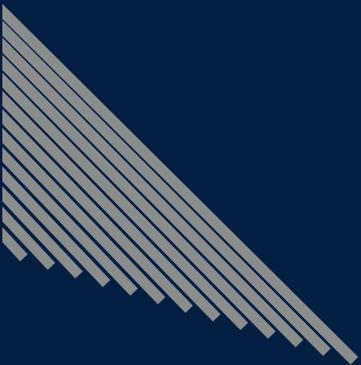


LAMIR 2015

LABORATORIO MALATTIE RARE:

EPIDEMIOLOGIA
E UTILIZZAZIONE
DEI SERVIZI SANITARI
NEL CONTESTO
DELLE MALATTIE RARE



LAMR 2015

LABORATORIO
MALATTIE

RARE:

EPIDEMIOLOGIA
E UTILIZZAZIONE
DEI SERVIZI SANITARI
NEL CONTESTO
DELLE MALATTIE RARE

CREDITS

Il presente Rapporto è stato redatto da CREA Sanità ed in particolare dalla Dott.ssa Barbara Polistena e dalla Dott.ssa Esmeralda Ploner con il coordinamento scientifico del Prof. Federico Spandonaro (CREA Sanità). L'elaborazione dati è stata effettuata dal CRISP ed in particolare dall'Ing. Matteo Fontana.

L'impostazione del Rapporto è stata condivisa con un Comitato scientifico composto dalla Dottoressa Erica Daina (Capo del Laboratorio Documentazione e Ricerca sulle Malattie Rare dell'IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario

Negri" e referente per il Centro di Coordinamento della Rete Regionale Malattie Rare della Lombardia), il Prof. Mario Mezzanzanica (Presidente del CRISP), il Prof. Federico Spandonaro (Presidente di CREA Sanità) e il Dottor Carlo Zocchetti (Dirigente Ufficio Struttura Sistemi di remunerazione ed epidemiologia Regione Lombardia).

Il lavoro è stato reso possibile grazie al finanziamento incondizionato di Genzyme, BioMarin, e Sobi.

INDICE

Executive Summary.....	19
1. Introduzione	23
2. Obiettivo dello studio	25
3. Metodologia impiegata	27
4. Il quadro politico-organizzativo delle malattie rare	29
<i>Riflessioni e considerazioni</i> <i>sul Piano Nazionale delle Malattie Rare (2013-2016)</i>	32
5. Il contesto epidemiologico	35
6. Le valutazioni economiche.....	55
7. Il ritardo diagnostico	85
8. Appendice 1: Il quadro politico organizzativo delle MR a livello europeo	93
9. Appendice 2: Il quadro politico organizzativo a livello italiano	99
10. Riferimenti bibliografici	105

INDICE DELLE FIGURE

<i>Figura 1</i>	
Distribuzione dei malati rari per categoria diagnostica (valori %)	38
<i>Figura 2</i>	
Distribuzione dei malati rari per categoria diagnostica e genere (valori %)	39
<i>Figura 3</i>	
Prevalenza dei malati rari per ASL	41
<i>Figura 4</i>	
Prevalenza dei malati ultra rari per ASL	46
<i>Figura 5</i>	
Distribuzione dei malati rari per genere nelle fasce di prevalenza (valori %)	48
<i>Figura 6</i>	
Distribuzione dei malati rari per età (valori %)	49
<i>Figura 7</i>	
Distribuzione cumulata dei malati rari per età (valori %)	49
<i>Figura 8</i>	
Distribuzione dei malati rari per età e fasce di prevalenza (valori %)	50
<i>Figura 9</i>	
Distribuzione cumulata dei malati ultra rari per età (valori %)	51
<i>Figura 10</i>	
Distribuzione dei malati rari per età al momento dell'esenzione (valori %)	51
<i>Figura 11</i>	
Distribuzione cumulata dei malati rari per età al momento dell'esenzione (valori %)	52
<i>Figura 12</i>	
Distribuzione dei malati rari per età all'esenzione e per fasce di prevalenza (valori %)	53

<i>Figura 13</i>	
Distribuzione cumulata dei malati ultra rari per età all'esenzione (valori %)	53
<i>Figura 14</i>	
Composizione della spesa media annua per tipo di prestazione (valori %)	58
<i>Figura 15</i>	
Spesa media annua pro-capite per alcune malattie croniche e numero di comorbidità (valori in €)	59
<i>Figura 16</i>	
Spesa pro-capite media annua per classe di età e presenza di cronicità nella popolazione lombarda (valori in €).....	61
<i>Figura 17</i>	
Composizione della spesa pro-capite media annua dei malati rari per classe di età e tipo di prestazione (valori in €)	62
<i>Figura 18</i>	
Composizione della spesa pro-capite media annua per tipo di prestazione e genere (valori %)	68
<i>Figura 19</i>	
Composizione della spesa pro-capite media annua per tipo di prestazione e categoria diagnostica (valori %).....	72
<i>Figura 20</i>	
Distribuzione della spesa media annua per soggetto esente per fascia di prevalenza (valori %)	79
<i>Figura 21</i>	
Composizione della spesa media annua per fascia di prevalenza e genere (valori %).....	81
<i>Figura 22</i>	
Spesa media annua pro-capite per fasce di spesa (valori in €)	83

INDICE DELLE TABELLE

<i>Tabella 1</i>	
Malattie rare: principali documenti emanati a livello di Unione Europea	29
<i>Tabella 2</i>	
Malattie rare: principali disposizioni adottate a livello nazionale	30
<i>Tabella 3</i>	
Malati rari e condizioni distinte per categoria (valori assoluti)	37
<i>Tabella 4</i>	
Prevalenza dei malati rari per ASL e genere (valori %)	42
<i>Tabella 5</i>	
Malattie rare per categoria: prevalenza max e min per ASL (valori %).....	43
<i>Tabella 6</i>	
Malati rari per fasce di prevalenza (valori assoluti e %)	45
<i>Tabella 7</i>	
Malati ultra rari (quota % sul totale dei malati rari per ASL).....	47
<i>Tabella 8</i>	
Spesa pro-capite media annua per malato raro per genere e tipo di prestazione (valori in €)	62
<i>Tabella 9</i>	
Spesa pro-capite media annua della popolazione lombarda per cronicità e per genere (valori in €)	63
<i>Tabella 10</i>	
Spesa pro-capite media annua per genere, tipo di prestazione e categoria (valori in €)	64
<i>Tabella 11</i>	
Spesa pro-capite media annua per tipo di prestazione e categoria diagnostica (valori in €)	70

<i>Tabella 12</i>	
Spesa pro-capite media annua per soggetto esente per tipo di prestazione e categoria (valori in €) Femmine	74
<i>Tabella 13</i>	
Spesa pro-capite media annua per soggetto esente per tipo di prestazione e categoria (valori in €) Maschi	76
<i>Tabella 14</i>	
Spesa pro-capite media annua per fascia di prevalenza (valori in €)	78
<i>Tabella 15</i>	
Spesa media annua per fascia di prevalenza e genere (valori in €)	80
<i>Tabella 16</i>	
Spesa totale annua per fascia di prevalenza (valori in migliaia di €)	82
<i>Tabella 17</i>	
Ritardo diagnostico per categoria diagnostica.....	88
<i>Tabella 18</i>	
Malattie rare: ritardo diagnostico per alcune patologie	90

ABBREVIAZIONI USATE NEL TESTO

ADI

Assistenza Domiciliare Integrata

AIC

Autorizzazione all'immissione in commercio

AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco

ASL

Azienda Sanitaria Locale

DH

Day Hospital

CE

Comunità Europea

CedAP

Certificato di Assistenza al Parto

COI

Cost of Illness

COMP

Committee for Orphan Medicinal Products

CREA

Consorzio per la ricerca economica applicata in sanità

CRISP

Centro di ricerca interuniversitario per i servizi di pubblica utilità

CRS

Carta Regionale dei Servizi

EMA

European Medicine Agency

EU

Unione Europea

EURORDIS

European Rare Diseases Organisation

EUROPLAN

European Project for Rare Diseases National Plans Development

FIMR

Federazione Italiana Malattie Rare

HIV

Human Immunodeficiency Virus

ICD

International Classification of Diseases

ISS

Istituto Superiore di Sanità

LEA

Livelli Essenziali di Assistenza

Max

Massimo

Min

Minimo

MMG

Medico di Medicina Generale

MR

Malattie rare

OMS

Organizzazione Mondiale della Sanità

PDTA

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

PLS

Pediatra di Libera Scelta

PSN

Piano Sanitario Nazionale

ReLMaR

Registro Lombardo Malattie Rare

RSA

Residenza Sanitaria Assistenziale

SISS

Sistema Informativo SocioSanitario

SSN

Servizio Sanitario Nazionale

SSR

Servizio Sanitario Regionale

EXECUTIVE SUMMARY

Quello delle malattie rare (MR) è un importante banco di prova per i servizi sanitari, sia per gli aspetti morali ed etici che implica il saper far fronte ai bisogni di una fascia di popolazione fragile e numericamente piccola, e quindi di minor interesse per la classe politica, sia per la sfida che porta all'organizzazione assistenziale, chiamata a rispondere in modo fortemente individualizzato.

Di tutto ciò sono consapevoli i livelli istituzionali, ad iniziare dal Consiglio d'Europa che ha emanato la Raccomandazione dell'8 Giugno 2009, sollecitando gli Stati Membri ad elaborare, ed adottare, nel quadro dei propri sistemi sanitari e sociali, piani e strategie nazionali per le MR; in Italia si è arrivati all'approvazione del Piano Nazionale Malattie Rare definitivo in sede di Conferenza StatoRegioni il 16 Ottobre 2014, ma già il Decreto del Ministro della Sanità 279/2001 aveva istituito la Rete Nazionale delle Malattie Rare, deputata alla prevenzione, sorveglianza, diagnosi e terapia delle MR.

Non si può certamente dire di essere arrivati alla fine del percorso che, anzi, è appena iniziato.

