per le malattie rare dell'Emilia-Romagna

Analisi dei dati di attività  
2007-2018  
e confronto con altri flussi  
informativi

- DECIMA EDIZIONE -

Redazione a cura di Matteo Volta, Elisa Rozzi e Laura Belotti del Servizio Assistenza Ospedaliera della Regione Emilia-Romagna.

Ha collaborato Aurora Puccini del Servizio Assistenza Territoriale della Regione Emilia-Romagna.

Febbraio 2019

In occasione della decima 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 11 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 regionale (DGR) 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 DGR n. 1351/17 di recepimento del DPCM sopra citato 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 modulazione complessiva dell'intera rete. Successivamente si è proceduto ad una ulteriore revisione con DGR n. 695/18.

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

Con la Legge 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 sistema regionale di screening neonatale, costituito dal laboratorio di screening e dal centro clinico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, 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. Il sistema regionale di screening neonatale è stato aggiornato con DGR 2260/18, allineandolo alle indicazioni della Legge n. 167/16 e del successivo D.M. 13 ottobre 2017.

Dai dati presentati nel report, che si riferiscono al periodo giugno 2007-dicembre 2018, si evince che i casi di malattia rara registrati dai centri autorizzati dell'Emilia-Romagna sono stati 31.109 di cui il 18,2% (5.654) 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 28.384. Di questi 2.929 (10,3%) sono in carico presso strutture di altre Regioni.

Tra i residenti il 24,7% 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 40 e i 54 anni (19,9%), in cui le malattie degenerative vengono maggiormente diagnosticate in relazione alle manifestazioni cliniche.

I piani terapeutici inseriti sul Sistema Informativo restano attivi per il tempo stabilito dal clinico per un massimo di 12 mesi, e dopo la scadenza devono essere rinnovati: al 31.12.2018 sono presenti 3.635 piani attivi.

Quando i clinici prescrivono farmaci di fascia C, di fascia A off-label, 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 – e successivamente autorizzate dalla Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare.

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 costante e il cui fine è come sempre 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.

Anselmo Campagna  
Responsabile Servizio Assistenza Ospedaliera

<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> .....	9
4.2.4	<i>Età alla certificazione</i> .....	10
4.2.5	<i>Mobilità</i> .....	11
4.3	GRUPPI DI PATOLOGIE .....	12
4.3.1	<i>Casistica differenziata per gruppi di patologie: Età</i> .....	13
4.3.2	<i>Casistica differenziata per gruppi di patologie: Sesso</i> .....	14
4.4	PATOLOGIE MAGGIORMENTE CERTIFICATE.....	15
4.5	PIANI TERAPEUTICI.....	27
4.5.1	<i>Dati generali</i> .....	27
4.5.2	<i>Dati relativi alle autorizzazioni del GTMR</i> .....	30
<b>5</b>	<b>RETI HUB &amp; SPOKE</b> .....	<b>34</b>
<b>6</b>	<b>TUMORI RARI</b> .....	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>LE RETI EUROPEE DI RIFERIMENTO PER LE MALATTIE RARE: EUROPEAN REFERENCE NETWORK (ERN)</b> .....	<b>37</b>
<b>8</b>	<b>LO SCREENING NEONATALE PER LE MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE</b> .....	<b>40</b>
<b>9</b>	<b>COLLEGAMENTO CON ALTRI FLUSSI INFORMATIVI</b> .....	<b>41</b>
9.1	REGISTRO REGIONALE PER LE MALFORMAZIONI CONGENITE (IMER) .....	41
9.2	FARMACEUTICA - FLUSSO AFO .....	43
<b>10</b>	<b>RIFERIMENTI NORMATIVI</b> .....	<b>48</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 le 6.000 e le 7.000 malattie rare, le quali colpiscono, nella sola Unione Europea, tra i 27 e i 36 milioni di persone.

A livello nazionale, al fine di assicurare specifiche forme di tutela alle persone con malattia rara, 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. 279/01, 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 ai 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 ricevere supporto diagnostico-assistenziale dal 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, e con DGR n. 695/18 a rivedere complessivamente la rete regionale dei centri per le malattie rare sulla base dell'analisi dei dati del registro regionale, giunto ai suoi 11 anni di attività.

La determinazione n. 8620 del 28 giugno 2004, come indicato nella DGR n. 160/04, provvede alla costituzione del **gruppo tecnico per le malattie rare (GTMR)**. Il gruppo è costituito da un neurologo, un pediatra, un farmacologo, un medico di organizzazione ospedaliera e rappresentanti dei Servizi Assistenza

Ospedaliera e Assistenza Territoriale della Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare della Regione Emilia-Romagna.

Il compito principale affidato al gruppo riguarda la valutazione delle richieste di 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, dispositivi 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 ospedalieri attraverso l'informatizzazione del piano terapeutico.

I medici dei centri autorizzati, nel momento dell'inquadramento diagnostico 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 deve essere quindi solamente stampato e può successivamente 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 l'attestato di esenzione; inoltre mette a disposizione del Servizio sanitario regionale dati epidemiologici sulle malattie rare – finora assenti o molto scarsi – 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 11 anni dall'attivazione del Sistema sono stati registrati oltre 34.000 pazienti.

Il DPCM 12 gennaio 2017 ha escluso dall'elenco delle malattie rare cinque patologie con una frequenza maggiore di quella necessaria per restare nel gruppo delle rare (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 31.12.2018: 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 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, e la successiva autorizzazione della Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare.

Il Gruppo tecnico per le malattie rare valuta la sicurezza e l'efficacia dei trattamenti richiesti basandosi su dati di letteratura scientifica.

La Regione Emilia-Romagna collabora da alcuni anni con la Regione Veneto, la Regione Friuli Venezia Giulia, e le Province Autonome di Trento e 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 e Province 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 LEA. 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 e sono in corso i lavori per il protocollo farmacologico delle malattie reumatologiche.

## 4 Risultati

### 4.1 Registrazione dei casi

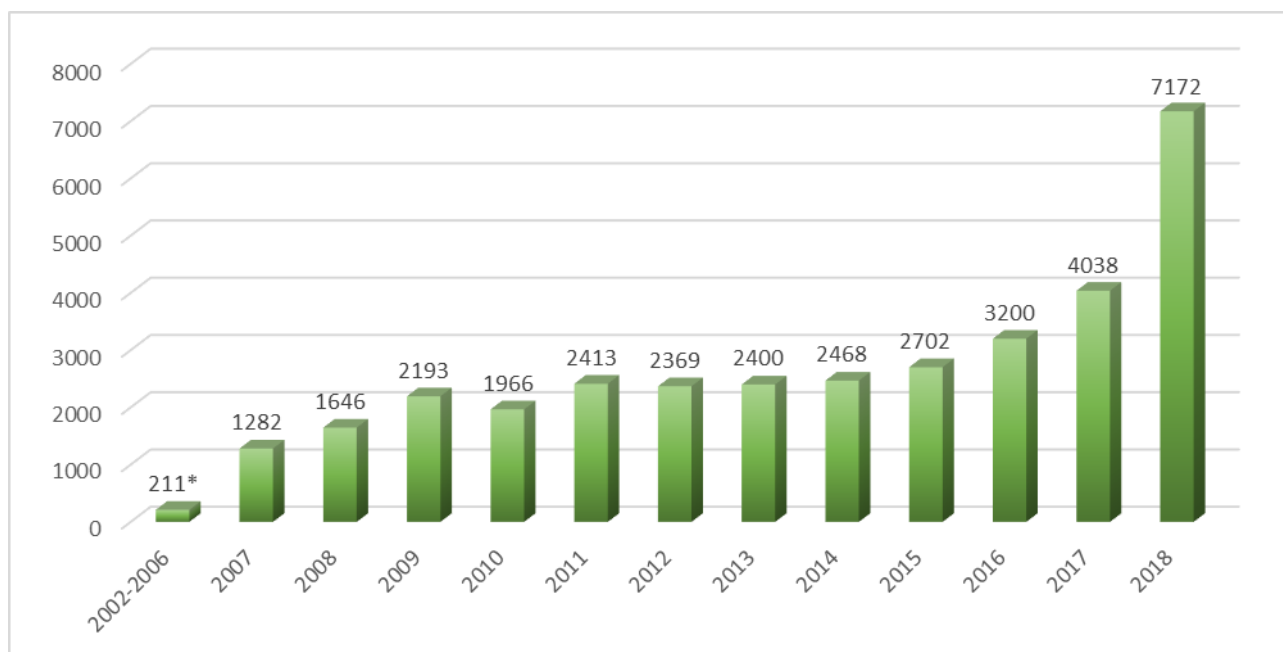


Figura 1 Andamento della registrazione dei casi per anno (2007-2018)

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 alle certificazioni per le nuove patologie inserite nell'elenco delle malattie rare con il DPCM 12 gennaio 2017. I centri per le nuove patologie sono stati individuati – come precisato nel capitolo 1 – con DGR n. 1351 del 19.09.2017 e quindi l'incremento delle certificazioni si è osservato solo nell'ultimo trimestre del 2017.

Ben più evidente è l'incremento osservato nel 2018 derivante dalla certificazione a regime anche per i centri nuovi e le nuove malattie, oltre al recupero del pregresso dei pazienti con le nuove patologie inserite nel 2017.

## 4.2 Casistica

### 4.2.1 Attività dei centri di riferimento

Tabella 1 Distribuzione dei casi per Azienda certificatrice

Azienda Certificatrice	No. Casi
Azienda USL di Piacenza	1.231
Azienda USL di Parma	38
Azienda USL di Reggio Emilia	3.982
Azienda USL di Modena	19
Azienda USL di Bologna	4.127
Azienda USL di Imola	216
Azienda USL della Romagna	2.770
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma	3.225
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena	4.275
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna	7.830
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara	2.401
Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna	995
<b>Totale complessivo</b>	<b>31.109</b>

I casi registrati dai Centri costituenti la rete regionale per le malattie rare nel periodo in esame sono stati 31.109.

Il 42% dei pazienti presi in carico afferisce agli ospedali della Città metropolitana di Bologna.

La maggior parte delle certificazioni (57%) viene effettuata dalle Aziende Ospedaliero-Universitarie.

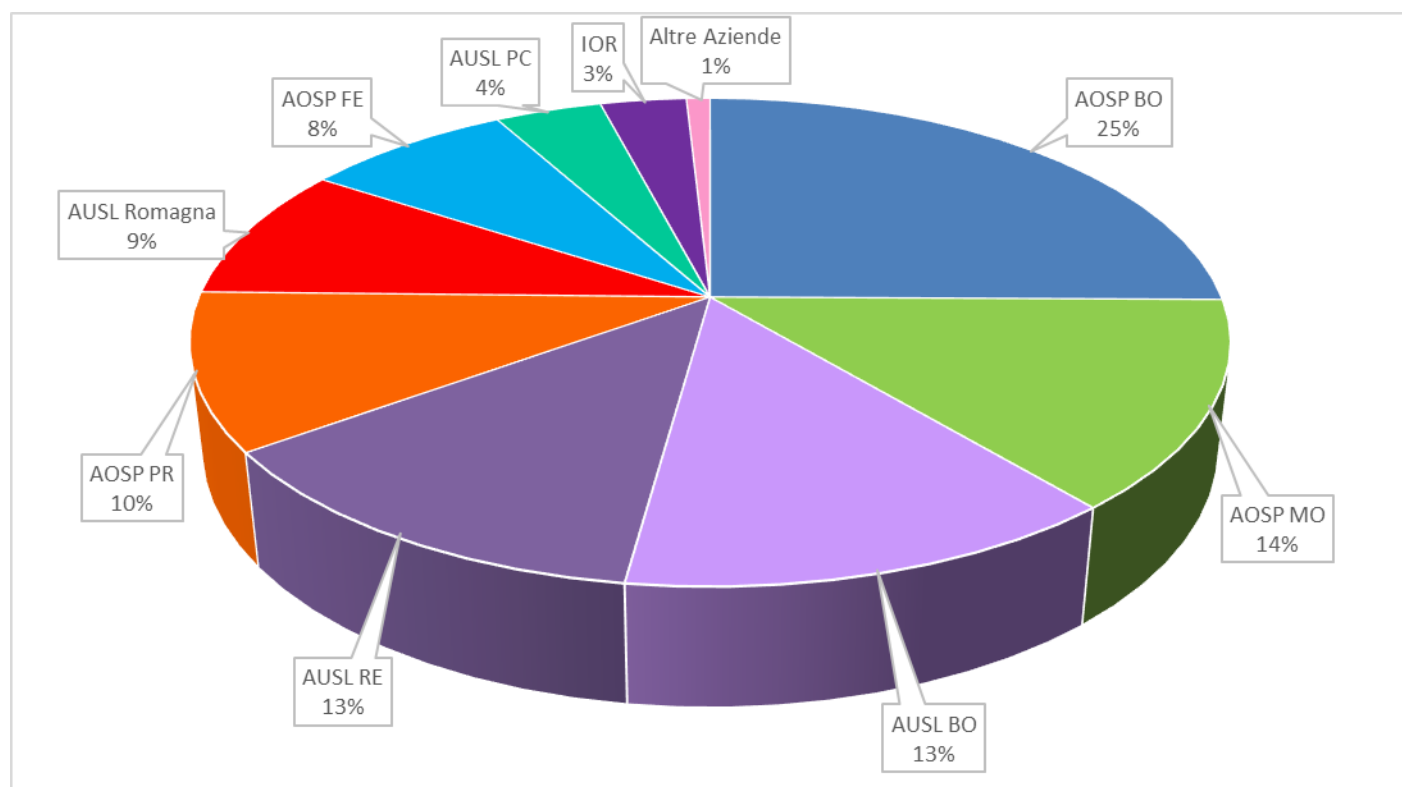


Figura 2 Distribuzione percentuale dei casi per Azienda

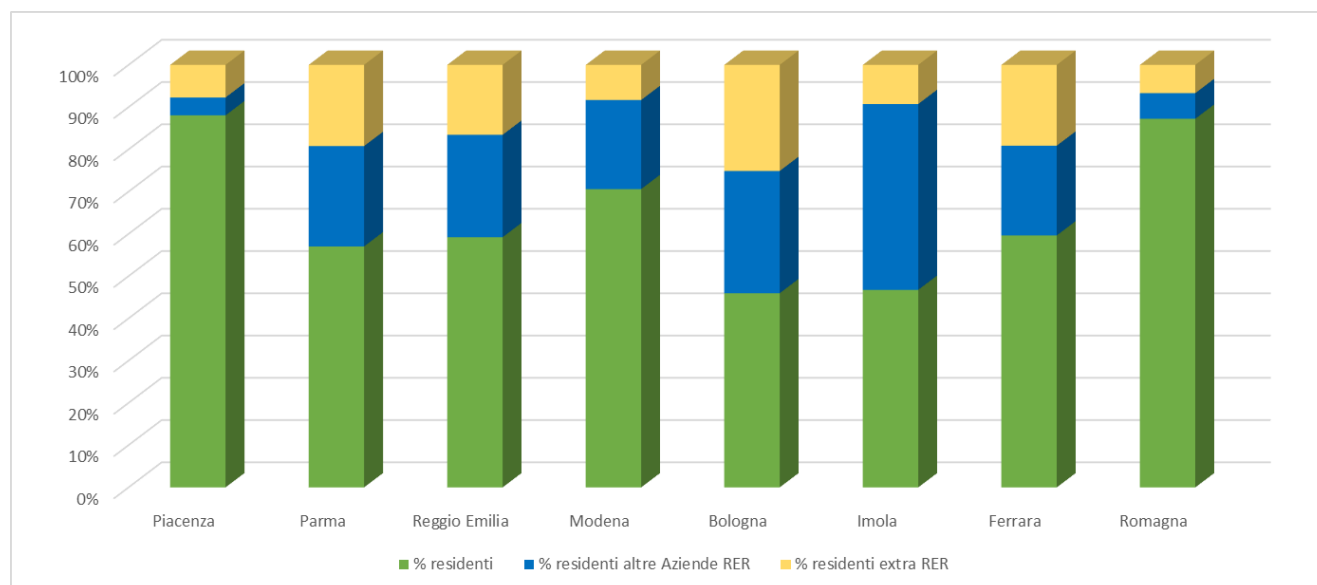
## 4.2.2 Indice di dipendenza della struttura dalla popolazione

**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	1.231	88,1%	4,2%	7,7%
Parma*	3.263	57,0%	23,8%	19,2%
Reggio Emilia	3.982	59,2%	24,2%	16,5%
Modena*	4.294	70,6%	21,1%	8,3%
Bologna**	12.952	46,0%	28,9%	25,1%
Imola	216	46,8%	44,0%	9,3%
Ferrara*	2.401	59,6%	21,2%	19,1%
Romagna	2.770	87,3%	6,1%	6,7%
TOTALE	31.109			

\* = 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.

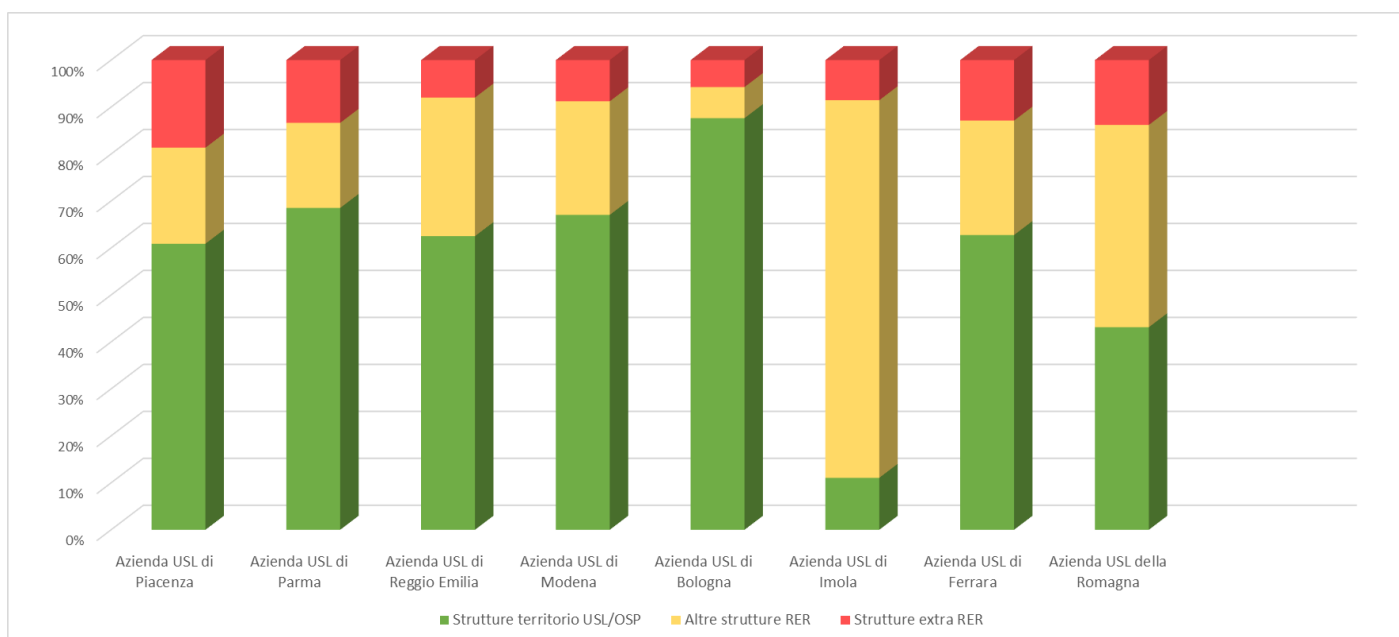
Si evidenzia che in alcune provincie (per es. Piacenza) la maggioranza dei pazienti certificati dalle strutture è residente nella stessa provincia, mentre in altre (per es. Bologna) le strutture certificano pazienti provenienti da altre Aziende USL della Regione o extra Regione.

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	1.780	60,9%	20,4%	18,7%
Azienda USL di Parma	2.716	68,5%	18,1%	13,4%
Azienda USL di Reggio Emilia	3.772	62,5%	29,5%	8,0%
Azienda USL di Modena	4.523	67,0%	24,2%	8,8%
Azienda USL di Bologna	6.793	87,6%	6,6%	5,7%
Azienda USL di Imola	913	11,1%	80,4%	8,5%
Azienda USL di Ferrara	2.282	62,8%	24,4%	12,9%
Azienda USL della Romagna	5.605	43,1%	43,1%	13,8%
<b>TOTALE</b>	<b>28.384</b>			



**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 24,7% 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 (9,7%).

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.

Rispetto agli anni passati, il dato relativo alla quota di certificazioni in età pediatrica è diminuito poiché tra le nuove malattie inserite nel 2017 molte sono ad insorgenza in età adulta.

Il problema del ritardo diagnostico è ampiamente descritto nelle malattie rare che per la loro natura multisistemica 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 40 e i 54 anni (19,9%), in cui le malattie degenerative vengono maggiormente diagnosticate in relazione alla manifestazione clinica.

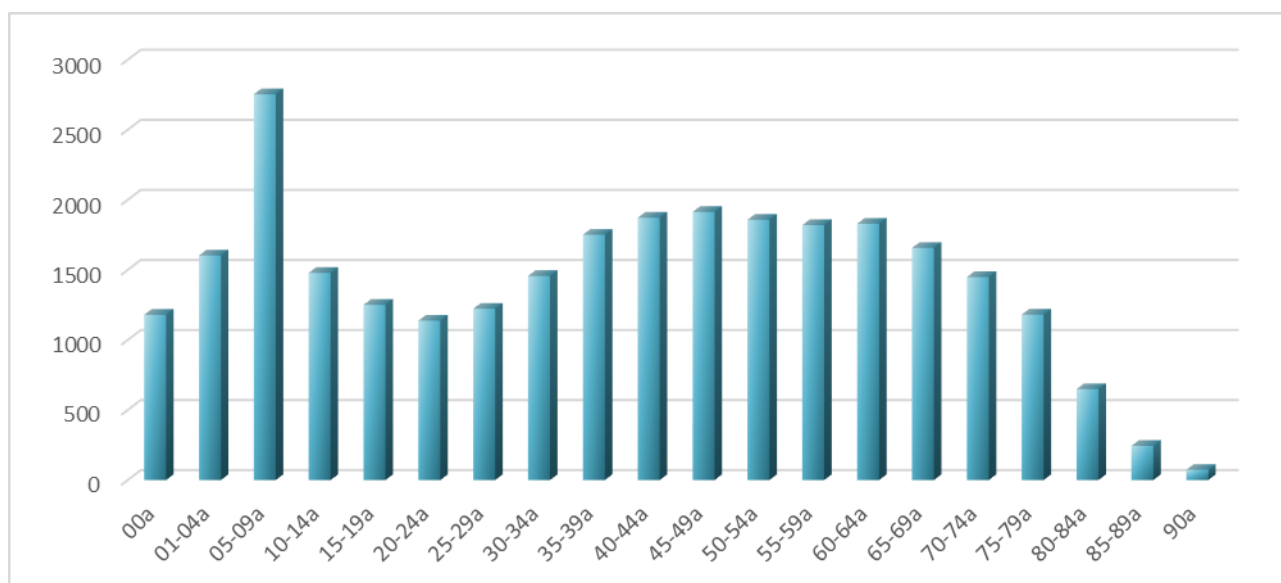


Figura 5 Distribuzione dei casi per età alla certificazione

## 4.2.5 Mobilità

Il 18,2% 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 28.384 pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna 2.929 (10,3%) 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).

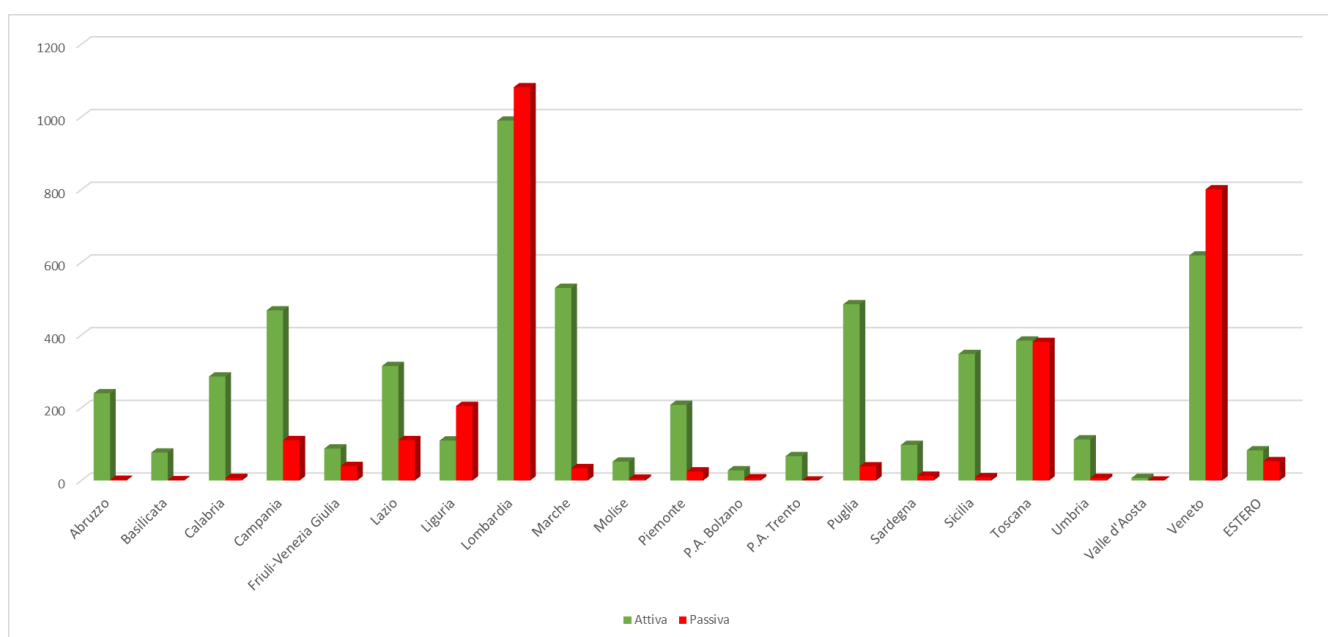
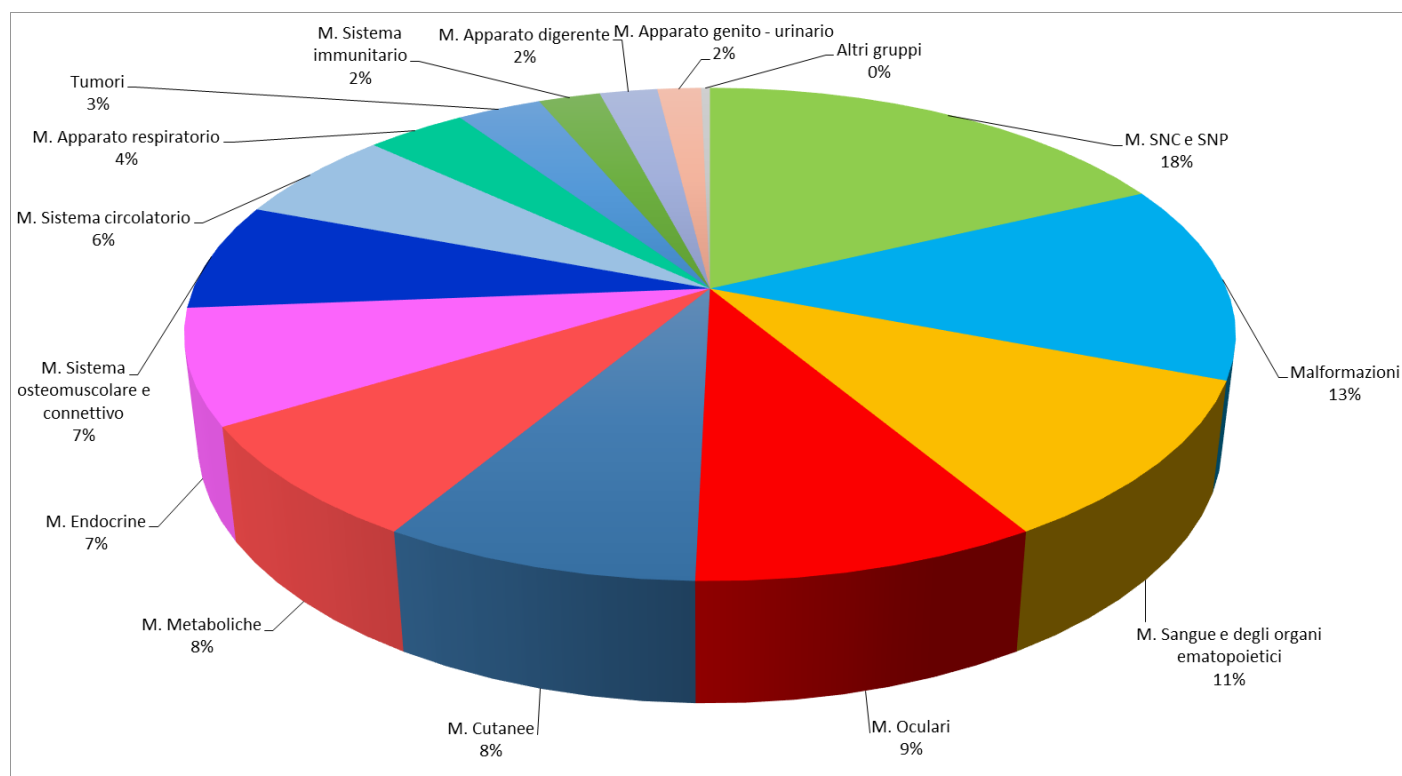