Lo stesso Piano Nazionale rappresenta il necessario *framework* per sviluppare azioni efficaci ed efficienti per dare risposte ai bisogni dei pazienti con MR, ma necessita a sua volta di evidenze che supportino le scelte da operare localmente.

La ricerca sviluppata, con una collaborazione fra CREA Sanità dell'Università di Roma Tor Vergata, diretto dal Prof. F. Spandonaro, e il CRISP dell'Università Bicocca di Milano, diretto dal Prof. M. Mezzanzanica, coadiuvati da un board di esperti di cui fanno parte anche la Dr.ssa E. Daina (Capo del Laboratorio Documentazione e Ricerca sulle Malattie Rare dell'IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" e referente per il

Centro di Coordinamento della Rete Regionale Malattie Rare della Lombardia) e il Dr. C. Zocchetti (Dirigente Ufficio Struttura Sistemi di remunerazione ed epidemiologia della Regione Lombardia), ha come obiettivo quello di fornire supporto alle decisioni pubbliche, stimando la consistenza e distribuzione regionale del fenomeno MR, nonché i suoi impatti economico-organizzativi sui servizi sanitari e sulle relative articolazioni locali (ASL).

Il progetto è stato reso possibile grazie alla Regione Lombardia, che ha messo a disposizione i propri database informativi, nonché ad un finanziamento incondizionato offerto dalle aziende BioMarin, Genzyme e Sobi.

La maggiore difficoltà in una analisi sulle MR è quella derivante dalla scarsa numerosità dei casi trattati; la opportunità di poter utilizzare il dato lombardo è risultata, quindi, fondamentale, permettendo di analizzare casi e utilizzazione dei servizi sanitari di una popolazione di oltre 9 milioni di abitanti, paragonabile ad alcuni Paesi europei di media dimensione. La scelta della Regione Lombardia è peraltro fondata anche su altri aspetti fra cui ricordiamo, l'avvio delle attività del Registro Lombardo Malattie Rare (ReLMaR) già dal 2006 e la riconosciuta efficienza e qualità del servizio sanitario regionale, entrambi requisiti fondamentali per poter analizzare un fenomeno caratterizzato sia da una bassa prevalenza, sia da patologie associate ad una evidente difficoltà di essere tempestivamente diagnosticate.

La ricerca ha individuato i casi di analisi sulla base del codice di esenzione dalle compartecipazioni riconosciuto dalla Regione Lombardia, e, quindi, ha ricostruito il percorso assistenziale dei singoli pazienti (anonimi), considerando gli eventuali ricoveri, le prestazioni specialistiche ambu-

latoriali effettuate nelle strutture pubbliche e private accreditate, i consumi farmaceutici territoriali e quelli ascrivibili al File F (non è possibile, invece, attribuire gli altri farmaci dispensati in ospedale in quanto non riconducibili al singolo paziente), i certificati di assistenza al parto (CedAP) e gli accessi al pronto soccorso. Non è stato possibile considerare le attività socio-sanitarie (RSA) e l'assistenza domiciliare (ADI), il cui onere per il SSR risulta limitato, mentre è noto che rappresentano in molti casi impegni rilevanti per i pazienti e i loro *caregiver*, e in generale le prestazioni acquistate direttamente dalle famiglie (spesa privata) e i costi non sanitari e indiretti (perdite di produttività). L'analisi è quindi stata condotta essenzialmente nell'ottica del servizio sanitario, valorizzando i costi diretti sanitari dei servizi utilizzati.

L'analisi, che ha utilizzato il 2012 come finestra di osservazione, è stata estesa a 44.548 soggetti esenti per MR, al netto di 25.355 soggetti affetti da celiachia, la cui prevalenza è risultata largamente maggiore della prefissata soglia del 5 per 10.000 che caratterizza a livello europeo le MR; è stato anche escluso un piccolo numero di soggetti deceduti nell'anno di valorizzazione dei costi, al fine di evitare *bias* associati ai costi che generalmente si osservano in prossimità di eventuali decessi.

Si è potuto quindi apprezzare come (nel 2012), la prevalenza di soggetti portatori di esenzione per una MR fosse pari allo 0,46% della popolazione residente, con una significativa differenza di genere: 0,39% per i maschi e 0,53% per le femmine.

Rapportato al dato Italia, equivalgono a 112.034 soggetti maschi e 162.538 femmine. Tra questi il 16,5% sono soggetti affetti da condizioni ultra rare (228 malattie o gruppi con prevalenza minore dello 0,002%), con una prevalenza pari allo 0,08% del totale degli assistiti; per 30 condizioni ul-

tra rare è stato rilevato un unico caso nel periodo di osservazione. Occorre aggiungere che i pazienti appaiono concentrati in particolar modo nella fascia di età giovane, dimostrando che le condizioni ultra rare (a livello europeo fissate ad una soglia di prevalenza minore dello 0,002%) sono per lo più a insorgenza giovanile e presumibilmente, spesso, a prognosi infausta.

La prevalenza ha un picco nell'età adolescenziale (10-19 anni) ed un altro nella quinta decade (40-49 anni). Associato a ciò, si noti che il 15,1% dei malati rari viene certificato (che ai fini di questo report può essere usato come *proxy* per la diagnosi) tra la nascita e i 9 anni, mentre il 16,4% tra i 30 ed i 39 anni. Le malattie ultra rare sono in larga parte certificate alla nascita, mentre le patologie più comuni lo sono nella fascia 30-39 anni.

Dall'analisi del dato per categoria diagnostica, è emerso che le più comuni sono le *Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari*, seguite dalle *Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso e dalle Malattie del sangue e degli organi ematopoietici*. Tuttavia, è necessario evidenziare che, se è vero che in alcune categorie sono presenti più casi che in altre, è pur vero che alcune prevedono, al loro interno, più tipologie di malattie.

La variabilità del dato epidemiologico a livello territoriale è elevata con scarti dell'ordine del 90%, che arrivano al 100,0% nelle condizioni ultra rare.

Le differenze sono probabilmente spiegabili anche con aspetti legati tanto all'offerta (in particolare alla localizzazione dei Presidi della Rete Regionale MR), quanto alla familiarità delle MR, come suggerito dal fatto che per le *Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso*, a seconda delle ASL, la prevalenza passa da un valore massimo del 20,7% ad un valo-

re minimo del 7,4%, mentre per le *Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo* si passa dal 27,0% ad un valore minimo del 14,4%.

La spesa media annua per malato raro ammonta a € 5.003,1: un valore paragonabile a quello mediamente sostenuto per un malato con almeno due patologie croniche (€ 4.500,2). A livello di genere il dato riferito alle donne (€ 3.539,3) è nettamente inferiore a quello dei maschi (€ 6.856,6) in analogia a quanto rilevato peraltro anche per patologie non rare (Ghislandi 2014).

In termini assoluti, ne deriva un costo per il SSR di € 222,9 milioni, pari all'1,2% della spesa regionale; a livello Italia la cifra ammonterebbe a € 1.366 milioni.

Come detto, la spesa maschile malgrado una minore prevalenza è pari quasi al doppio di quella sostenuta per il genere femminile, assorbendo il 60,5% della spesa sostenuta per i malati rari esenti (€ 134,8 milioni), contro il 39,5% (€ 88,1 milioni) delle donne.

Sebbene il fenomeno necessiti di un approfondimento maggiore e come anticipato si riscontri anche nella popolazione generale nello specifico delle MR potrebbe essere spiegato dalla maggiore disponibilità di trattamenti per malattie ad espressione fenotipica più severa nei maschi (come potrebbe essere indirettamente indicato dal fatto che larga parte della differenza si concentra nel File F che assorbe il 60,7% della spesa totale media annua di un malato raro maschio e solo il 30,9% di quella delle femmine), ovvero ad una maggiore difficoltà di diagnosi per alcune patologie nel genere femminile. In particolare nella categoria diagnostica *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici*, il costo pro-capite di File F per i maschi arriva a € 16.715,48, contro € 2.362,84 per le femmine.

La variabilità della spesa media per soggetto esente per malattia rara è notevole anche a livello di singole ASL, passando da un minimo di € 3.345,2 ad un massimo di € 7.457,8, con una differenza tra le ASL di € 4.112,6, ossia di circa 2,2 volte.

La variabilità viene riscontrata anche analizzando il dato per categoria diagnostica, che passa da € 1.974,6 per un paziente medio con tumore raro a € 12.146,4 per un paziente medio con malattia del sangue e degli organi ematopoietici con una differenza di circa 6,2 volte.

La categoria dei pazienti con condizioni ultra rare, oltre a distinguersi da un punto di vista epidemiologico, sembra farlo anche dal punto di vista economico, essendo caratterizzata da una spesa (€ 6.953,6 pro-capite) superiore alla media. La variabilità della spesa media per soggetto esente per malattia ultra rara è notevole anche a livello di singole ASL, con una differenza (€ 10.265,3) fra il valore massimo e quello minimo di circa 4,4 volte.

Infine, è stato possibile quantificare l'impatto dei pazienti ad "alto costo", adottando convenzionalmente la soglia di una spesa maggiore di € 50.000 pro-capite media annua: essi sono pari allo 0,5% dei malati rari esenti della Regione, ma assorbono l'11,1% del totale delle risorse economiche. Per tale tipologia di pazienti, sarebbe, dunque, auspicabile una gestione finanziaria (ovvero un finanziamento alle ASL) che faccia, almeno in parte, riferimento oltre alle risorse ordinarie delle ASL di residenza, anche a ulteriori risorse, regionali o nazionali, tese a fronteggiare il rischio di concentrazioni "anomale" di casi di pazienti ad alto costo. L'andamento dei costi per età è assimilabile a quello dei pazienti cronici, ma con picchi in corrispondenza delle fasi in cui aumenta la prevalenza.

Della spesa media dei pazienti con MR, il 48,9% è attribuibile ai farmaci contenuti nel File F (in particolar modo quelli specifici per le patologie trattate), che aumenta significativamente nei pazienti appartenenti al gruppo delle patologie ultra rare, il 20,2% ai ricoveri ordinari, il 14,2% alla restante spesa farmaceutica convenzionata, a cui seguono le analisi di laboratorio con il 3,8%, la diagnostica con il 2,8% ed, infine, la spesa per i ricoveri in DH che si ferma all'1,7%.