Figura 6 Mobilità



### 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 conferma le rilevazioni degli anni passati – pur essendosi aggiunte nuove patologie certificate – e il gruppo più rappresentato è quello delle malattie a carico del sistema nervoso (sia centrale che periferico) che rappresentano il 17,9% delle diagnosi.

Seguono le malformazioni congenite (12,9% 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 poco più della metà delle diagnosi (50,4%).

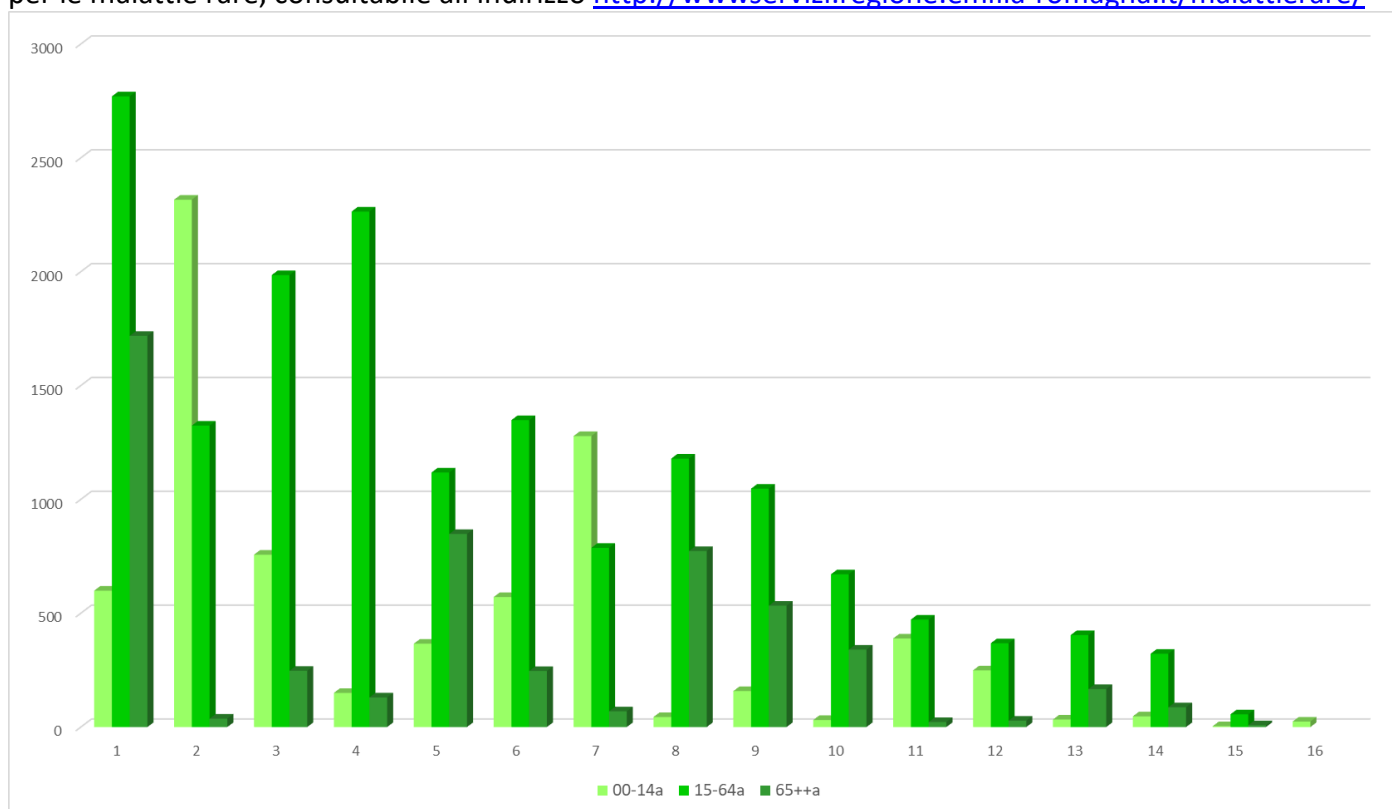
Il suddetto allegato al DPCM 12 gennaio 2017 comprende un gruppo di patologie che interessano l'apparato respiratorio, non presenti nel precedente elenco. Nella Figura 7 vengono infatti rappresentate con il 3,7% dei casi.

### 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 libera scelta per l'interpretazione dei sintomi che possono fare sospettare una malattia multisistemica, 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/>



- 1 *Malattie del sistema nervoso centrale e periferico*
- 2 *Malformazioni congenite*
- 3 *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici*
- 4 *Malattie dell'apparato visivo*
- 5 *Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo*
- 6 *Malattie del metabolismo*
- 7 *Malattie delle ghiandole endocrine*
- 8 *Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo*

- 9 *Malattie del sistema circolatorio*
- 10 *Malattie dell'apparato respiratorio*
- 11 *Tumori*
- 12 *Malattie del sistema immunitario*
- 13 *Malattie del sistema digerente*
- 14 *Malattie dell'apparato genito-urinario*
- 15 *Malattie infettive e parassitarie*
- 16 *Alcune condizioni morbose di origine perinatale*

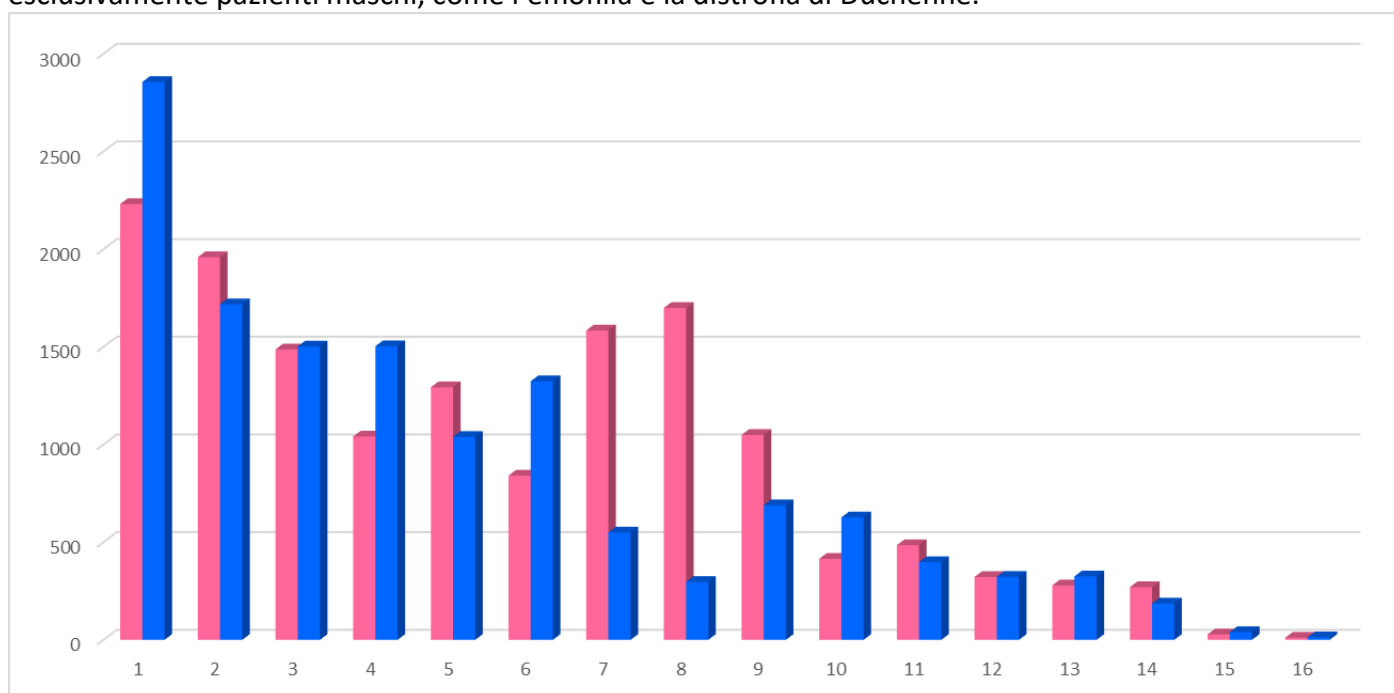
Figura 8 Distribuzione per gruppi di patologia ed età alla certificazione

### 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.



- 1 *Malattie del sistema nervoso centrale e periferico*
- 2 *Malformazioni congenite*
- 3 *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici*
- 4 *Malattie dell'apparato visivo*
- 5 *Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo*
- 6 *Malattie del metabolismo*
- 7 *Malattie delle ghiandole endocrine*
- 8 *Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo*

- 9 *Malattie del sistema circolatorio*
- 10 *Malattie dell'apparato respiratorio*
- 11 *Tumori*
- 12 *Malattie del sistema immunitario*
- 13 *Malattie del sistema digerente*
- 14 *Malattie dell'apparato genito-urinario*
- 15 *Malattie infettive e parassitarie*
- 16 *Alcune condizioni morbose di origine perinatale*

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	1.726
2	SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA	1.400
3	DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	1.371
4	LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	1.205
5	ANEMIE EREDITARIE	1.135
6	SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI	1.125
7	PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	1.078
8	SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	991
9	SARCOIDOSI	673
10	NEUROFIBROMATOSI	668
11	DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEL FERRO	668
12	DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	503
13	POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	449
14	SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI	407
15	ARTERITE A CELLULE GIGANTI	403
16	NEUROPATIE EREDITARIE	396
17	ACALASIA ISOLATA E ACALASIA ASSOCIATA A SINDROMI	393
18	DISTROFIE MUSCOLARI	387
19	DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	385
20	PEMFIGOIDE BOLLOSO	366
	Altre patologie	12.655
	Totale complessivo	28.384

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)**

	Patologia	Frequenza	%	Frequenza cumulata	% cumulata
1	CHERATOCONO	1.800	5,8%	1.800	5,8%
2	SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA	1.513	4,9%	3.313	10,6%
3	DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	1.448	4,7%	4.761	15,3%
4	ANEMIE EREDITARIE	1.277	4,1%	6.038	19,4%
5	LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	1.261	4,1%	7.299	23,5%
6	PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	1.185	3,8%	8.484	27,3%
7	SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI	1.116	3,6%	9.600	30,9%
8	SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	1.013	3,3%	10.613	34,1%
9	CONDRODISTROFIE CONGENITE	795	2,6%	11.408	36,7%
10	SARCOIDOSI	723	2,3%	12.131	39,0%
11	DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEL FERRO	691	2,2%	12.822	41,2%
12	NARCOLESSIA	675	2,2%	13.497	43,4%
13	NEUROFIBROMATOSI	658	2,1%	14.155	45,5%
14	DIFETTI CONGENITI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA MITOCONDRIALE	468	1,5%	14.623	47,0%
15	ARTERITE A CELLULE GIGANTI	453	1,5%	15.076	48,5%
16	SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI	452	1,5%	15.528	49,9%
17	POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	441	1,4%	15.969	51,3%
18	NEUROPATIE EREDITARIE	415	1,3%	16.384	52,7%
19	SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE	402	1,3%	16.786	54,0%
20	PEMFIGOIDE BOLLOSO	391	1,3%	17.177	55,2%
	Altre patologie	13.932	44,8%	31.109	100,0%
	Totale complessivo	31.109	100,0%		

Tra le dieci patologie più certificate dai centri, figurano tre patologie inserite nell'elenco delle malattie rare nel 2017: la sclerosi sistemica progressiva, le sindromi miasteniche congenite e disimmuni e la sarcoidosi. In particolare, la sclerosi sistemica progressiva e le sindromi miasteniche congenite e disimmuni sono state spostate dall'elenco delle malattie croniche e invalidanti all'elenco delle malattie rare.

Per un confronto tra le patologie più certificate dai singoli centri, si riporta nelle Tabelle successive (dalla Tabella 6 alla Tabella 15) 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 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 18;
- 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	177	14,4%	14,4%
CHERATOCONO	137	11,1%	25,5%
ANEMIE EREDITARIE	134	10,9%	36,4%
SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA	122	9,9%	46,3%
DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	86	7,0%	53,3%
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	73	5,9%	59,2%
DISTROFIE EREDITARIE DELLA CORNEA	67	5,4%	64,7%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	54	4,4%	69,0%
SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI	48	3,9%	72,9%
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	47	3,8%	76,8%
PEMFIGOIDE BOLLOSO	29	2,4%	79,1%
PEMFIGO	24	1,9%	81,1%
DIFETTI CONGENITI DELLA OSSIDAZIONE MITOCONDRIALE DEGLI ACIDI GRASSI	21	1,7%	82,8%
PIASTRINOPATIE AUTOIMMUNI PRIMARIE CRONICHE	20	1,6%	84,4%
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	18	1,5%	85,9%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEI CARBOIDRATI	16	1,3%	87,2%
DERMATOMIOSITE	14	1,1%	88,3%
MALATTIA DI BEHÇET	14	1,1%	89,4%
CONNETTIVITE MISTA	13	1,1%	90,5%
COREA DI HUNTINGTON	13	1,1%	91,6%
ALTRE PATOLOGIE	104	8,4%	100,0%
TOTALE	1.231	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	37	97,4%	97,4%
SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE	1	2,6%	100,0%
TOTALE	38	100,0%	

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

Patologia	Frequenza	%	% cumulata
DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	400	12,4%	12,4%
CHERATOCONO	240	7,4%	19,8%
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	133	4,1%	24,0%
ANEMIE EREDITARIE	130	4,0%	28,0%
SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA	125	3,9%	31,9%
NEUROFIBROMATOSI	120	3,7%	35,6%
SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI	119	3,7%	39,3%
FIBROSI RETROPERITONEALE	114	3,5%	42,8%
PEMFIGOIDE BENIGNO DELLE MUCOSE	109	3,4%	46,2%
SARCOIDOSI	107	3,3%	49,5%
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	80	2,5%	52,0%
SINDROME DI COGAN	78	2,4%	54,4%
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	76	2,4%	56,8%
MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI PRIMITIVE	76	2,4%	59,1%
NEUROPATIE EREDITARIE	70	2,2%	61,3%
PEMFIGOIDE BOLLOSO	68	2,1%	63,4%
MALATTIA DI BEHÇET	66	2,0%	65,5%
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	61	1,9%	67,3%
ALTRE ANOMALIE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA, DEI TEGUMENTI E DELLE MUCOSE	58	1,8%	69,1%
IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE	45	1,4%	70,5%
ALTRE PATOLOGIE	950	29,5%	100,0%
TOTALE	3.225	100,0%	

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

Patologia	Frequenza	%	% cumulata
CHERATOCONO	412	10,3%	10,3%
SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA	232	5,8%	16,2%
ANEMIE EREDITARIE	226	5,7%	21,8%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEL FERRO	187	4,7%	26,5%
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	152	3,8%	30,4%
MALATTIA DI BEHÇET	146	3,7%	34,0%
IRIDOCICLITE ETROCROMICA DI FUCHS	144	3,6%	37,6%
SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI	131	3,3%	40,9%
DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	104	2,6%	43,5%
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	100	2,5%	46,1%
NEUROFIBROMATOSI	86	2,2%	48,2%
SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI	79	2,0%	50,2%
MALATTIA DI TAKAYASU	78	2,0%	52,2%
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	76	1,9%	54,1%
SINDROME DI VOGT-KOYANAGI-HARADA	67	1,7%	55,8%
OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	62	1,6%	57,3%
NEUROPATIE EREDITARIE	56	1,4%	58,7%
GRANULOMATOSI CON POLIANGITE	55	1,4%	60,1%
DERMATOMIOSITE	53	1,3%	61,4%
MALATTIA DI EALES	50	1,3%	62,7%
ALTRE PATOLOGIE	1.486	37,3%	100,0%
TOTALE	3.982	100,0%	



**Tabella 10 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda USL di Modena**

<i>Patologia</i>	<i>Frequenza</i>	<i>%</i>	<i>% cumulata</i>
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	19	100,0%	100,0%
TOTALE	19	100,0%	

**Tabella 11 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena**

<i>Patologia</i>	<i>Frequenza</i>	<i>%</i>	<i>% cumulata</i>
SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA	306	7,2%	7,2%
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	272	6,4%	13,5%
ANEMIE EREDITARIE	268	6,3%	19,8%
SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI	213	5,0%	24,8%
CHERATOCONO	204	4,8%	29,5%
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	188	4,4%	33,9%
SARCOIDOSI	170	4,0%	37,9%
ACALASIA ISOLATA E ACALASIA ASSOCIATA A SINDROMI	169	4,0%	41,9%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEL FERRO	166	3,9%	45,8%
MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI PRIMITIVE	130	3,0%	48,8%
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	127	3,0%	51,8%
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATOIA DEMIELINIZZANTE	119	2,8%	54,5%
PEMFIGO	78	1,8%	56,4%
PEMFIGOIDE BOLLOSO	72	1,7%	58,1%
NEUROFIBROMATOSI	67	1,6%	59,6%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE PORFIRINE E DELL'EME	66	1,5%	61,2%
POLIPOSI FAMILIARE	66	1,5%	62,7%
PIASTRINOPATIE AUTOIMMUNI PRIMARIE CRONICHE	64	1,5%	64,2%
MALATTIE SPINOCEREBELLARI	53	1,2%	65,5%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	47	1,1%	66,5%
ALTRE PATOLOGIE	1.430	33,5%	100,0%
TOTALE	4.275	100,0%	

**Tabella 10 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda USL di Bologna**

Patologia	Frequenza	%	% cumulata
NARCOLESSIA	651	15,8%	15,8%
DIFETTI CONGENITI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA MITOCONDRIALE	438	10,6%	26,4%
<b>CHERATOCONO</b>	384	9,3%	35,7%
<b>SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI</b>	345	8,4%	44,1%
<b>SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA</b>	228	5,5%	49,6%
DISTROFIE MUSCOLARI	201	4,9%	54,4%
NEUROPATIE EREDITARIE	193	4,7%	59,1%
MALATTIE SPINOCEREBELLARI	150	3,6%	62,8%
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATOIA DEMIELINIZZANTE	148	3,6%	66,3%
DISTROFIE MIOTONICHE	133	3,2%	69,6%
SINDROME DI ARNOLD-CHIARI	96	2,3%	71,9%
SINDROME DI LENNOX-GASTAUT	95	2,3%	74,2%
POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI	81	2,0%	76,2%
COREA DI HUNTINGTON	73	1,8%	77,9%
AMILOIDOSI PRIMARIE E FAMILIARI	68	1,6%	79,6%
ATROFIE MUSCOLARI SPINALI	62	1,5%	81,1%
NEUROFIBROMATOSI	55	1,3%	82,4%
AMARTOMATOSI MULTIPLE	54	1,3%	83,7%
MIOPATIE CONGENITE EREDITARIE	52	1,3%	85,0%
DISTONIE PRIMARIE	50	1,2%	86,2%
ALTRE PATOLOGIE	570	13,8%	100,0%
TOTALE	4.127	100,0%	

**Tabella 11 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna**

Patologia	Frequenza	%	% cumulata
<b>PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA</b>	633	8,1%	8,1%
<b>DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE</b>	479	6,1%	14,2%
<b>LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS</b>	455	5,8%	20,0%
SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE	293	3,7%	23,8%
NEUROFIBROMATOSI	278	3,6%	27,3%
POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI	249	3,2%	30,5%
SINDROMI DA ANEUPLOIDIA CROMOSOMICA	231	3,0%	33,4%
IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE	230	2,9%	36,4%
<b>SARCOIDOSI</b>	230	2,9%	39,3%
SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE	228	2,9%	42,2%
SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI	213	2,7%	44,9%
DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	204	2,6%	47,5%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	199	2,5%	50,1%
ACALASIA ISOLATA E ACALASIA ASSOCIATA A SINDROMI	150	1,9%	52,0%
GLOMERULOPATIE PRIMITIVE	142	1,8%	53,8%
<b>ANEMIE EREDITARIE</b>	133	1,7%	55,5%
SINDROME DA PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE	113	1,4%	57,0%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEL FERRO	111	1,4%	58,4%
<b>SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA</b>	110	1,4%	59,8%
PIASTRINOPATIE AUTOIMMUNI PRIMARIE CRONICHE	107	1,4%	61,1%
ALTRE PATOLOGIE	3.042	38,9%	100,0%
TOTALE	7.830	100,0%	

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

<i>Patologia</i>	<i>Frequenza</i>	<i>%</i>	<i>% cumulata</i>
CHERATOCONO	99	45,8%	45,8%
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	54	25,0%	70,8%
SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI	23	10,6%	81,5%
NEUROFIBROMATOSI	16	7,4%	88,9%
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	11	5,1%	94,0%
SINDROMI DA ANEUPLOIDIA CROMOSOMICA	7	3,2%	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	216	100,0%	

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

<i>Patologia</i>	<i>Frequenza</i>	<i>%</i>	<i>% cumulata</i>
SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA	392	16,3%	16,3%
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	321	13,4%	29,7%
ANEMIE EREDITARIE	256	10,7%	40,4%
CHERATOCONO	108	4,5%	44,9%
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	88	3,7%	48,5%
DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	87	3,6%	52,1%
SINDROMI MIELODISPLASTICHE	80	3,3%	55,5%
ALTRE ANOMALIE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA, DEI TEGUMENTI E DELLE MUCOSE	62	2,6%	58,1%
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	61	2,5%	60,6%
SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI	61	2,5%	63,1%
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	60	2,5%	65,6%
DISTONIE PRIMARIE	58	2,4%	68,1%
PIASTRINOPATIE AUTOIMMUNI PRIMARIE CRONICHE	52	2,2%	70,2%
POLIMIOSITE	47	2,0%	72,2%
MALATTIA DI BEHÇET	46	1,9%	74,1%
DERMATOMIOSITE	44	1,8%	75,9%
SINDROMI CON CRANIOSINOSTOSI	38	1,6%	77,5%
NEUROPATIE EREDITARIE	37	1,5%	79,1%
GRANULOMATOSI CON POLIANGITE	34	1,4%	80,5%
MALATTIE SPINOCEREBELLARI	34	1,4%	81,9%
ALTRE PATOLOGIE	435	18,1%	100,0%
TOTALE	2.401	100,0%	

**Tabella 14 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda USL della Romagna**

Patologia	Frequenza	%	% cumulata
DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	264	9,5%	9,5%
CHERATOCONO	216	7,8%	17,3%
SARCOIDOSI	196	7,1%	24,4%
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	189	6,8%	31,2%
SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA	181	6,5%	37,8%
SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI	163	5,9%	43,6%
ANEMIE EREDITARIE	130	4,7%	48,3%
CISTITE INTERSTIZIALE	105	3,8%	52,1%
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	102	3,7%	55,8%
PEMFIGOIDE BOLLOSO	95	3,4%	59,2%
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	91	3,3%	62,5%
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	81	2,9%	65,5%
MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI PRIMITIVE	79	2,9%	68,3%
DIFETTI CONGENITI DEL TUBO DIGERENTE: AGENESIA, ATRESIE, FISTOLE E DUPLICAZIONI	62	2,2%	70,5%
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	59	2,1%	72,7%
PEMFIGO	57	2,1%	74,7%
GASTROENTERITE EOSINOFILA	52	1,9%	76,6%
MALATTIA DI LYME	44	1,6%	78,2%
POLIMIOSITE	43	1,6%	79,7%
MALATTIA DI BEHÇET	37	1,3%	81,1%
ALTRE PATOLOGIE	524	18,9%	100,0%
TOTALE	2.770	100,0%	

**Tabella 15 Patologie maggiormente certificate dall'Istituto Ortopedico Rizzoli**

Patologia	Frequenza	%	% cumulata
CONDRODISTROFIE CONGENITE	716	72,0%	72,0%
OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	133	13,4%	85,3%
SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE	34	3,4%	88,7%
SINDROME DI MAFFUCCI	23	2,3%	91,1%
NEUROFIBROMATOSI	18	1,8%	92,9%
SINDROME DI PRADER-WILLI	17	1,7%	94,6%
SINDROMI CON ARTROGRIPOSI MULTIPLE CONGENITE	13	1,3%	95,9%
ISTIOCITOSI CRONICHE	8	0,8%	96,7%
SINDROME DI KLIPPEL-FEIL	7	0,7%	97,4%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DELLA VITAMINA D	6	0,6%	98,0%
MELOREOSTOSI	4	0,4%	98,4%
ATROFIE MUSCOLARI SPINALI	3	0,3%	98,7%
IPOFOSFATASIA	3	0,3%	99,0%
SINDROME DI ARNOLD-CHIARI	3	0,3%	99,3%
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	995	100,0%	

La Tabella 16 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 279 condizioni, comprendenti singole patologie e gruppi di patologie).