Da ultimo si noti che il ritardo diagnostico, che ha un impatto rilevantissimo non solo sulla qualità della vita dei pazienti, ma anche sui costi, secondo i dati ricavati dal ReLMaR è pari, in media, a 6,5 anni (stima effettuata considerando l'intervallo di tempo trascorso tra evidenza di sintomi e segni sicuramente riconducibili alla malattia e data della diagnosi).

La questione del ritardo diagnostico è, peraltro, assolutamente centrale ma tutt'altro che di semplice e immediata soluzione: le evidenze in letteratura sul danno relativo al ritardo sono disponibili solo per alcune patologie.

Una politica efficace dovrebbe quindi tentare di individuare le patologie con maggiore ritardo diagnostico, analizzandone le conseguenze non solamente in termini di salute dei pazienti, ma anche di costi per il servizio sanitario e agendo, conseguentemente, con azioni mirate (si possono ipotizzare campagne di sensibilizzazione, screening neonatale allargato oppure applicazione di algoritmi diagnostici in popolazioni ad alto rischio di ricevere diagnosi errate).

In conclusione, la ricerca ha permesso, per quanto a nostra conoscenza per la prima volta, di fornire alcune indicazioni sul fenomeno delle esenzioni per malattia rara e, seppure indirettamente e con significative approssimazioni, anche sul carico epidemiologico di tali patologie; inoltre, è stata analizzata la spesa regionale per le MR, che rappresenta una buona approssimazione dei costi sostenuti nella misura in cui il riconoscimento dell'esenzione è, fra l'altro, legato all'impatto economico che le diverse classi di patologie determinano.

I dati forniti rappresentano la base di partenza per operare scelte consapevoli di tipo gestionale in ottemperanza alle indicazioni del Piano Nazionale Malattie Rare. I dati per un verso rassicurano sull'impatto economico complessivo delle MR, ma allo stesso tempo va notato come la spesa sia anche dipendente dall'esistenza o meno di terapie efficaci, e quindi non possa da sola rappresentare correttamente il costo economico e sociale delle MR. Allo stesso tempo si confermano alcuni *pattern* ben rinvenibili nei dati, come i picchi di prevalenza, che possono essere di ausilio per delineare strategie proattive nei confronti delle MR; ma si conferma una attesa elevata variabilità locale delle MR, tanto sul versante epidemiologico, che su quello economico: questa evidenza dovrebbe spingere ad una maggiore attenzione alle forme di finanziamento delle ASL e dei Distretti, finalizzate a minimizzare i rischi finanziari, che possono implicare disequilibri di bilancio, mettendo a rischio la possibilità di erogare l'assistenza nelle modalità dovute.

1. INTRODUZIONE

L'attenzione verso le MR, quelle che per convenzione hanno una prevalenza non superiore a 5 casi ogni 10.000 abitanti (Decisione N. 1295/99/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 29 Aprile 1999), è progressivamente crescente anche grazie agli sforzi di sensibilizzazione dei pazienti e delle loro Associazioni; inoltre, la consapevolezza della necessità di una maggiore e più strutturata attenzione verso le MR è andata consolidandosi anche a livello istituzionale; a riprova di ciò, il Consiglio d'Europa mediante l'emanazione della Raccomandazione dell'8 Giugno 2009 ha sollecitato gli Stati Membri ad elaborare, ed adottare, nel quadro dei propri sistemi sanitari e sociali, piani e strategie nazionali per le MR, preferibilmente entro il 2013. Alla fine del 2011, già sette Stati Membri avevano approvato un Piano Nazionale per le Malattie Rare, mentre in Italia si è arrivati all'approvazione del Piano Nazionale Malattie Rare definitivo in sede di Conferenza StatoRegioni del 16 Ottobre 2014. Benché in Italia, dunque, si sia giunti solo in tempi recenti alla ratifica del Piano, già con il Decreto del Ministro della Sanità 279/2001, era stata istituita la Rete Nazionale delle Malattie Rare, deputata alla prevenzione, sorveglianza, diagnosi e terapia delle MR.

Quello delle MR, pertanto, è certamente un tema prioritario di salute pubblica, che deve essere fronteggiato attraverso l'assunzione di decisioni basate su evidenze scientifiche, sia sul versante epidemiologico e clinico, che su quello dei bisogni dei pazienti e delle loro famiglie. Mentre sul versante clinico le conoscenze avanzano con continuità ed è possibile, in ogni caso, osservare un volume crescente di iniziative promosse soprattutto dalle Associazioni dei pazienti che offrono evidenze per comprendere a fondo i cosiddetti *unmet needs*, sul versante epi-

demilogico, di contro, le informazioni a disposizione risultano parzialmente incomplete, a partire dalla prevalenza effettiva del fenomeno e dalla sua distribuzione relativamente alle singole patologie.

Ma quello delle MR è anche un tema assolutamente complesso in termini gestionali: a livello di aziende sanitarie, la pianificazione strategica e operativa necessita di valutazioni oggettive, sia in ordine ai benefici ottenibili con le diverse azioni assistenziali (il cui esito dipende, fra l'altro, anche dalle specificità socio-economiche dei territori in cui le aziende sanitarie si trovano a operare), sia in relazione alle risorse fisiche, economiche e finanziarie assorbite.

Per rispondere in modo efficace ai bisogni dei pazienti con MR è necessario adottare una logica basata sull' "*evidence based healthcare*", integrando le conoscenze, specialmente per gli aspetti che ad oggi sono stati indagati meno approfonditamente. Per contribuire a colmare alcune deficienze informative, in particolar modo sul versante epidemiologico e dei costi assistenziali, il CREA Sanità dell'Università di Roma Tor Vergata e il CRISP dell'Università Bicocca di Milano coadiuvati da un board di esperti di cui fanno parte la Dr.ssa E. Daina (Centro di Coordinamento della Rete Regionale Malattie Rare della Lombardia), il Prof. M. Mezzanica (CRISP), il Prof. F. Spandonaro (CREA Sanità) e il Dr. C. Zocchetti (Regione Lombardia) hanno deciso di collaborare per realizzare una analisi sulla consistenza e distribuzione regionale del fenomeno, nonché sui suoi impatti economici sul SSR.

Il progetto è stato reso possibile grazie alla Regione Lombardia, che ha messo a disposizione i propri database informativi, nonché al finanziamento incondizionato offerto dalle aziende BioMarin, Genzyme e Sobi.

2. OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo primario dello studio è quello di stimare, mediante l'utilizzo delle informazioni presenti nel database amministrativo della Regione Lombardia, la dimensione epidemiologica e conseguentemente il ricorso ai servizi sanitari da parte dei pazienti affetti da MR, analizzandone l'impatto economico sul SSR. È stata scelta la Regione Lombardia per i motivi di seguito descritti.

In primo luogo perché da tempo (2006) in Lombardia sono state avviate le attività del ReLMaR, sotto il coordinamento scientifico del Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare "Aldo e Cele Daccò" dell'IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. Le informazioni desumibili dal registro sono di grande interesse e utili a validare le elaborazioni svolte.

In aggiunta, la Regione Lombardia vanta:

- a. un numero di abitanti superiore a 9 milioni, paragonabile ad alcuni Paesi europei di media dimensione;
- b. un servizio sanitario di primo ordine sia per quanto concerne l'efficienza che la qualità delle cure.

Si tratta di requisiti fondamentali, dal momento che le MR sono caratterizzate sia da una bassa prevalenza, sia da una evidente difficoltà di essere tempestivamente diagnosticate.

Il presente report è organizzato in quattro aree, come di seguito indicato:

- il contesto normativo internazionale e nazionale;
- stima dell'epidemiologia delle MR;
- l'impatto economico delle MR;
- l'analisi del ritardo diagnostico.

Prima di affrontarle singolarmente, si è ritenuto necessario premettere una sintesi della metodologia impiegata.

3. METODOLOGIA IMPIEGATA

I database forniti dalla Regione, contengono informazioni a partire dal 2000, e sono stati opportunamente integrati, nel rispetto della privacy (anonimizzazione del dato), per ricostruire il percorso assistenziale dei pazienti, con riferimento agli eventuali ricoveri, le prestazioni specialistiche ambulatoriali effettuate nelle strutture pubbliche e private accreditate, i consumi farmaceutici territoriali e i consumi ascrivibili al File F (non è possibile, invece, attribuire gli altri farmaci dispensati in ospedale in quanto non riconducibili al singolo paziente), i certificati di assistenza al parto (CedAP) e gli accessi al pronto soccorso. Tali informazioni sono state incrociate fra loro, in modo che fosse possibile delineare i profili di consumo a livello di singolo paziente, per tutto il periodo considerato.

Sono escluse dalle analisi, in quanto non disponibili nel database regionale, le attività socio-sanitarie (RSA) e l'assistenza domiciliare (ADI).

Trattandosi del database del SSR Lombardo, non sono ovviamente registrate neppure le prestazioni sanitarie acquistate privatamente dai cittadini e, tantomeno, eventuali costi non sanitari o indiretti (quali ad es. le perdite di produttività dei pazienti e del loro *caregiver*).

L'analisi, in particolare, è stata condotta selezionando i soggetti in possesso di esenzione per patologie considerate rare. L'universo considerato è quindi diverso da quello dei soggetti iscritti nel ReLMaR (Registro Lombardo Malattie Rare); una stima prudenziale fatta dai ricercatori che si occupano del Registro, propone un rapporto di 2:1 tra i soggetti esenti e quelli presenti nel registro. Tale differenza deriva dal fatto che, nel Registro, il censimento delle malattie rare viene svolto dai medici specialisti dei Presidi della Rete Regionale, previa au-

tenticazione al sistema CRS-SISS; ne consegue che nel Registro possono apparire soggetti con MR ma privi di esenzione e viceversa soggetti con esenzione possono non comparire nel Registro.