Non è ricompresa l'Azienda USL di Ferrara in quanto in questa provincia i centri autorizzati per la diagnosi e il trattamento delle malattie rare insistono sull'Azienda Ospedaliero-Universitaria e non sull'Azienda 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 16 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	53	19%
Azienda USL di Parma	2	<1%
Azienda USL di Reggio Emilia	171	61%
Azienda USL di Modena	1	<1%
Azienda USL di Bologna	89	32%
Azienda USL di Imola	9	3%
Azienda USL della Romagna	83	30%
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma	129	46%
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena	145	52%
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna	195	70%
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara	70	25%
Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna	19	7%

La Tabella 17 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 17 Patologie più frequentemente certificate tra i residenti in altre Regioni**

<i>Patologia</i>	<i>Numero casi</i>
CONDRODISTROFIE CONGENITE	588
NARCOLESSIA	473
DIFETTI CONGENITI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA MITOCONDRIALE	262
CHERATOCONO	216
ANEMIE EREDITARIE	175
SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA	150
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	143
DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	142
OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	129
MALATTIA DI BEHÇET	123
SINDROMI DA ANEUPLOIDIA CROMOSOMICA	115

<i>Patologia</i>	<i>Numero casi</i>
SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE	112
SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE	110
SINDROME DA PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE	96
NEUROPATIE EREDITARIE	91
FIBROSI RETROPERITONEALE	89
SARCOIDOSI	84
IRIDOCICLITE ETEROCROMICA DI FUCHS	83
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	83
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	78

Per evidenziare la capacità attrattiva regionale la Tabella 18 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 18 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	116	82,8%
SINDROME DI MAFFUCCI	23	82,6%
IPERTENSIONE POLMONARE ARTERIOSA IDIOPATICA	32	81,3%
CONDRODISTROFIE CONGENITE	795	74,0%
SINDROME DI COGAN	88	71,6%
NARCOLESSIA	675	70,1%
MALATTIA DI EALES	50	68,0%
SINDROME DI VOGT-KOYANAGI-HARADA	78	66,7%
EPILESSIA MIOCLONICA PROGRESSIVA	32	65,6%
FIBROSI RETROPERITONEALE	142	62,7%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DELLA VITAMINA D	25	56,0%
DIFETTI CONGENITI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA MITOCONDRIALE	468	56,0%
SINDROMI CON ARTROGRIPOSI MULTIPLE CONGENITE	45	55,6%
LINFOANGIOLEIOMIOMATOSI	70	52,9%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE PORFIRINE E DELL'EME	67	52,2%
PEMFIGOIDE BENIGNO DELLE MUCOSE	149	51,0%
IRIDOCICLITE ETEROCROMICA DI FUCHS	165	50,3%

Analogamente, vengono riportate in Tabella 19 le 20 patologie più certificate tra i residenti in Regione Emilia-Romagna che sono in carico presso centri al di fuori della Regione.

**Tabella 19** 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	175
CHERATOCONO	138
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	97
ACALASIA ISOLATA E ACALASIA ASSOCIATA A SINDROMI	90
DISTROFIE MUSCOLARI	80
SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE	75
NEUROPATIE EREDITARIE	71
NEUROFIBROMATOSI	64
SINDROME DI ARNOLD-CHIARI	63
TELEANGECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA	62
DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	59
IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE	59
MALATTIE SPINOCEREBELLARI	57
ANGIOEDEMA EREDITARIO	55
CISTITE INTERSTIZIALE	55
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	55
SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI	55
OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	42
DISTROFIE MIOTONICHE	41
SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA	37

Anche per la mobilità passiva, vengono riportate in Tabella 20 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 10.

**Tabella 20** 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	64	85,9%
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEL CICLO DELL'UREA E IPERAMMONIEMIE EREDITARIE	23	82,6%
TELEANGECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA	92	67,4%
MALATTIE PEROSSISOMIALI	20	65,0%
ATRESIA BILIARE	27	63,0%
SINDROMI AUTOINFIAMMATORIE EREDITARIE/FAMILIARI	33	57,6%
MUCOPOLISACCARIDOSI	27	55,6%
SINDROME DI RETT	32	53,1%
DISCINESIA CILIARE PRIMARIA	44	50,0%
COLOBOMA CONGENITO OCULARE ISOLATO O SINDROMICO	26	50,0%

## 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 valutazione da parte del Gruppo Tecnico per le malattie rare (GTMR) dei farmaci, parafarmaci, integratori e presidi per i quali si chiede l'erogazione in esenzione dalla partecipazione al costo è stata automatizzata e il GTMR può visualizzare le richieste dei Centri direttamente sul sistema.

Dall'introduzione del piano terapeutico sul sistema informativo al 31.12.2018, sono stati inseriti 26.451 piani terapeutici individuali, di cui 3.635 attivi. Sono 7.253 i pazienti che hanno usufruito di almeno un PTP; mediamente i piani terapeutici per paziente sono 3 e ogni piano contiene una media di 2,9 prescrizioni.

Nella Tabella 21 e nella Figura 10 vengono riportati i dati relativi alle Aziende sede di centro di riferimento che hanno redatto i piani.

Analogamente alla distribuzione delle certificazioni di malattia descritte al paragrafo 4.2.1, anche la redazione dei piani terapeutici viene effettuata principalmente dalle Aziende Ospedaliero-Universitarie (56,7%).

Il 12,5% dei piani viene redatto da centri di riferimento di altre Regioni.

**Tabella 21 Distribuzione dei PTP per Azienda certificatrice**

<i>Azienda certificatrice</i>	<i>Numero totale piani</i>
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna	7.580
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena	4.545
Azienda USL di Bologna	3.726
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara	1.777
Azienda USL della Romagna	1.564
Azienda USL di Reggio Emilia	1.491
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma	1.110
Azienda USL di Piacenza	1.096
Altre aziende RER	244
Centri ExtraRER	3.318
<b>Totale</b>	<b>26.451</b>



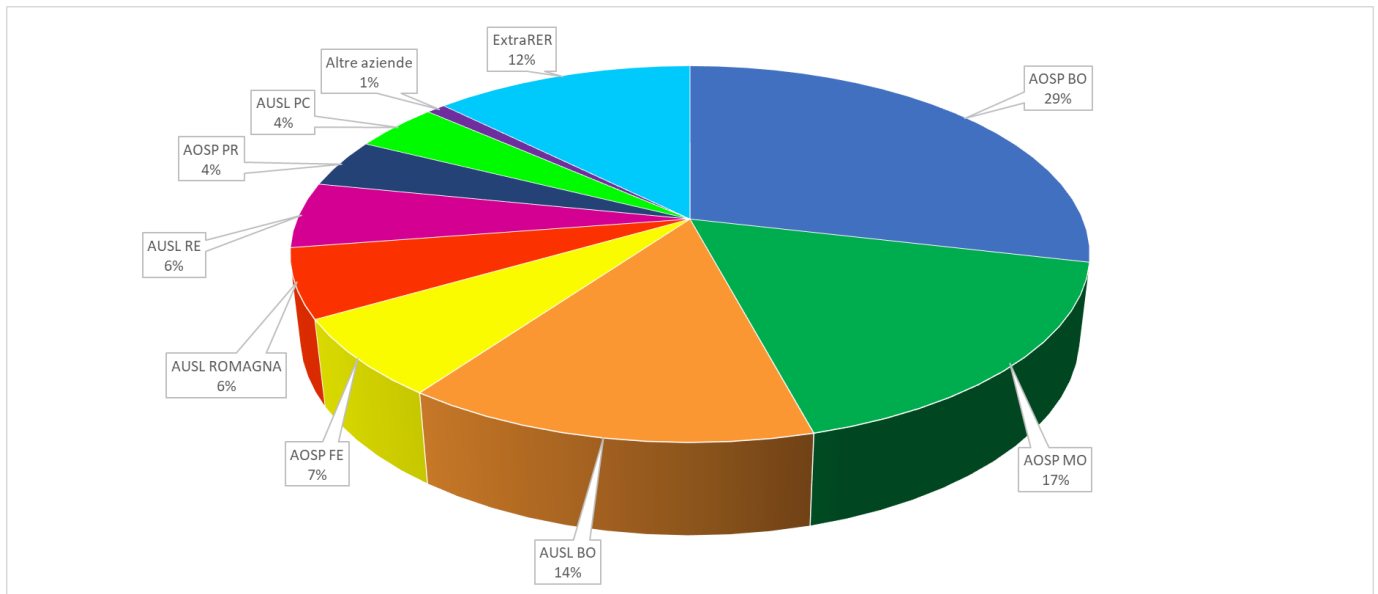


Figura 10 Distribuzione dei PTP per Azienda certificatrice

Nella Tabella 22 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 22 Età alla prescrizione dei PTP

Età alla prescrizione	Frequenza	%	Frequenza cumulata	% cumulata
00a	668	2,5%	668	2,5%
01-04a	1.627	6,2%	2.295	8,7%
05-09a	3.505	13,3%	5.800	21,9%
10-14a	2.125	8,0%	7.925	30,0%
15-19a	1.625	6,1%	9.550	36,1%
20-24a	1.074	4,1%	10.624	40,2%
25-29a	1.086	4,1%	11.710	44,3%
30-34a	1.056	4,0%	12.766	48,3%
35-39a	1.454	5,5%	14.220	53,8%
40-44a	1.679	6,3%	15.899	60,1%
45-49a	1.600	6,0%	17.499	66,2%
50-54a	1.521	5,8%	19.020	71,9%
55-59a	1.427	5,4%	20.447	77,3%
60-64a	1.347	5,1%	21.794	82,4%
65-69a	1.460	5,5%	23.254	87,9%
70-74a	1.353	5,1%	24.607	93,0%
75-79a	1.085	4,1%	25.692	97,1%
80-84a	553	2,1%	26.245	99,2%
85-89a	180	0,7%	26.425	99,9%
90+a	26	0,1%	26.451	100,0%

La Tabella 23 riporta le 10 malattie/gruppi di malattie per le quali è stata redatta la maggior parte dei PTP. I PTP redatti per queste 10 malattie/gruppi di malattie rappresentano più della metà dei PTP totali.

**Tabella 23 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	3.853
RC0040	Pubertà precoce idiopatica	2.095
RCG040	Disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi	1.843
RDG010	Anemie ereditarie	1.817
RCG020	Sindromi adrenogenitali congenite	1.368
RFG110	Distrofie retiniche ereditarie	1.035
RF0150	Narcolessia	817
RF0130	Sindrome di Lennox Gastaut	651
RCG080	Disturbi da accumulo di lipidi	421
RFG080	Distrofie muscolari	397

**Tabella 24 Principi attivi maggiormente prescritti**

<i>Principio attivo</i>	<i>Totale prescrizioni</i>
Riluzolo	3.696
Tocoferolo alfa	1.803
Leuprorelina acetato	1.549
Idrocortisone	1.445
Colecalciferolo	1.437
Levoacetilcarnitina cloridrato	1.394
Acido ascorbico	1.101
Lansoprazolo	996
Fludrocortisone acetato	939
Levocarnitina	876
Deferoxamina mesilato	804
Deferasirox	780
Idebenone	751
Baclofene	685
Modafinil	675
Tocoferolo acetato alfa	662
Deferiprone	618
Acido acetilsalicilico	610
Prednisone	610
Immunoglobulina umana normale	582
Triptorelina	582
Amitriptilina cloridrato	555
Clobazam	540
Levetiracetam	538
Tocoferolo acetato d-alfa	529

La Tabella 24 riporta i 25 principi attivi più prescritti nei PTP, che rappresentano il 41,1% 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 alla sicurezza e alla efficacia di farmaci, parafarmaci, dietetici e dispositivi medici prescritti ai pazienti dai centri di riferimento e al di fuori dei LEA.

Al 31.12.2018, il GTMR ha valutato 10.123 PTP comprendenti 20.453 richieste, riferite a 3.494 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 in fascia A off label.

Negli ultimi anni inoltre si sono sviluppati maggiori competenze dei clinici grazie ad una informazione mirata e a un conseguente miglioramento dell'assistenza ai pazienti con malattia rara.

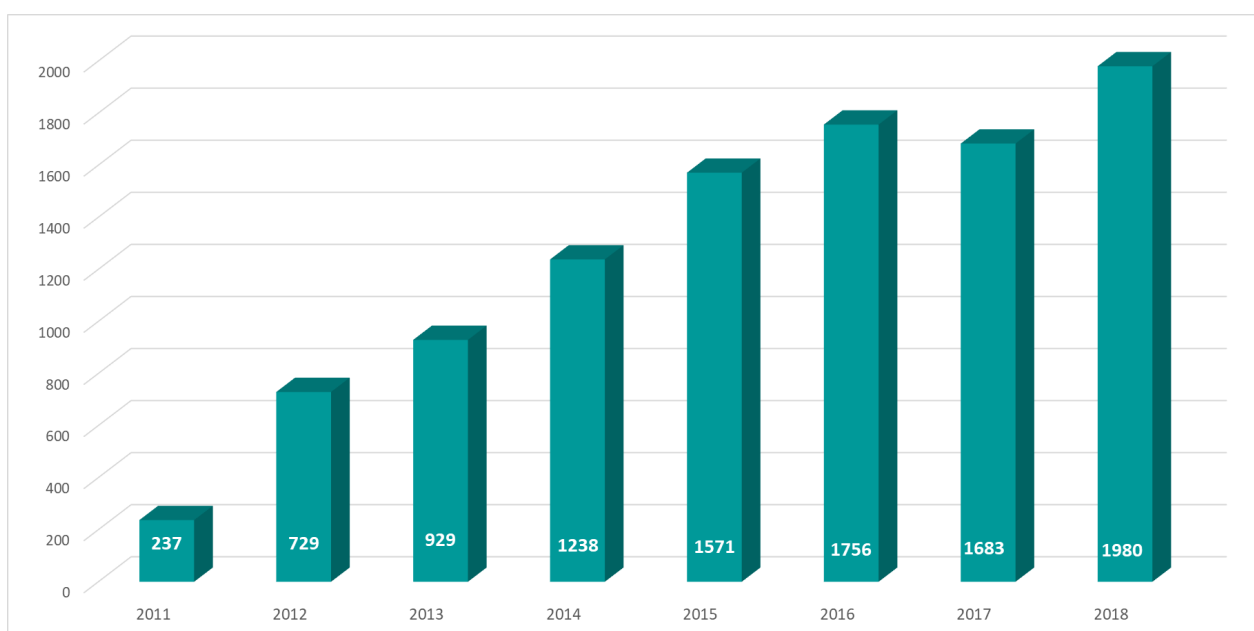


Figura 11 Andamento dei piani valutati dal GTMR

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.

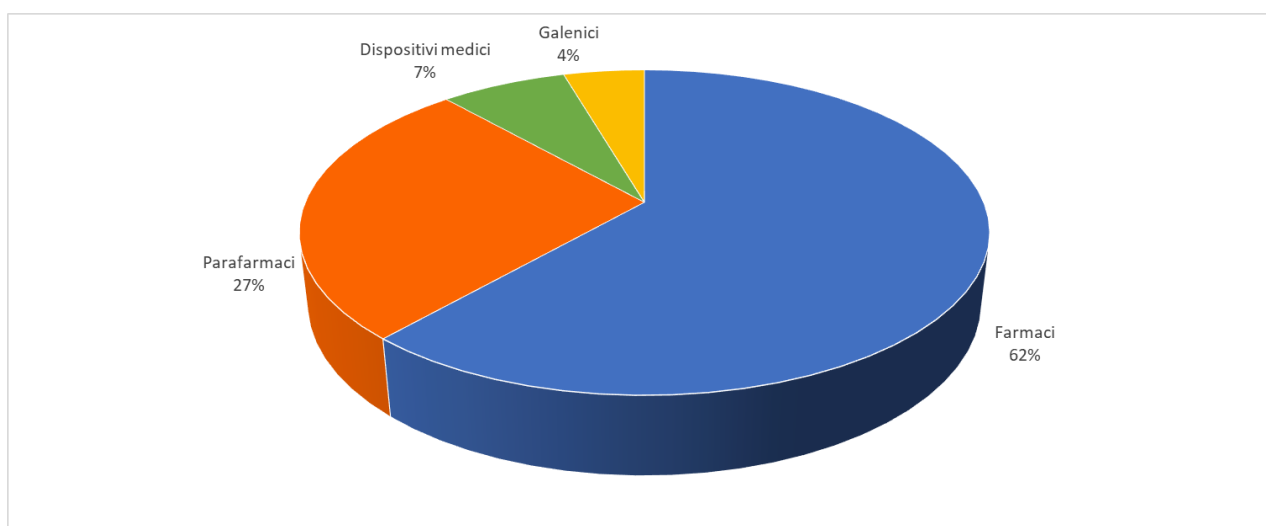


Figura 12 Tipologia dei prodotti valutati dal GTMR

La Tabella 25 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 (29,0%).

Tabella 25 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	939	29,0%
Malattie del metabolismo	471	14,5%
Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche-altre sindromi e malformazioni congenite complesse	297	9,2%
Malattie del sistema circolatorio	272	8,4%
Malattie dell'apparato visivo	270	8,3%
Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo	241	7,4%
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	231	7,1%
Malattie delle ghiandole endocrine	155	4,8%
Malattie dell'apparato genito - urinario	110	3,4%
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	71	2,2%
Malattie dell'apparato digerente	67	2,1%
Malattie del sistema immunitario	54	1,7%
Malattie dell'apparato respiratorio	35	1,1%
Tumori	26	0,8%
TOTALE	3.239	100,0%

La Tabella 26 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 24 e si riferiscono in particolare a malattie del sistema nervoso centrale, reumatologiche, oculari ed endocrinologiche, a conferma di quanto illustrato nella Tabella 25.

**Tabella 26 Principi attivi maggiormente richiesti**

<i>Principio attivo</i>	<i>Numero autorizzazioni positive totali</i>	<i>Principali patologie</i>
Levoacetilcarnitina cloridrato	1.142	Sclerosi laterale amiotrofica
Levocarnitina	394	Acidemie organiche e acidosi lattiche primitive, Acidemie propioniche, Disturbi dell'ossidazione degli acidi grassi, Disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi
Testosterone	368	Talassemie, Deficienza di ACTH, Sindrome di Kallmann
Testosterone undecanoato	315	Deficienza di ACTH, Sindrome di Kallmann
Clobazam	300	Sindrome di Lennox-Gastaut
Immunoglobulina umana normale	291	Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante
Metotrexato sodico	258	Dermatomiosite, Polimiosite, Arterite a cellule giganti
Riboflavina	210	Disturbi dell'ossidazione degli acidi grassi, Malattia di Leigh, Sindrome di Kearns-Sayre, Sindrome MELAS
Micofenolato mofetile	193	Dermatomiosite, Polimiosite, Pemfigo
Omega polienoici (esteri etilici di acidi grassi polinsaturi)	187	Adrenomielloneuropatia, Malattia di Stargardt, Retinite pigmentosa
Ubidecarenone	183	Malattia di Leigh, Disturbi dell'ossidazione degli acidi grassi
Rituximab	173	Dermatomiosite, Granulomatosi di Wegener, Polimiosite, Crioglobulinemia mista
Colecalciferolo	171	Distrofie muscolari, Sindrome di Kartagener
Idroxiclorochina solfato	162	Connettivite mista
Acido ascorbico	136	Sclerosi laterale primaria, Sindrome di Kartagener
Tiamina cloridrato	132	Malattia di Leigh
Lansoprazolo	125	Sindrome di Lennox-Gastaut
Creatina monoidrato	121	Sindrome di Kearns-Sayre
Nitrazepam	120	Sindrome di Lennox-Gastaut
Testosterone enantato	114	Sindrome di Prader-Willi

La Figura 13 riassume i pareri espressi dal GTMR. La maggioranza dei pareri negativi è riferita a richieste provenienti da Centri di altre Regioni, in quanto la documentazione che accompagna la richiesta non sempre è esaustiva ai fini della valutazione.

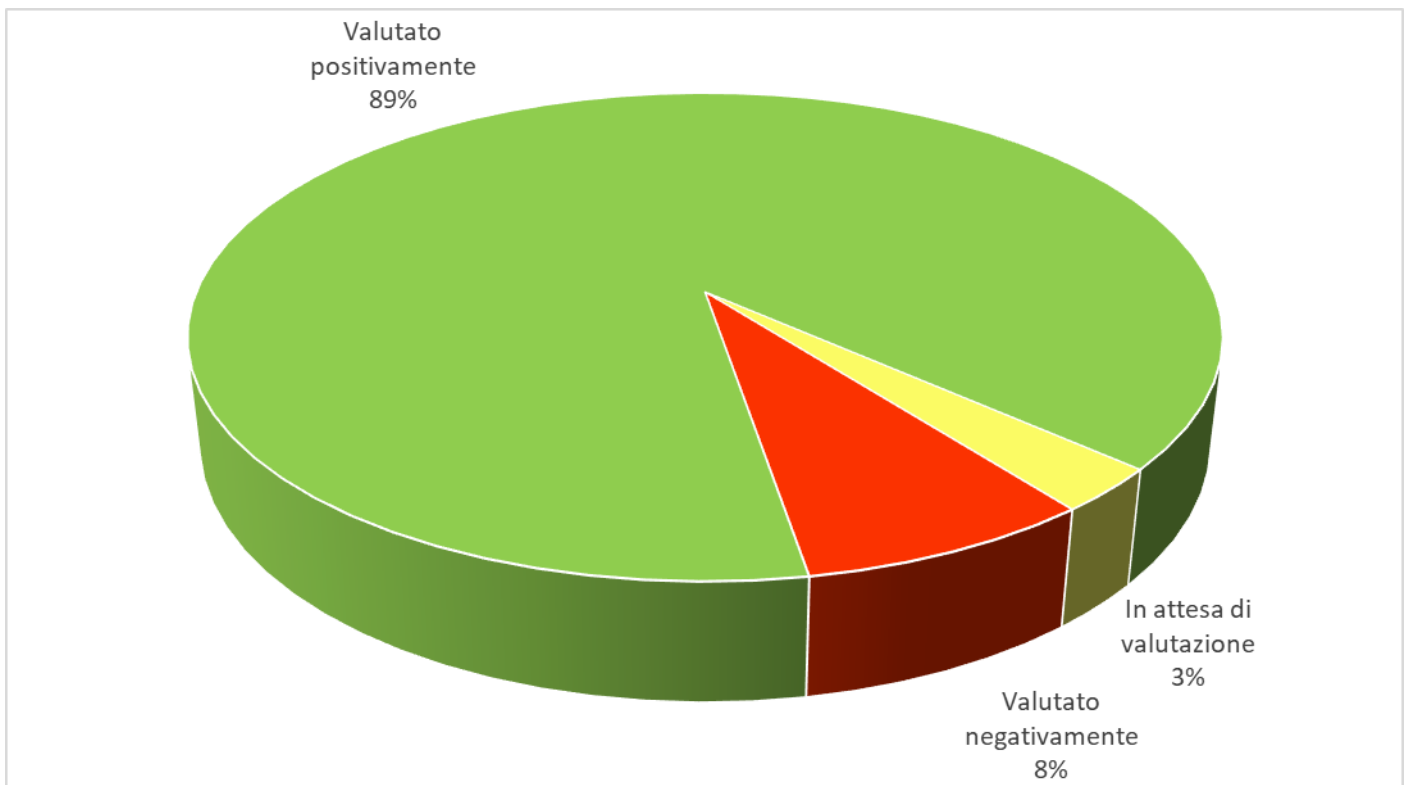


Figura 13 Valutazioni del GTMR

## 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 27.

**Tabella 27 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 LEA, 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 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 state 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.

Con determina del Direttore generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 11617/18 si sono inoltre costituiti i tavoli tecnici per i Sarcomi Ossei, i tumori Neuroendocrini rari, i tumori cerebrali rari e i tumori testa collo rari.

Come precisato nel capitolo successivo, la Commissione Europea dal 2014 ha previsto la necessità di costituire degli European Reference Network (ERN) per le malattie rare e i tumori rari. Tutti i centri clinici candidati della Regione Emilia-Romagna per i tumori rari 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 28.

**Tabella 28 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*.

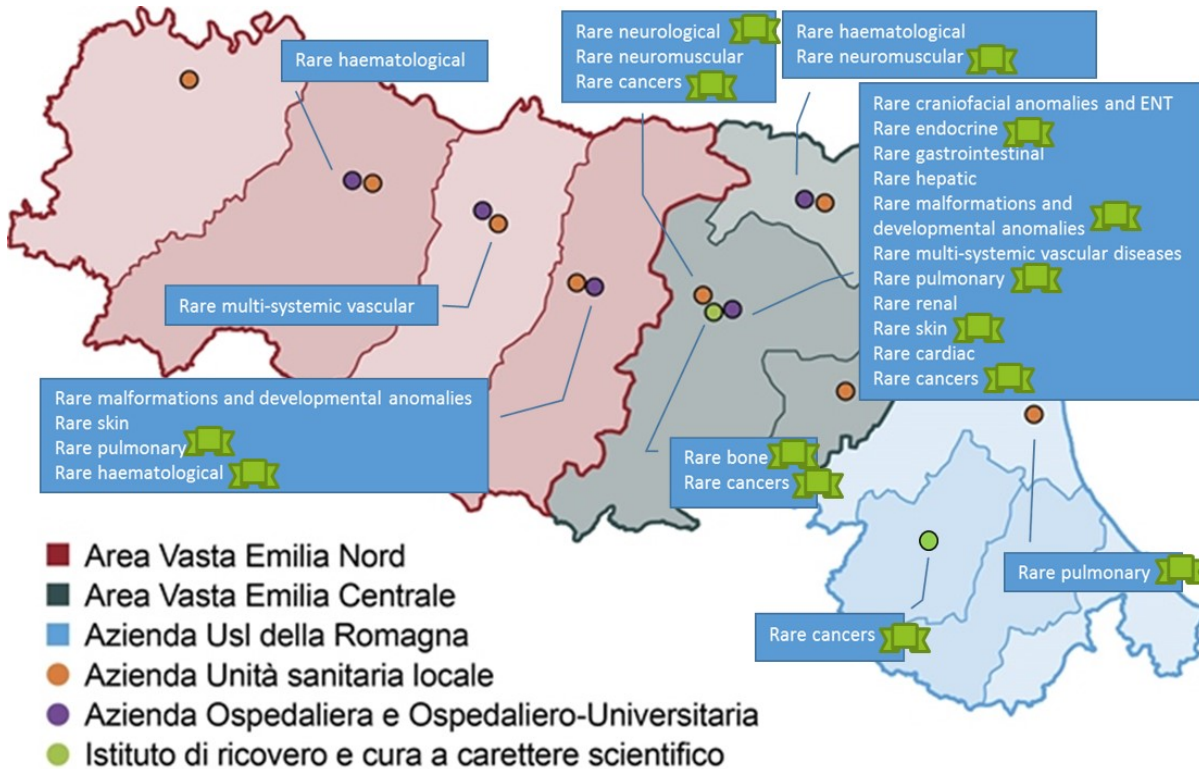


Figura 14 Centri dell'Emilia-Romagna che hanno ricevuto l'*endorsement* e identificati quali *full member*

## 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 endocrine e 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 di screening e dal centro clinico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, 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 percorso (comprendente laboratorio di screening, 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 (iperfenilalalinemie); 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 2016, 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.