Con le informazioni disponibili, pertanto, non è comunque possibile intercettare tutti i pazienti con patologie rare: in particolare, è presumibile che il fenomeno sia sottostimato, poiché alcuni pazienti decidono di non richiedere l'esenzione, per motivi personali, di tipo culturale o sociale, o perché già supportati da una forma di tutela più forte (quale ad esempio l'esenzione per reddito): con buona probabilità, la sottostima è maggiore nel caso di soggetti giovani.

È stato scartato il tentativo di determinare i soggetti affetti da MR non in possesso di esenzione tramite l'identificazione di diagnosi specifiche o farmaci indicati per le MR, in quanto si è evidenziata non solo una notevole difficoltà nell'individuare un algoritmo corretto ma è anche emerso grazie all'ausilio di analisi esplorative che il numero di soggetti in tal modo recuperabili era di fatto non significativo.

Inoltre, va premesso che l'universo considerato è, in ogni caso, quello rilevante ai fini economici per gli effetti che produce sul SSN, ovvero quello per il quale la malattia rara è stata associata ad un diritto di esenzione dalla compartecipazione al costo delle prestazioni: sfuggono, quindi, alla rilevazione le malattie non diagnosticate o non ancora riconosciute amministrativamente. Appare, dunque, doveroso premettere che l'analisi non si riferisce all'universo strettamente epidemiologico delle MR, il cui numero è, quasi certamente, assai più elevato di quello che è possibile intercettare nella presente analisi.

Con i caveat di cui sopra, possiamo apprezzare come le esenzioni per MR in Lombardia, valide nel 2012, a cui faranno

riferimento le analisi, siano risultate pari a 45.188, riferite a 44.548 soggetti esenti per MR, per effetto di alcuni casi di esenzione multipla.

In tale numero non sono considerati né i soggetti affetti da celiachia (25.355), la cui prevalenza è risultata largamente maggiore della prefissata soglia del 5 per 10.000,

né coloro che nel corso del 2012 sono deceduti. La ragione che ha portato ad escludere questi ultimi risiede nella loro limitata consistenza numerica, congiuntamente alla necessità di non distorcere le analisi con i costi legati ai decessi che, notoriamente, sono ingenti e non necessariamente legati alla specifica patologia.

4. IL QUADRO POLITICO-ORGANIZZATIVO DELLE MALATTIE RARE

Rimandando per una più approfondita trattazione alla lettura dell'appendice 1 inerente le principali normative emanate a livello europeo e all'appendice 2 riferita alle disposizioni in vigore nel nostro

Paese, di seguito, si riportano 2 tavole sinottiche nelle quali vengono sintetizzate per punti le principali novità introdotte mediante le richiamate normative.

Tabella 1 - Malattie rare: principali documenti emanati a livello di Unione Europea

Disposizione/Progetto	Obiettivi
Decisione 1295/99/CE del 1999	<ul style="list-style-type: none"> definizione malattia rara; costituzione di una rete europea di informazione sulle malattie rare; promozione della formazione in materia di malattie rare; collaborazione multinazionale in materia di malattie rare; monitoraggio, sorveglianza e allarme tempestivo per <i>cluster</i> di malattie rare.
Regolamento sui farmaci orfani (CE n. 141/2000), "Orphan Medicinal Product Regulation"	<ul style="list-style-type: none"> istituzione di una procedura comunitaria per l'attribuzione della qualifica di medicinale orfano; incentivazione all'immissione in commercio dei farmaci orfani; creazione di un Comitato sui farmaci orfani (COMP).
Regolamento CE n. 847/2000	<ul style="list-style-type: none"> ampliamento dei criteri per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano già contenuti nel Regolamento 141/2000; introduzione del concetto di medicinale "simile" e "cl clinicamente superiore".
Comunicazione "Le malattie rare: una sfida per l'Europa" del 2008	<ul style="list-style-type: none"> accrescere la visibilità ed il riconoscimento delle malattie rare; supportare le strategie nazionali dei Paesi membri; rafforzare la cooperazione ed il coordinamento a livello europeo.
Raccomandazione del Consiglio su un'azione nel settore delle malattie rare del 2009	<ul style="list-style-type: none"> elaborazione di piani nel campo delle malattie rare; definizione, codifica ed inventario adeguati delle malattie rare; sviluppo della ricerca nel campo delle malattie rare; individuazione delle Reti europee di riferimento per le malattie rare; condivisione a livello europeo delle <i>best practices</i>; responsabilizzazione delle organizzazioni dei pazienti.
Progetto EUROPLAN	<ul style="list-style-type: none"> diffusione di procedure, metodologie e casi di studio sulle malattie rare; supporto agli Stati membri nella implementazione dei loro piani sulle malattie rare.

Fonte: Elaborazione su documenti della Comunità Europea

Tabella 2 - Malattie rare: principali disposizioni adottate a livello nazionale

Disposizione/Progetto	Obiettivi
<p>Piano Sanitario Nazionale 1998/2000</p>	<ul style="list-style-type: none"> • diagnosi appropriata e tempestiva; • pronto riferimento ai centri specialistici per il trattamento; • promozione delle attività di prevenzione; • sviluppo dell'attività di ricerca.
<p>Decreto del Ministro della Sanità n. 279/2001</p>	<ul style="list-style-type: none"> • individuazione delle modalità di esenzione dalla partecipazione al costo dei pazienti affetti da malattia rara; • individuazione dei Presidi della Rete Nazionale delle Malattie Rare; • individuazione nell'ambito dei Presidi dei Centri di riferimento interregionali; • garanzia da parte dei Centri interregionali della circolazione delle informazioni sia a livello nazionale che internazionale.
<p>Accordo StatoRegioni dell'11 Luglio 2002 (n. 1485)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • costituzione di un Gruppo tecnico interregionale al quale sono affidati i seguenti compiti: <ul style="list-style-type: none"> - armonizzazione delle scelte operate in ciascuna area del Paese; - omogeneizzazione della procedura di accreditamento dei Presidi.
<p>Piano Sanitario Nazionale 2006/2008</p>	<ul style="list-style-type: none"> • sviluppo dei rapporti tra i Presidi della Rete; • diffusione tra la popolazione delle informazioni riguardanti i Presidi della Rete; • formazione e aggiornamento degli operatori; • sviluppo della ricerca sulla diagnosi delle malattie rare; • incoraggiamento della diffusione dei farmaci orfani.

Disposizione/Progetto	Obiettivi
<p>Accordo StatoRegioni del 10 Maggio 2007</p>	<ul style="list-style-type: none"> • attivazione di Registri regionali collegati con quello nazionale; • impegno da parte delle Regioni di alimentare i Registri con un set di informazioni riguardanti i pazienti; • individuazione dei Centri di Coordinamento regionali e/o interregionali, con i seguenti compiti: <ul style="list-style-type: none"> - gestione del Registro regionale; - scambio della documentazione sulle malattie rare con gli altri Centri regionali; - coordinamento dei Presidi della Rete. • sviluppo dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA).
<p>Piano Nazionale Malattie Rare 2013/2016</p>	<ul style="list-style-type: none"> • realizzazione di una strategia globale per la gestione delle malattie rare; • istituzione di un Comitato Nazionale; • condivisione tra il livello centrale e le Regioni del piano riguardante la Rete; • garanzia di una presa in carico multidisciplinare del paziente; • aumento della qualità dei dati epidemiologici contenuti nei diversi registri; • standardizzazione della nomenclatura e della codifica delle malattie rare; • definizione dei PDTA; • coinvolgimento attivo dei pazienti e delle loro Associazioni; • concentrazione della ricerca nelle aree meno indagate (clinica, sanità pubblica e area sociale) e sui bisogni dei pazienti; • formazione rivolta a tutti i soggetti coinvolti nella cura del malato raro; • diffusione più capillare delle fonti informative attualmente disponibili; • prevenzione primaria; • prevenzione secondaria; • diagnosi prenatale; • farmaci.

Fonte: Elaborazione su documenti emanati a livello nazionale

Rimandando come detto alle appendici per una disamina dei suddetti documenti, ci si concentrerà di seguito sul Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, che rappresenta il *framework* di riferimento per le politiche italiane in materia.

RIFLESSIONI E CONSIDERAZIONI SUL PIANO NAZIONALE MALATTIE RARE (2013-2016)

Il Piano Nazionale Malattie Rare, valido per il triennio 2013-2016, è un documento sistematico e strutturato sul tema delle MR, che si innesta su strategie di pianificazione e di programmazione già da tempo messe in atto nel nostro Paese. Tuttavia, sebbene in Italia fosse da tempo radicata la convinzione della assoluta importanza di una adeguata gestione delle MR, fino alla emanazione della bozza preliminare del richiamato documento mancava un provvedimento di cornice in grado di dare unitarietà all'insieme delle azioni intraprese. Il documento, in particolare, per il suo triennio di validità, indica le azioni che dovranno essere messe in atto affinché venga ridotta la variabilità della qualità dei servizi offerti ai pazienti e della loro accessibilità, generata, in particolar modo, da differenze nei livelli di conoscenza ed esperienza sulle singole malattie, che si riflettono inevitabilmente in diverse capacità di diagnosi e follow up nelle differenti realtà regionali e locali.

L'obiettivo fondamentale del Piano quale si ricava dalla lettura del documento stesso è lo sviluppo di una strategia integrata, globale e di medio periodo sulle MR centrata sui bisogni assistenziali della persona e della sua famiglia definita con il coinvolgimento di tutti i portatori di interesse. Per il conseguimento di tale obiettivo, il Piano evidenzia che dovranno essere attuate una serie di strategie riguardanti: la Rete, i sistemi di monito-

raggio (ovvero i registri epidemiologici), la codifica delle MR (standardizzazione), i PDTA, le Associazioni dei pazienti, la ricerca, la formazione, l'informazione ed, infine, la prevenzione (sia primaria che secondaria).