Con DGR 2260/18 di recepimento della normativa nazionale il sistema regionale di screening neonatale è stato ulteriormente definito attraverso la descrizione dettagliata di tutte le fasi operative relative alla raccolta dei campioni, al trasporto centralizzato, all'analisi di laboratorio, al richiamo della famiglia per la conferma diagnostica e alla successiva presa in carico del bambino. I percorsi sono stati dettagliati sia per i parti ospedalieri che per i parti nelle case di maternità e a domicilio, e considerando sia i parti fisiologici che i parti prematuri e i parti con dimissione precoce.

## 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.

Il collegamento con la rete delle malattie rare si è consolidato 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 diagnostiche.

Nelle Tabella 29 e 30 viene presentato il confronto tra i dati desunti dal Registro Malattie Rare e quelli desunti dal registro IMER nel periodo 2009-2016. È tuttavia da rilevare che vi è una differente classificazione nei due flussi e che nel Registro Malattie Rare non sono comprese tutte le condizioni malformative potenzialmente diagnosticabili. Pur a fronte di 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 Malattie Rare ha identificato 572 soggetti con anomalie di cui 378 (66%) in comune con il Registro IMER e 139 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 55 casi.

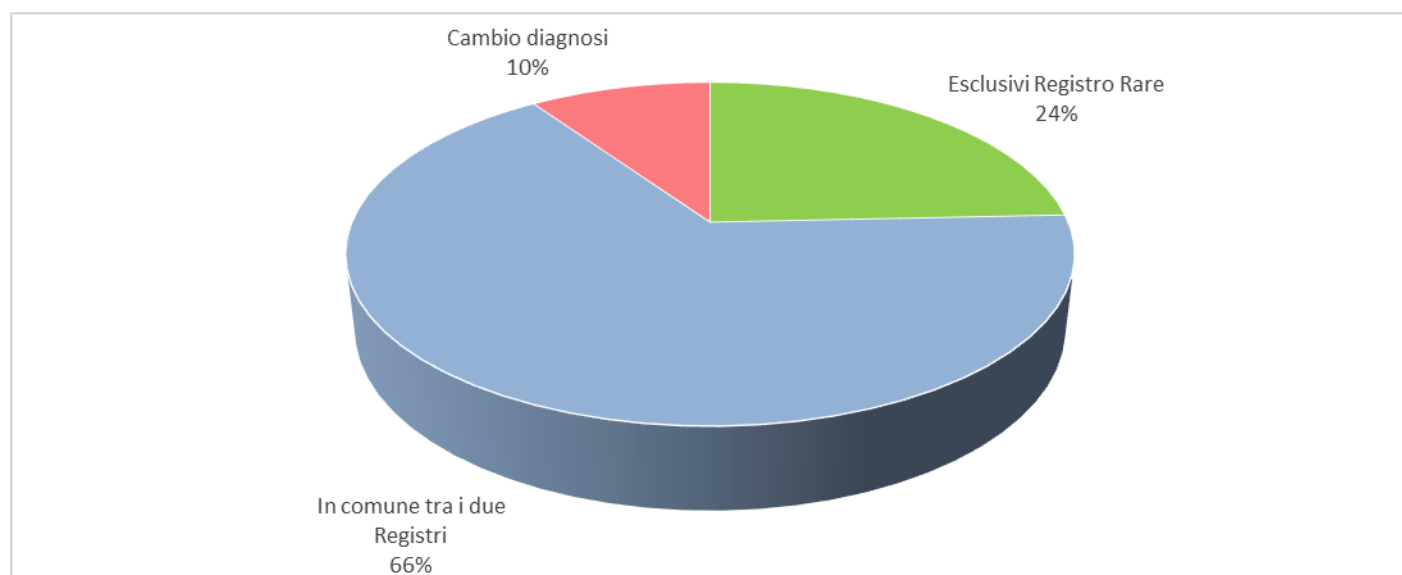
**Tabella 29 Casi IMER identificati nel periodo 2009-2016**

<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>2016</i>	<i>Totale</i>
<i>Nati</i>	450	358	467	409	417	497	441	454	3.493
<i>IVG</i>	196	137	131	150	111	229	177	182	1.313
<i>SDO</i>	208	500	460	398	470	442	414	397	3.289
<i>CedAP</i>	134	39	30	28	8	21	41	14	315
<i>Totale</i>	988	1.034	1.088	985	1.006	1.189	1.073	1066	8.429

**Tabella 30 Casi con condizioni malformative rare nei due flussi (IMER – Malattie rare)**

<i>Casi</i>	<i>2009</i>	<i>2010</i>	<i>2011</i>	<i>2012</i>	<i>2013</i>	<i>2014</i>	<i>2015</i>	<i>2016</i>	<i>Totale</i>
<i>Esclusivi Registro Rare</i>	24	8	11	15	20	20	22	19	139
<i>In comune tra i due Registri</i>	45	65	48	36	61	33	40	50	378
<i>Cambio diagnosi</i>	4	3	6	6	13	10	8	5	55
<i>Totale</i>	73	76	65	57	94	63	70	74	572

La possibilità di integrare i dati del Registro IMER con quelli del Registro 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 (2009-2016)**

## 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 derivati dall'analisi dell'utilizzo del suddetto campo nel periodo 2014-2018 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.

Per superare la sopradescritta disomogeneità di interpretazione da parte delle Aziende sanitarie circa l'utilizzo del flag R e avere una stima più accurata della spesa e dei consumi reali dei farmaci legati alle malattie rare, vengono distinti i dati relativi a farmaci che vengono utilizzati esclusivamente per le malattie rare (per i quali i dati sono completi) e i dati relativi a farmaci che possono essere utilizzati anche per le malattie rare in usi off label (fuori indicazione).

Nello specifico sono riportati i dati relativi al quinquennio 2014-2018 così distinti:

- La Tabella 31 e la Tabella 32 si riferiscono ai principi attivi ad esclusivo uso nelle malattie rare erogati e alla relativa spesa a carico del Servizio sanitario regionale
- La Tabella 33 e la Tabella 34 si riferiscono ai 25 principi attivi contrassegnati dal flag R (relativi agli usi off label) più frequentemente erogati e ai 25 principi attivi per i quali è stata maggiore la spesa a carico del Servizio sanitario regionale.

**Tabella 31 Consumo principi attivi per malattia rara in DDD (2014-2018)**

Descrizione ATC	2014	2015	2016	2017	2018	Totale
N06BX13 - IDEBENONE	131.820	133.080	135.543	151.530	132.307	684.280
N07XX02 - RILUZOLO	117.882	121.639	121.162	126.448	129.847	616.977
B02BD02 - FATTORE VIII	57.327	58.208	64.361	62.119	62.640	304.654
V03AC03 - DEFERASIROX	36.480	37.502	37.850	37.233	39.533	188.598
V03AC02 - DEFERIPRONE	22.767	22.520	21.626	20.902	21.090	108.904
V03AC01 - DEFEROXAMINA	17.008	16.841	16.130	15.182	13.623	78.785
R05CB13 - DORNASI ALFA (DESOSSIRIBONUCLEASI)	12.126	12.000	13.104	15.294	15.314	67.838
L04AA25 - ECULIZUMAB	6.286	7.458	10.022	10.917	12.722	47.405
A16AB04 - AGALSIDASI BETA	5.047	5.733	6.580	7.119	7.756	32.235
B02BD04 - FATTORE IX	2.506	3.274	3.591	10.850	9.380	29.601
A16AX07 - SAPROPTERINA	4.871	5.511	6.453	6.484	6.180	29.500
A16AB02 - IMIGLUCERASI	3.831	4.504	5.216	5.673	5.901	25.125
A16AX05 - ZINCO ACETATO	4.833	5.417	5.000	3.750	3.958	22.958
A16AB07 - ALGLUCOSIDASI ALFA	3.579	3.682	3.265	3.678	3.935	18.138
B02BD09 - NONACOG ALFA	5.947	5.280	5.336			16.562
A16AB03 - AGALSIDASI ALFA	2.334	2.824	3.095	3.187	3.728	15.168
M09AX07 - NUSINERSEN					14.640	14.640
B02AB02 - ALFA1 ANTITRIPSINA	2.012	2.033	2.310	3.348	3.763	13.467
B02BD03 - ATTIVITÀ DI BYPASS DELL'INIBITORE DEL FATTORE VIII	12.038	192	299	354	174	13.057
N07XX08 - TAFAMIDIS	900	1.830	2.190	2.640	4.350	11.910
N07XX11 - PITOLISANT				1.695	6.930	8.625
N07XX05 - AMIFAMPRIDINA	1.317	1.583	1.817	1.483	1.567	7.767
A16AB09 - IDURSULFASI	1.445	1.433	1.457	1.517	1.519	7.370
A16AX04 - NITISINONE	1.245	1.905	1.098	1.116	1.398	6.762
B02BD06 - FATTORE DI VON WILLEBRAND E FATTORE VIII DI COAGULAZIONE IN ASSOCIAZIONE	1.161	1.388	1.309	1.280	1.555	6.693
A16AA05 - ACIDO CARGLUMICO	140	1.230	1.480	1.570	1.790	6.210



## Il Registro Regionale per le malattie rare dell'Emilia-Romagna (2007-2018)

Descrizione ATC	2014	2015	2016	2017	2018	Totale
A16AX03 - SODIO FENILBUTIRRATO	2.121	662	688	624	648	4.743
A16AA04 - MERCAPTAMINA	540	623	784	720	980	3.647
A16AX06 - MIGLUSTAT			112	1.120	2.016	3.248
M09AX03 - ATALUREN		204	888	1.109	988	3.189
A16AB10 - VELAGLUCERASE ALFA	188	359	524	535	535	2.140
A05AA01 - ACIDO CHENODEOSSICOLICO			567	267	733	1.567
A16AB12 - ELOSULFASE ALFA		236	389	384	405	1.413
B06AC02 - ICATIBANT	214	228	290	277	403	1.412
B06AC01 - C1-INHIBITOR, PLASMA DERIVED	254	199	277	276	314	1.320
A16AB08 - GALSULFASI	162	238	251	280	330	1.260
A16AX14 - MIGALASTAT				112	728	840
A16AX10 - ELIPLUSTAT					476	476
B02BD08 - EPTACOG ALFA (ATTIVATO)	99	53	61	69	64	347
<b>Totale</b>	<b>458.480</b>	<b>459.866</b>	<b>475.124</b>	<b>501.142</b>	<b>514.218</b>	<b>2.408.830</b>

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 23.

**Tabella 32 Spesa per principi attivi per malattia rara in Euro (2014-2018)**

Descrizione ATC	2014	2015	2016	2017	2018	Totale
B02BD02 - FATTORE VIII	19.210.199	19.042.741	21.073.998	19.610.206	20.130.605	99.067.749
L04AA25 - ECULIZUMAB	6.055.210	6.866.756	9.115.067	9.824.550	10.595.315	42.456.896
A16AB02 - IMIGLUCERASI	4.199.280	4.939.325	5.717.919	6.217.932	6.469.201	27.543.656
A16AB03 - AGALSIDASI ALFA	3.950.818	4.780.253	5.238.981	5.393.326	6.310.475	25.673.853
A16AB07 - ALGLUCOSIDASI ALFA	3.958.973	3.924.009	3.469.304	3.908.409	4.178.720	19.439.415
A16AB09 - IDURSULFASI	3.374.230	3.449.704	3.525.202	3.669.564	3.673.797	17.692.497
V03AC03 - DEFERASIROX	3.206.363	3.069.606	2.995.881	3.166.147	4.124.896	16.562.892
B02BD03 - ATTIVITÀ DI BYPASS DELL'INIBITORE DEL FATTORE VIII	3.803.571	2.302.555	3.639.379	4.332.491	2.125.392	16.203.388
A16AB04 - AGALSIDASI BETA	2.440.900	2.772.673	3.182.311	3.441.758	3.751.064	15.588.706
B02BD08 - EPTACOG ALFA (ATTIVATO)	3.563.803	1.912.298	2.072.449	2.259.914	2.087.032	11.895.497
B02BD04 - FATTORE IX	294.436	283.472	409.496	3.587.304	5.321.068	9.895.777
M09AX07 - NUSINERSEN					8.690.812	8.690.812
B02BD06 - FATTORE DI VON WILLEBRAND E F. VIII DI COAGULAZIONE IN ASS.	1.373.120	1.648.732	1.547.978	1.497.253	1.812.769	7.879.853
M09AX03 - ATALUREN		545.431	2.326.826	2.206.723	1.707.917	6.786.896
B02BD09 - NONACOG ALFA	2.029.956	1.800.866	1.819.324			5.650.147
A16AX07 - SAPROPTERINA	816.426	925.443	990.961	986.451	935.815	4.655.096
A16AB12 - ELOSULFASE ALFA		704.616	1.163.888	1.147.432	1.210.264	4.226.200
A16AB08 - GALSULFASI	464.881	681.539	720.279	803.499	943.522	3.613.720
N07XX08 - TAFAMIDIS	346.500	627.089	647.283	742.945	1.197.696	3.561.513
A16AB10 - VELAGLUCERASE ALFA	206.092	393.183	574.427	585.993	585.749	2.345.444
B06AC02 - ICATIBANT	350.715	373.650	475.251	452.761	660.472	2.312.849
B06AC01 - C1-INHIBITOR, PLASMA DERIVED	309.656	342.946	485.751	477.985	525.461	2.141.800
B02AB02 - ALFA1 ANTITRIPSINA	318.648	322.080	365.904	529.652	596.112	2.132.396
V03AC02 - DEFERIPRONE	381.424	376.366	360.507	347.423	350.187	1.815.907
R05CB13 - DORNASI ALFA	259.412	255.436	279.004	325.226	325.541	1.444.619
N07XX05 - AMIFAMPRIDINA	184.230	226.320	256.639	211.635	222.487	1.101.311
V03AC01 - DEFEROXAMINA	211.720	222.628	212.299	190.355	165.134	1.002.136
N06BX13 - IDEBENONE	175.497	176.242	176.905	198.880	160.096	887.620

Il Registro Regionale per le malattie rare dell'Emilia-Romagna (2007-2018)

Descrizione ATC	2014	2015	2016	2017	2018	Totale
A16AX04 - NITISINONE	188.198	221.974	132.220	126.593	149.387	818.371
A16AX06 - MIGLUSTAT			26.627	257.058	457.978	741.662
N07XX02 - RILUZOLO	234.127	145.938	102.019	108.314	103.131	693.529
A05AA01 - ACIDO CHENODEOSSICOLICO			66.654	31.209	358.200	456.063
A16AA05 - ACIDO CARGLUMICO	9.748	85.639	103.045	109.311	124.629	432.371
A16AX14 - MIGALASTAT				52.156	339.013	391.169
A16AX03 - SODIO FENILBUTIRRATO	66.514	68.705	72.316	66.303	66.775	340.614
A16AX10 - ELIGLUSTAT					281.577	281.577
N07XX11 - PITOLISANT				21.764	86.631	108.395
A16AX05 - ZINCO ACETATO	19.587	21.951	20.262	15.197	16.060	93.058
A16AA04 - MERCAPTAMINA	11.063	12.475	16.149	14.806	20.163	74.656
Totale	62.015.297	63.522.639	73.382.505	76.918.524	90.861.142	366.700.107

**Tabella 33 Principi attivi per malattia rara (usi off label) maggiormente consumati in DDD (2014-2018)**

Descrizione ATC	2014	2015	2016	2017	2018	Totale
A11HA03 - TOCOFEROLO (VIT E)	201.324	217.340	232.695	228.220	228.140	1.107.719
A11GA01 - ACIDO ASCORBICO (VIT C)	85.000	106.350	56.800	55.150	65.200	368.500
N06BX12 - ACETILCARNITINA	51.845	66.160	72.673	78.989	80.608	350.274
C01EB09 - UBIDECARENONE	52.618	59.397	63.066	79.404	89.062	343.547
R01AD09 - MOMETASONE	4.845	16.515	56.505	131.795	24.175	233.835
A16AA01 - LEVOCARNITINA	27.266	31.406	34.632	37.862	40.778	171.943
G03BA03 - TESTOSTERONE	32.767	30.972	34.804	36.484	29.960	164.987
A09AA02 - MULTIENZIMI (LIPASI, PROTEASI ECC.)	34.880	29.117	32.842	33.600	32.892	163.330
L02AE02 - LEUPROLIDE	32.071	35.345	30.084	28.825	33.722	160.047
A11DA01 - TIAMINA (VIT. B1)	28.320	28.820	27.650	28.716	36.936	150.442
D08AX07 - SODIO IPOCLORITO	19.250	26.300	29.725	20.800	20.550	116.625
C09AA05 - RAMIPRIL	21.952	24.528	17.332	21.756	19.712	105.280
H02AA02 - FLUDROCORTISONE	19.402	17.213	20.904	19.800	21.600	98.919
N05BA09 - CLOBAZAM	16.770	17.370	18.930	20.940	24.885	98.895
L02AE04 - TRIPTORELINA	16.875	17.435	14.916	17.407	18.862	85.494
N03AF03 - RUFINAMIDE	12.975	15.049	17.117	17.558	18.542	81.241
H02AB13 - DEFLAZACORT	13.612	14.774	14.871	17.538	19.747	80.542
H02AB09 - IDROCORTISONE	18.722	13.483	13.443	15.017	16.557	77.221
H02AB07 - PREDNISONE	10.500	12.880	11.555	13.470	25.275	73.680
A11HA01 - NICOTINAMIDE	1.700	17.557	19.117	17.800	15.100	71.273
S01XA20 - LACRIME ARTIFICIALI E ALTRI PREPARATI INDIFFERENTI	27.463	17.000	7.992	9.100	9.277	70.832
B01AC06 - ACIDO ACETILSALICILICO	16.000	16.150	12.660	13.680	11.650	70.140
A02BC03 - LANSOPRAZOLO	13.804	14.147	12.488	13.244	14.203	67.886
N03AX14 - LEVETIRACETAM	13.630	12.900	14.150	13.110	13.460	67.250
B05XA02 - SODIO BICARBONATO	10.360	10.145	13.100	15.990	16.990	66.585
Altri farmaci	536.474	577.883	596.449	688.869	707.578	3.107.253
Totale	1.320.425	1.446.236	1.476.498	1.675.122	1.635.460	7.553.741

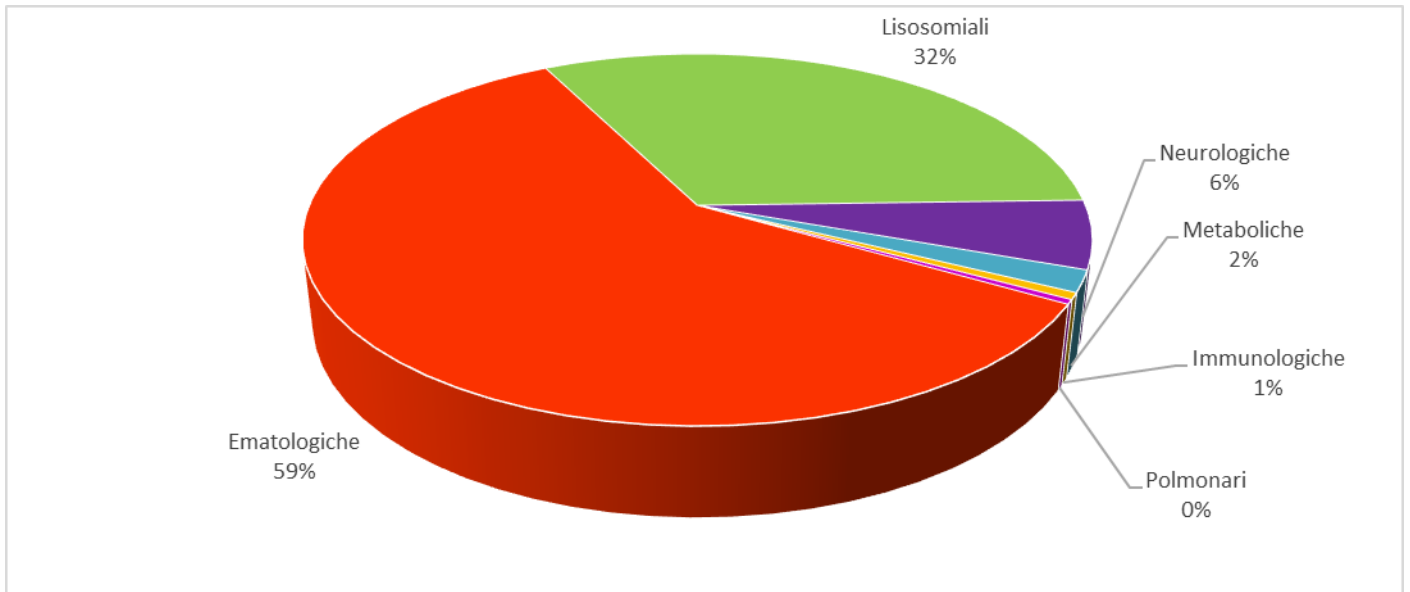
**Tabella 34 Principi attivi per malattia rara (usi off label) che incidono maggiormente sulla spesa farmaceutica in Euro (2014-2018)**

Descrizione ATC	2014	2015	2016	2017	2018	Totale
J06BA01 - IMMUNOGLOBULINE, UMANE NORMALI, PER SOMM. EXTRAVASCOLARE	1.333.694	1.548.046	2.099.484	2.709.517	2.941.301	10.632.043
L04AC08 - CANAKINUMAB	111.502	89.201	399.690	167.252	210.407	978.052
C10AX12 - LOMITAPIDE					193.240	193.240
N07XX04 - ACIDO IDROSSIBUTIRRICO	52.633	79.493	108.532	161.066	188.022	589.745
L04AB04 - ADALIMUMAB	108.112	128.719	82.480	133.174	161.246	613.731
J06BA02 - IMMUNOGLOBULINE, UMANE NORMALI, PER SOMM. INTRAVASCOLARE			28.545	99.941	141.734	270.220
N03AF03 - RUFINAMIDE	93.068	108.082	122.692	125.774	132.825	582.440
L04AC07 - TOCILIZUMAB	11.298	38.914	55.379	59.801	108.659	274.052
J01XB01 - COLISTINA	69.701	87.319	78.911	101.877	90.442	428.251
N06BA07 - MODAFINIL	65.850	64.005	66.720	76.079	88.690	361.344
L01XE10 - EVEROLIMUS		23.204	29.176	52.429	88.056	192.866
N03AX17 - STIRIPENTOLO	17.261	33.307	45.890	73.169	87.337	256.963
C01EB09 - UBIDECARENONE	38.784	56.111	60.260	74.916	83.796	313.867
N06BX12 - ACETILCARNITINA	48.628	63.282	71.707	77.121	80.789	341.526
H01AC01 - SOMATROPINA	56.493	74.888	84.217	80.813	79.818	376.229
J01MA12 - LEVOFLOXACINA	118	135	148	5.792	73.165	79.359
A16AA06 - BETAINA	63.593	66.704	65.378	73.933	71.284	340.892
C02KX04 - MACITENTAN			26.312	31.549	71.026	128.887
L02AE02 - LEUPROLIDE	66.109	72.222	59.554	58.540	68.265	324.690
L04AA06 - MICOFENOLATO MOFETILE	32.645	37.256	39.574	38.272	64.075	211.822
S01XA21 - MERCAPTAMINA (CISTEAMINA)			19.972	71.677	63.376	155.026
J01GB01 - TOBRAMICINA	94.288	63.104	65.574	60.013	53.487	336.465
L04AC03 - ANAKINRA	14.036	27.837	40.057	58.135	53.108	193.174
B02BX05 - ELTROMBOPAG	1.142		3.131	35.815	51.461	91.548
L01XE39 - MIDOSTAURINA					49.921	49.921
Altri farmaci	1.184.479	1.208.793	1.418.639	1.202.290	1.270.866	6.285.066
<b>Totale</b>	<b>3.463.433</b>	<b>3.870.623</b>	<b>5.072.024</b>	<b>5.628.944</b>	<b>6.566.396</b>	<b>24.601.420</b>

L'analisi dei dati elaborati dal Servizio Assistenza territoriale evidenzia che la spesa totale per farmaci per malattia rara ammonta a più di 391 milioni di euro nel quinquennio 2014-2018.

La spesa totale è inoltre in costante aumento (nel 2018 l'aumento è stato del 18,0% rispetto al 2017) 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 principi attivi riportati in Tabella 32 (che rappresentano la parte più consistente della spesa farmaceutica totale) sono utilizzati per il trattamento di appena sei gruppi di patologie, come rappresentato nella Figura 16.



**Figura 16** Spesa farmaceutica per classi di patologie

Tale dato 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 pluriennale.

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.

## 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 2016, 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 2016. 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*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 14 maggio 2018, n. 695. Rete regionale per le malattie rare di cui alle delibere di Giunta regionale n. 160/2004 e n. 1351/2017. Aggiornamento 2018. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 191 del 27.06.2018*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 15 ottobre 2018, n. 1697. Aggiornamento delle modalità autorizzatorie dei prodotti erogabili ai pazienti con malattie rare.

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 27 dicembre 2018, n. 2260. Attuazione della legge 19 agosto 2016 n. 167 e del D.M. 13 ottobre 2016 relativi allo screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie e provvedimenti regionali in materia.