Evidentemente il Piano rappresenta un documento di indirizzo, che non si addentra nella operatività; non è quindi un caso che, focalizzando l'attenzione sulla parte di Piano in cui si delineano le caratteristiche dell'organizzazione della Rete Nazionale delle Malattie Rare, si evidenzi come non siano state, in realtà, indicate le modalità operative con cui perseguire l'auspicata continuità assistenziale dei pazienti, ovvero non sono state fornite indicazioni su come incentivare e agevolare il collegamento delle strutture della Rete per la presa in carico multidisciplinare dei pazienti. Ancora, per quanto riguarda le azioni da intraprendere sempre a livello di Rete, il Piano suggerisce di rendere disponibili la competenza e l'esperienza dei Centri di riferimento nelle sedi in cui si trova il paziente, ma non viene fornito alcun dettaglio sulla tipologia di pazienti o sulla malattia rara interessata o su chi deve assicurare questo trasferimento di competenze. In aggiunta, il Piano suggerisce anche di impiegare in maniera integrata i sistemi informativi di monitoraggio regionale (inclusi i Registri regionali che hanno anche la funzione di supporto all'assistenza) e quelli nazionali come elementi conoscitivi su cui orientare le politiche e le azioni di governo e di valutazione del sistema, ma non esplicita la tipologia di dati e, quindi, di sistemi informativi da utilizzare.

Ulteriori criticità ai fini della concreta implementazione del documento sono rintracciabili con riferimento ai PDTA richiamati. Difatti, mentre da un lato si afferma la necessità di garantire il coordinamento degli interventi multidisciplinari

per i casi che lo richiedono, in continuità assistenziale tra ospedale e territorio (es. *case manager*), dall'altro nessuna indicazione viene fornita circa le modalità con cui ciò dovrebbe materialmente avvenire, con quali strumenti, etc... Ancora, viene sottolineata l'esigenza di assicurare il sostegno alla famiglia e/o al *caregiver* che si prendono cura di persone con MR che richiedono elevata intensità assistenziale, ma non viene indicato operativamente quale tipo di sostegno, la modalità in cui farlo, gli strumenti etc...

Infine, ricordiamo che per quanto riguarda la formazione, il Piano afferma l'esigenza che quest'ultima debba essere indirizzata a tutti coloro che sono coinvolti nell'assistenza della persona affetta da malattia rara, ma non esplicita i contenuti minimi o comunque necessari di tale formazione.

Un'altra importante tematica presa in esame nel Piano è la diagnosi precoce, perché una delle principali difficoltà incontrate dalle persone colpite da una malattia rara è proprio l'impossibilità di ottenere una diagnosi tempestiva della malattia e ricevere, quindi, un trattamento appropriato nella fase iniziale, quando è ancora possibile determinare un effettivo beneficio clinico e un sensibile miglioramento della qualità della loro vita, o quanto meno un considerevole ritardo di accumulo di disabilità. Tuttavia, benché il Piano si pronunci sullo *screening neonatale*, non dice quando e dove debba essere realizzato, rimandando implicitamente la tematica implementativa al livello regionale, in ossequio alle logiche federaliste.

5. IL CONTESTO EPIDEMIOLOGICO

L'Unione Europea (e l'Italia con essa) ha definito malattie rare quelle patologie la cui prevalenza è sotto la soglia dello 0,05% della popolazione (ovvero meno di 5 casi ogni 10.000 abitanti, o un caso ogni 2.000 abitanti). Ovviamente, la soglia è convenzionale, e alcuni Paesi adottano soglie diverse: negli Stati Uniti, ad esempio, una malattia riceve la qualifica di rara quando vengono identificati, ovvero riconosciuti, meno di 200.000 casi nella popolazione statunitense, il che equivale ad una prevalenza inferiore a circa lo 0,08%, leggermente superiore a quella EU.

Trovano specifica definizione anche le malattie ultra rare: l'Unione Europea (Regolamento N. 536/2014) le definisce come «malattie gravi, debilitanti e spesso potenzialmente letali che colpiscono non più di una persona su 50.000...». L'Unione Europea, dunque, afferma che una malattia è ultra rara quando colpisce meno di 20 persone per milione (ovvero una prevalenza minore dello 0,002%).

L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha tentato una stima dell'impatto quantitativo delle MR, calcolando l'esistenza di circa 6.000 patologie rare, e si tratta probabilmente di una stima riduttiva: l'Unione Europea calcola il loro numero in circa 8.000. Questa discrepanza tra le stime è giustificata dal fatto che l'effettiva numerosità delle malattie varia in funzione dell'affinamento degli strumenti diagnostici e dell'evoluzione delle classificazioni in uso.

Uno degli obiettivi principali della nostra ricerca è fornire una stima di prevalenza del complesso delle MR su dati desunti dai database amministrativi del servizio sanitario lombardo.

Il dato ovviamente non è immediatamente trasferibile alla popolazione italiana, ma data la numerosità della popolazione lombarda, che è pari nel 2012 al 16,3% di

quella nazionale, ed è comparabile a quella di Paesi EU di medie dimensioni quali Ungheria e Svezia, riteniamo possa fornire un'utile e generalizzabile indicazione a supporto delle decisioni di politica sanitaria in questa importante materia.

Le MR attualmente tutelate con l'esenzione e censite dalla normativa italiana sono quelle indicate nell'allegato 1 al DM 279/2001. L'elenco comprende attualmente 284 MR specifiche e 47 gruppi comprendenti più MR accomunate da simile meccanismo patogenetico. Questo numero sembra rappresentare solo un piccola frazione di tutte le MR note, in realtà le condizioni riconosciute includono la maggioranza dei malati rari e, considerando le malattie comprese in tutti i gruppi, si può stimare che vengano attualmente tutelate e sorvegliate almeno il 50% delle condizioni censite in *Orphanet*, database di riferimento a livello europeo. La scelta delle MR o dei gruppi di MR è avvenuta al termine di un complesso processo di consultazione di esperti, e di valutazione dell'impatto delle malattie dal punto di vista epidemiologico, clinico e sociale. Per essere incluse nell'elenco le malattie dovevano cioè rispondere al criterio di prevalenza fissato dalla legislazione europea, ma essere anche selezionate in base alle caratteristiche di cronicità e tenendo conto della gravità clinica, del grado di invalidità, nonché della onerosità della quota di partecipazione derivante dal costo del relativo trattamento. Nel 2008 un decreto del Presidente del Consiglio, mai approvato, e da allora in attesa di una approvazione, aveva stabilito un aggiornamento dell'elenco delle malattie da riconoscere come rare e da ammettere al regime di esenzione. L'elenco, contenente un centinaio di condizioni (MR specifiche e gruppi), nonostante le rimostranze delle Associazioni dei pazienti e dei clinici, non è ancora stato approvato.

Al momento della messa in stampa del presente report, il Ministero sta rivedendo i LEA emanando un provvedimento integralmente sostitutivo del DPCM 29 Novembre 2001, al cui interno si trova un nuovo elenco delle MR. Il provvedimento Ministeriale è alla valutazione della Conferenza delle Regioni. Con il nuovo DPCM l'elenco delle MR tutelate, allegato al vigente D.M. n.279/2001 viene integralmente sostituito da un nuovo elenco che recepisce la proposta del Tavolo Tecnico Interregionale per le MR ed introduce oltre 110 nuove malattie o gruppi; dalla nuova lista sono escluse alcune patologie precedentemente incluse (Celiachia, Sindrome di Down); l'entrata in vigore del nuovo elenco delle MR esenti è procrastinata di sei mesi rispetto all'entrata in vigore del DPCM, per consentire alle Regioni di individuare i Presidi specificamente competenti nella diagnosi e nel trattamento delle nuove MR e di riorganizzare la Rete.

Il numero delle diverse condizioni rare (malattie distinte o gruppi di MR con un proprio codice di esenzione) identificate nella popolazione lombarda ammonta a 282.

Nel seguito, quindi, ci riferiremo a condizioni rare, per distinguerle dalle singole patologie. La sottostima della prevalenza derivante dall'universo indagato non è evidentemente ed esattamente valutabile; ad ogni buon conto, appare plausibile ipotizzare che si tratti di una sottostima limitata almeno da un punto di vista economico, dati i criteri citati di esenzione. Passando, quindi, alla prevalenza, come descritto nel paragrafo dedicato alla metodologia impiegata, in Lombardia, nel 2012, sono stati individuati 44.548¹ soggetti portatori di esenzione per una condizione rara.

Sulla base dei criteri sopra esposti, la prevalenza complessiva delle MR riconosciute nella popolazione lombarda, nel 2012, risulterebbe pari allo 0,46% della popolazione residente, con una significativa differenza di genere: 0,53% per le femmine e 0,39% per i maschi.

Le condizioni rare analizzate colpiscono quindi soprattutto le donne, generando una discrasia di genere: considerando che la popolazione lombarda risulta composta per il 51,4% da femmine e per il restante 48,6% da maschi, ne risulta che il 55,9% del totale di coloro che sono in possesso di esenzione per MR appartiene al genere femminile.

La demografia, quindi, spiega evidentemente solo una parte della differenza di genere, essendo per il resto un fenomeno epidemiologico legato al genere stesso. Fenomeno che come anticipato si riscontra peraltro per altre patologie non rare (Ghislandi, 2014).

ANALISI PER CATEGORIA

Le condizioni rare elencate nel DM 279/2001 sono raggruppate in categorie in base al sistema di classificazione ICD9-CM (*International Classification of Diseases - 9th revision - Clinical Modification*). Analizzando i casi per categoria, emerge come le *Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari*, le *Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso* e le *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici* siano preponderanti. Tuttavia, è necessario evidenziare che, se è vero che in alcune categorie sono presenti più casi che in altre, è pur vero che alcune prevedono, al loro interno, più tipologie di malattie.

1 Dalla coorte sono stati eliminati, ossia non sono stati considerati, i soggetti con sprue celiaca, per un totale di 25.355, ed i decessi (563 nel 2012).

Tabella 3 - Malati rari e condizioni distinte per categoria (valori assoluti)

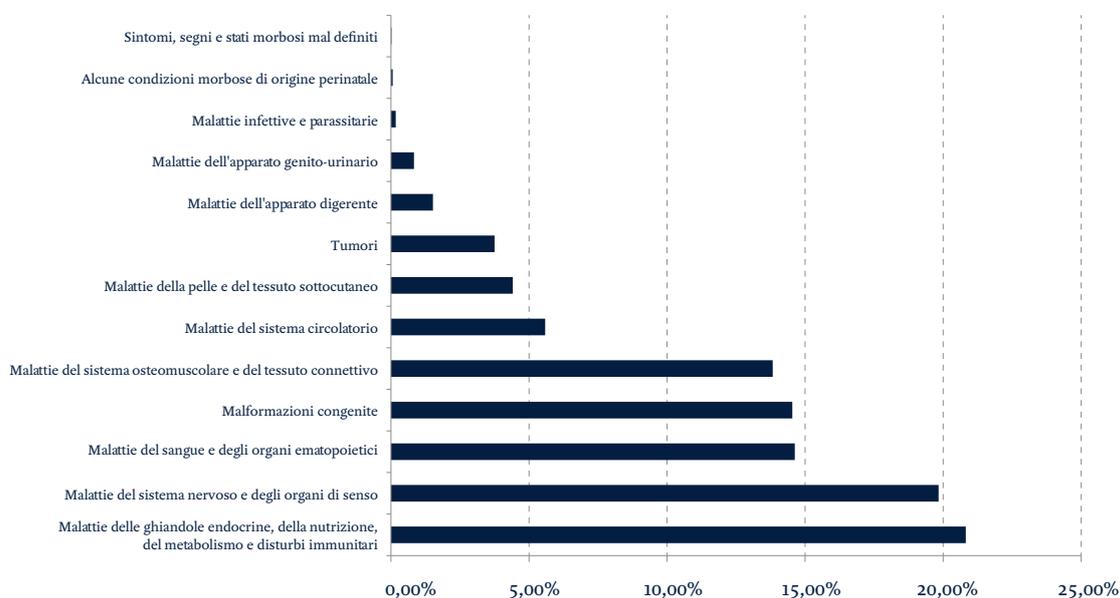
Categorie	Casi	Condizioni rare (malattie/gruppi)
Totale	44.548	282
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	28	4
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	6.516	10
Malattie del sistema circolatorio	2.488	12
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	8.836	40
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	6.160	7
Malattie dell'apparato digerente	677	7
Malattie dell'apparato genitourinario	371	3
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	1.965	5
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	9.275	37
Malattie infettive e parassitarie	77	3
Malformazioni congenite	6.476	146
Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti	8	1
Tumori	1.671	7

Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

In ogni caso, la distribuzione percentuale per categoria conferma come le condizioni rare più diffuse siano quelle appartenenti alle categorie delle *Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari* e delle *Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso*: nella prima categoria si concentra il 20,8% dei pazienti con MR (sono stati identificati 37 diversi codici di esenzione corrispondenti ad altrettante

malattie rare o gruppi) e nella seconda il 19,8% (fanno parte di quest'ultima categoria 40 diverse malattie rare o gruppi). Seguono le *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici* da cui risulta affetto il 14,6% dei pazienti e le *Malformazioni congenite* con il 14,5% (si tenga presente che con la categoria *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici* ci riferiamo a 10 diverse condizioni rare, mentre con quella *Malformazioni congenite* a ben 146 tipologie di malformazione). (Figura 1)

Figura 1 - Distribuzione dei malati rari per categoria diagnostica (valori %)

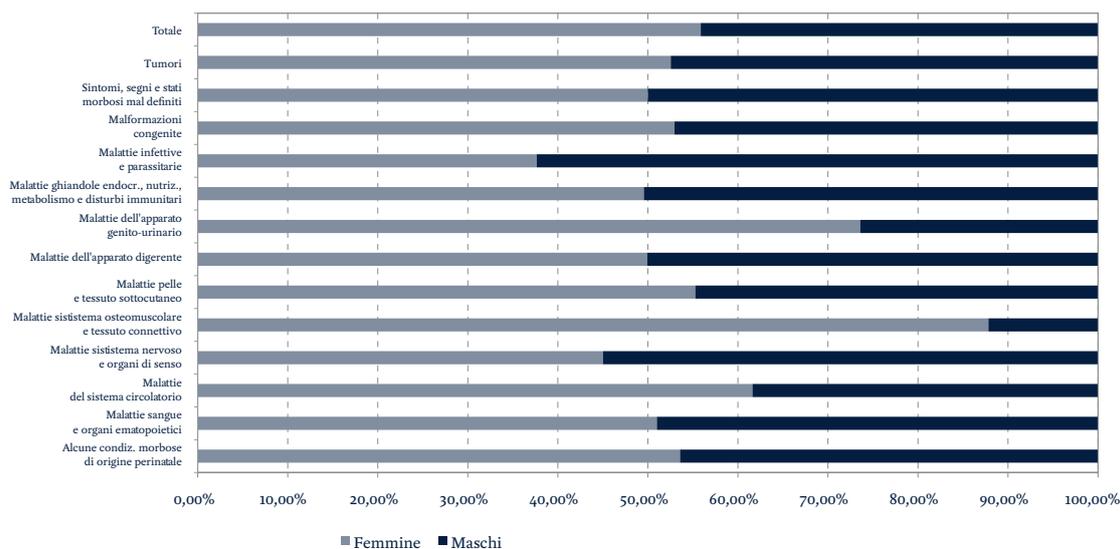


Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

Per le categorie riguardanti le *Malattie del sistema circolatorio*, le *Malattie dell'apparato genito-urinario* e, soprattutto, per le *Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo*, è osservabile un netto svantaggio del genere femminile; difatti, il 61,6% di coloro che sono affetti da una malattia del sistema circolatorio appartiene a tale genere, così come vi appartiene il 73,6% di coloro che soffrono di una malattia dell'apparato genitourinario e, ben, l'87,8% dei soggetti che sono colpiti da una malattia del sistema osteomuscolare e del sistema connettivo.

Solamente in quattro categorie la prevalenza del genere femminile è inferiore a quella del genere maschile e si tratta, nello specifico, delle *Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso*, delle *Malattie dell'apparato digerente*, delle *Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari* ed, infine, delle *Malattie infettive e parassitarie*: nel primo gruppo di malattie, circa il 55,0% dei malati della categoria appartiene al genere maschile, nel secondo, nel terzo e nell'ultimo appartiene, rispettivamente, al genere maschile il 50,1%, il 50,5% ed il 62,3% del totale dei pazienti di ciascuna categoria.

Figura 2 - Distribuzione dei malati rari per categoria diagnostica e genere (valori %)



Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

L'ANALISI PER ASL DI AFFERENZA

L'analisi per distribuzione sul territorio regionale (ovvero per ASL di residenza) evidenzia come la prevalenza massima, nell'anno considerato, sia stata riportata dall'ASL della Provincia di Milano 2 dove su 604.354 assistiti 3.366 sono in possesso di esenzione per MR, ovvero lo 0,56% degli assistiti; all'estremo opposto si situa l'ASL della Provincia di Mantova con una prevalenza dello 0,30% (su un totale di 408.187 assistiti 1.233 sono affetti da malattia rara).

La variabilità è quindi rilevante, con uno scarto dell'ordine del 90% fra le ASL con risultati estremi.

Sarebbe, altresì, estremamente interessante poter osservare se tali differenze persistono su periodi di tempo lunghi, onde inferirne quanto sia frutto del caso e quanto riconducibili ad altri fattori quali quelli epidemiologici, sociali, o di disponibilità di servizi.

Le differenze rilevate definiscono e sottolineano il problema della gestione dei pazienti con MR, sia in termini di disponibilità di competenze per la diagnosi e terapia, sia in termini finanziari; in ef-

fetti, appare evidente come la difforme distribuzione sul territorio ponga un problema di dimensionamento e centralizzazione dell'offerta (di strutture e, come detto, principalmente di competenze), ma anche un problema di potenziale rischio finanziario, nella misura in cui le risorse alle ASL sono ripartite per quote capitarie medie, mentre i casi ad alto assorbimento delle risorse potrebbero concentrarsi in specifiche realtà e senza continuità temporale.

Replicando l'analisi per ASL, e distinguendo anche per genere, si osserva come la prevalenza massima, per il genere femminile, si riscontri nella ASL della Provincia di Milano 2 dove lo 0,61% delle assistite presenta una condizione rara e quella minima nella ASL di Bergamo con una prevalenza dello 0,30%; per i maschi si passa dallo 0,50% nella ASL della Provincia di Milano 2 allo 0,34% nella ASL della Provincia di Sondrio. L'ASL Milano 2, quindi, nel periodo di osservazione, sconta le prevalenze più elevate, tanto con riferimento al genere maschile quanto con riferimento a quello femminile.

Figura 3 - Prevalenza dei malati rari per ASL



Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

*La cartina è stata colorata utilizzando una ripartizione discreta del colore legata all'ordine della provincia rispetto all'indicatore: scuro valore massimo, chiaro valore minimo

Tabella 4 - Prevalenza dei malati rari per ASL e genere (valori %)

ASL	F	M
ASL della provincia di Bergamo	0,47%	0,36%
ASL della provincia di Brescia	0,53%	0,47%
ASL della provincia di Como	0,39%	0,38%
ASL della provincia di Cremona	0,39%	0,33%
ASL della provincia di Lecco	0,45%	0,46%
ASL della provincia di Lodi	0,46%	0,39%
ASL della provincia di Mantova	0,35%	0,25%
ASL di Milano	0,56%	0,47%
ASL della provincia di Milano 1	0,58%	0,42%
ASL della provincia di Milano 2	0,61%	0,50%
ASL provincia di Monza e Brianza	0,53%	0,48%
ASL della provincia di Pavia	0,60%	0,42%
ASL della provincia di Sondrio	0,30%	0,34%
ASL della provincia di Varese	0,39%	0,37%
ASL di Vallecambonica-Sebino	0,44%	0,38%

Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

La variabilità geografica evidenziata è certamente anche connaturata ai piccoli numeri che riguardano le patologie rare, e riflette la complessità del dare una risposta organizzata e efficace al problema. Non di meno, tali differenze sono, probabilmente, spiegabili anche con aspetti le-

gati alla distribuzione delle diverse MR, a sua volta probabilmente condizionata dalla distribuzione dei Centri di riferimento. A riprova di ciò, il dato di prevalenza per categoria ci permette di osservare che per le *Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso* la prevalenza passa da un valore

massimo del 20,7% nella Provincia di Pavia ad un valore minimo del 7,4% nella Provincia di Sondrio, mentre, viceversa, per le *Malattie del sistema osteomuscolare e*

del tessuto connettivo si passa dal 27,0% nella ASL della Provincia di Sondrio ad un valore minimo del 14,4% nella ASL di Pavia.

Tabella 5 - Malattie rare per categoria: prevalenza max e min per ASL (valori %)

Categoria diagnostica	ASL con valore max	ASL con valore min.	Max-min.
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	0,48%	0,00%	0,48%
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	18,36%	7,38%	10,98%
Malattie del sistema circolatorio	6,70%	2,41%	4,30%
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	26,98%	14,39%	12,59%
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	20,73%	7,39%	13,34%
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	6,24%	2,56%	3,68%
Malattie dell'apparato digerente	2,38%	0,61%	1,77%
Malattie dell'apparato genito-urinario	2,35%	0,32%	2,04%
Malattie ghiandole endocrine, della nutriz., metabolismo e disturbi immunitari	24,22%	18,75%	5,47%
Malattie infettive e parassitarie	0,52%	0,00%	0,52%
Malformazioni congenite	19,76%	12,32%	7,44%
Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti	0,10%	0,00%	0,10%
Tumori	4,56%	2,74%	1,82%

Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

L'ANALISI PER CLASSI DI PREVALENZA

Classificando i pazienti in 4 gruppi di prevalenza (il primo gruppo sulla base della definizione europea di patologia ultra rara e i successivi 3 in classi scelte arbitrariamente ai fini del presente lavoro) si ottiene che nella classe delle patologie ultra rare, della quale fanno parte 228 condizioni, risultano 7.358 pazienti, ossia il 16,5% del totale. Nella seconda fascia, caratterizzata da una prevalenza compresa tra 20 e 50 persone per milione, per 31 distinte condizioni sono stati individuati 9.546 pazienti, ovvero il 21,4% del totale degli esenti per MR. La terza fascia, che abbiamo supposto essere corrispondente ad una prevalenza tra 50 e 100 soggetti colpiti per milione, comprende 15 condizioni rare e 9.133 pazienti: il 20,5%. Infine, nell'ultima fascia, corrispondente ad una prevalenza di oltre 100 persone colpite per milione, si concentra la maggioranza relativa dei soggetti identificati in regione Lombardia ovvero 41,6% dei pazienti; in particolare, per quest'ultima fascia sono state individuate 8 distinte condizioni per un totale di 18.511 pazienti.

Appare evidente come il "frazionamento" delle patologie e dei casi cresca esponenzialmente al diminuire della prevalenza: nella classe 4 abbiamo oltre il 40% dei pazienti, con sole 8 condizioni rare (codici di esenzione) da gestire; all'altro estremo poco più del 15% dei soggetti si divide in ben 228 diverse condizioni rare, implicando una difficoltà di organizzazione della risposta evidentemente molto maggiore.

Ancora una volta si evidenzia la difficoltà di gestione delle MR e, in particolare, la necessità (all'interno del principio generale della risposta individualizzata) di riconoscere approcci differenziati in funzione della numerosità dei casi e delle patologie, per alcune delle quali si può pensare a PDTA formali, mentre per altre la risposta deve rimanere strettamente legata al caso specifico.

Concentrandoci sul segmento delle condizioni ultra rare, si è ulteriormente approfondita la stima della prevalenza registrata nella popolazione lombarda. In particolare, come appena rilevato, le condizioni ultra rare ammontano a 228 e riguardano 7.358 soggetti; la prevalenza è, complessivamente, pari allo 0,08% del totale degli assistiti; in particolare, per 30 delle 228 condizioni è stato rilevato un unico caso all'interno del periodo di osservazione. La prevalenza massima è pari allo 0,09%, e si raggiunge nelle ASL della Provincia di Milano (Milano 1 e Milano 2) e in quella di Brescia, mentre quella minima si riscontra nella ASL della Provincia di Mantova (0,05%).

La variabilità in termini di prevalenza fra ASL per quanto attiene le condizioni ultra rare è nell'ordine del 100%, superiore a quella ottenuta per la popolazione dei malati rari (90%).

Utilizzando come denominatore dell'indicatore la popolazione dei malati rari, ne ricaviamo che nella ASL della Provincia di Pavia gli ultra rari raggiungono il 14,1% del totale, mentre nella ASL della Provincia di Sondrio il 19,4%. Si riscontra, nuovamente, una elevata variabilità: dell'ordine del 37,4%.

Tabella 6 - Malati rari per fasce di prevalenza (valori assoluti e %)

Fascia di prevalenza	Casi	Condizioni	Distribuz. % dei casi
1 - Minore di 0,002%	7.358	228	16,52
2 - Tra 0,002% e 0,005%	9.546	31	21,43
3 - Tra 0,005% e 0,01%	9.133	15	20,50
4 - Maggiore di 0,01%	18.511	8	41,55

Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

Figura 4 - Prevalenza dei malati ultra rari per ASL



Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

*La cartina è stata colorata utilizzando una ripartizione discreta del colore legata all'ordine della provincia rispetto all'indicatore: scuro valore massimo, chiaro valore minimo

Tabella 7 - Malati ultra rari (quota % sul totale dei malati rari per ASL)

ASL	2012
ASL della provincia di Bergamo	15,17
ASL della provincia di Brescia	17,12
ASL della provincia di Como	18,22
ASL della provincia di Cremona	15,52
ASL della provincia di Lecco	15,89
ASL della provincia di Lodi	17,59
ASL della provincia di Mantova	15,33
ASL di Milano	18,18
ASL della provincia di Milano 1	16,13
ASL della provincia di Milano 2	16,07
ASL provincia di Monza e Brianza	15,79
ASL della provincia di Pavia	14,14
ASL della provincia di Sondrio	19,42
ASL della provincia di Varese	16,61
ASL di Vallecambonica-Sebino	15,24

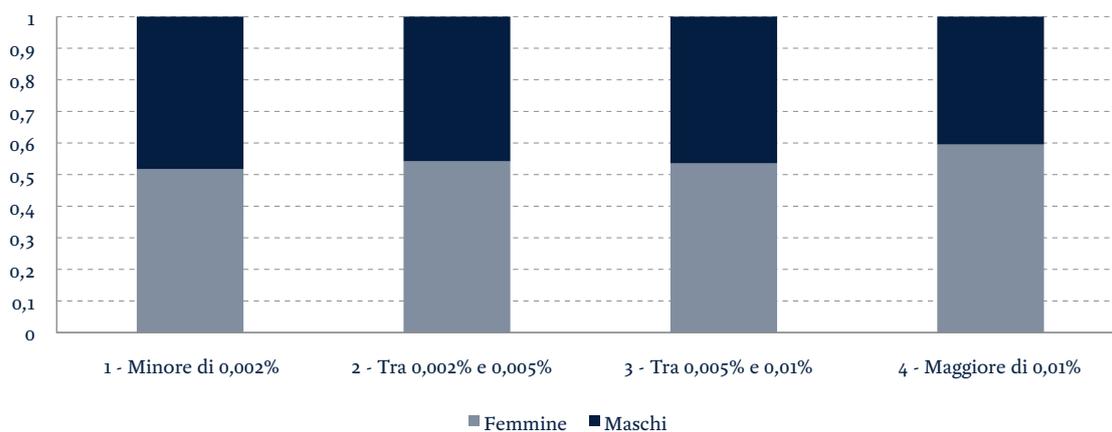
Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

Infine, la distribuzione per genere e per fasce di prevalenza conferma che le condizioni rare sono tendenzialmente femminili; in effetti, quasi il 60,0% dei pazienti appartenenti alla categoria delle condizioni rare caratterizzate da una prevalenza di oltre 100 soggetti malati per milione appartiene a tale genere; infatti il 54,2% dei pazienti affetti da condizione rara con prevalenza tra 20 e 50 per milione e il 53,6% di quelli affetti da condizione con prevalenza tra 50 e 100 per milione sono donne. La differenza di genere si attenua significativamente solo per i pazienti con condizione ultra rara: il 48,3% maschi ed il 51,7% femmine.

L'ANALISI PER ETÀ

Per quanto attiene alla distribuzione per età dei casi prevalenti, è possibile osservare un picco nell'età adolescenziale (età 10-19), dove si concentra l'11,6% dei malati rari; un altro picco è rintracciabile nella quinta decade (40-49 anni) nella quale si trova il 17,2% dei soggetti affetti da malattia rara.

Figura 5 - Distribuzione dei malati rari per genere nelle fasce di prevalenza (valori %)



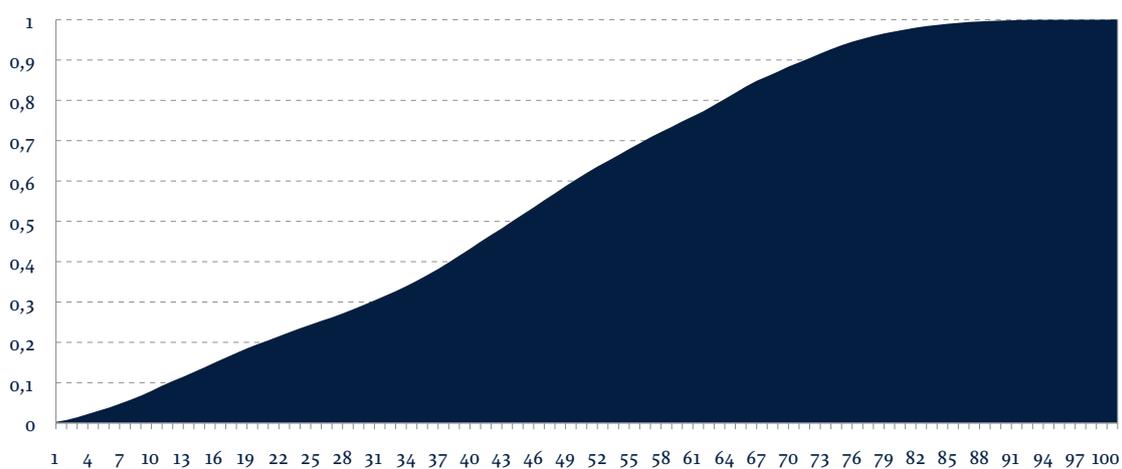
Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

Figura 6 - Distribuzione dei malati rari per età (valori %)



Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

Figura 7 - Distribuzione cumulata dei malati rari per età (valori %)

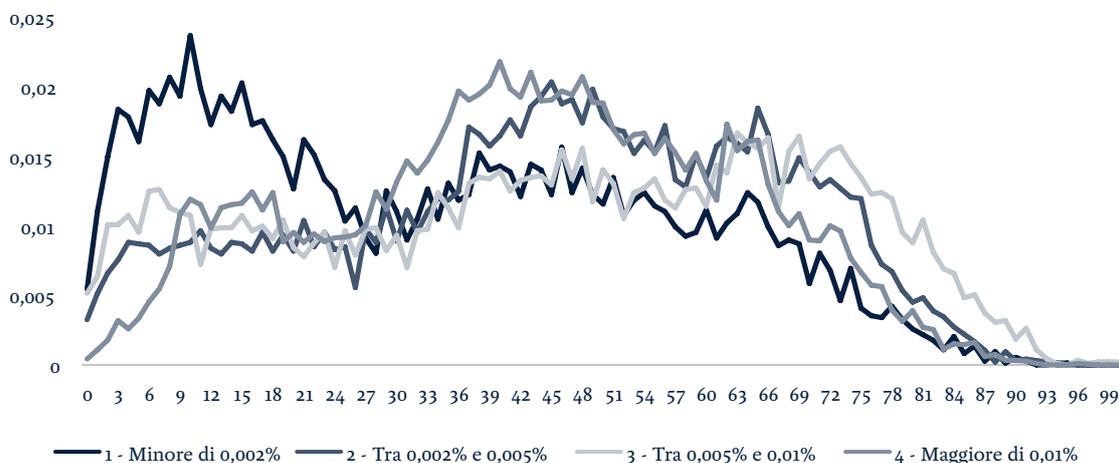


Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

Per quanto riguarda, invece, la distribuzione dei pazienti per età e fasce di prevalenza, è possibile osservare come unica significativa differenza quella riferibile ai malati ultra rari, che hanno un trend completamente difforme da quello dei pazienti delle altre fasce di prevalenza; e ciò risulta essere particolarmente vero nei primi anni di vita.

Le condizioni ultra rare, risultano a insorgenza giovanile e presumibilmente, spesso, a prognosi infausta; in quanto i malati appaiono concentrati in particolare modo nella fascia di età giovane. La maggiore rarità della condizione, inoltre, è presumibile che ponga una sfida maggiore per la gestione di tali condizioni.

Figura 8 - Distribuzione dei malati rari per età e fasce di prevalenza (valori %)

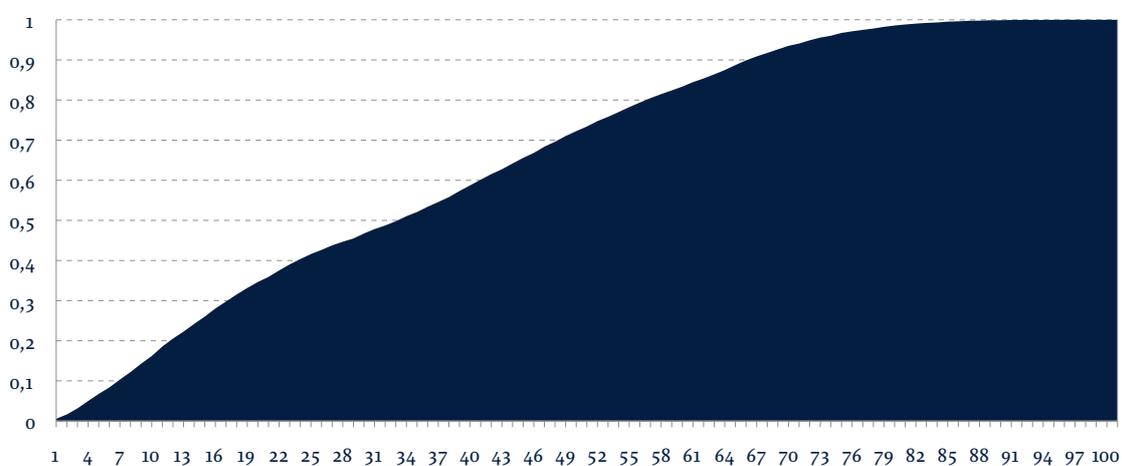


Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

L'analisi della distribuzione dei pazienti per età al momento del riconoscimento dell'esenzione dalla compartecipazione al costo delle prestazioni sanitarie (collegate alla patologia rara) ha evidenziato che la percentuale maggiore dei malati rari viene identificata nel primo anno di vita: ovvero al 2,5% del totale dei malati rari è

stata riconosciuta l'esenzione e dunque lo status di malato raro alla nascita, e un ulteriore 2,2% nel primo anno di vita. In particolare, il 15,1% dei pazienti con malattia rara viene identificato tra la nascita e i 9 anni, mentre il 16,4% tra i 30 ed i 39 anni. In termini cumulati il 50% è certificato entro i 40 anni e il 75% entro 57.

Figura 9 - Distribuzione cumulata dei malati ultra rari per età (valori %)



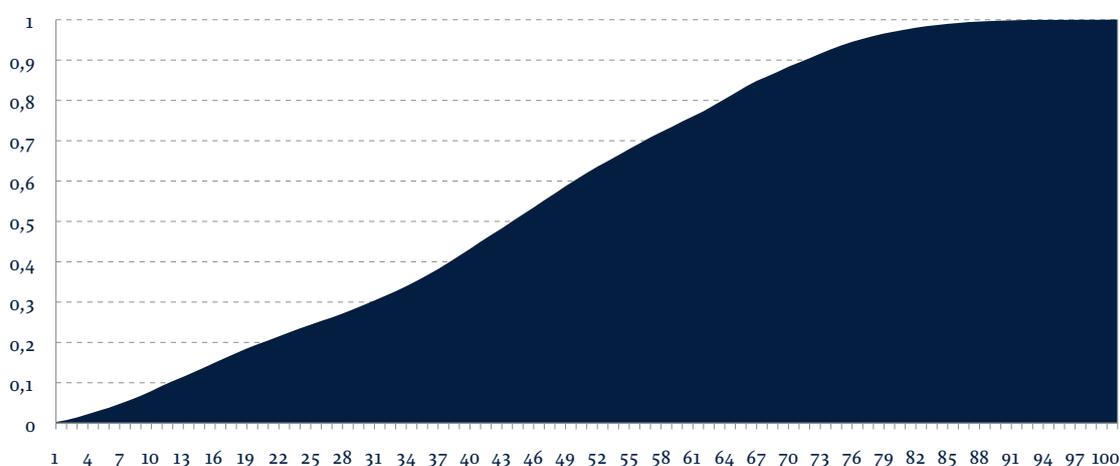
Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

Figura 10 - Distribuzione dei malati rari per età al momento dell'esenzione (valori %)



Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

Figura 11 - Distribuzione cumulata dei malati rari per età al momento dell'esenzione (valori %)



Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

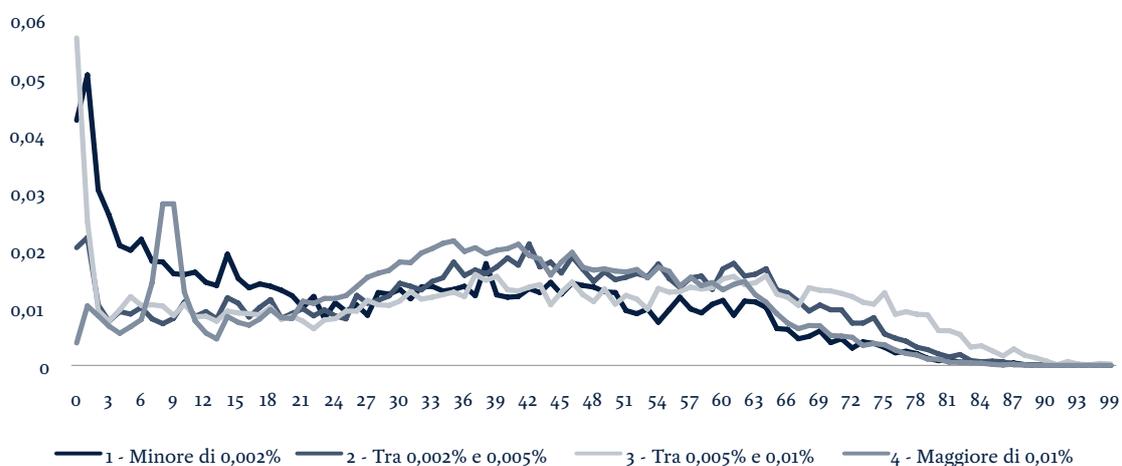
La distribuzione dei pazienti per età al momento del riconoscimento dell'esenzione, stratificata per fasce di prevalenza, evidenzia che a partire dall'età di 24 anni l'andamento è stato tendenzialmente omogeneo. Le differenze maggiori, invece, possono essere osservate con riferimento ai primi anni di vita: la maggior parte dei soggetti che sono colpiti da una condizione rara con prevalenza tra 50 e 100 soggetti per milione, ricevono l'esen-

zione alla nascita; allo stesso modo, la maggior parte dei malati ultra rari è identificata nel primo anno di vita e il 26,4% dei malati ultra rari riceve l'esenzione entro i primi dieci anni di vita.

Di contro, le condizioni più diffuse (più di 100 persone per milione) vengono identificate e diagnosticate principalmente tra i 30 ed i 39 anni (il 19,8%).

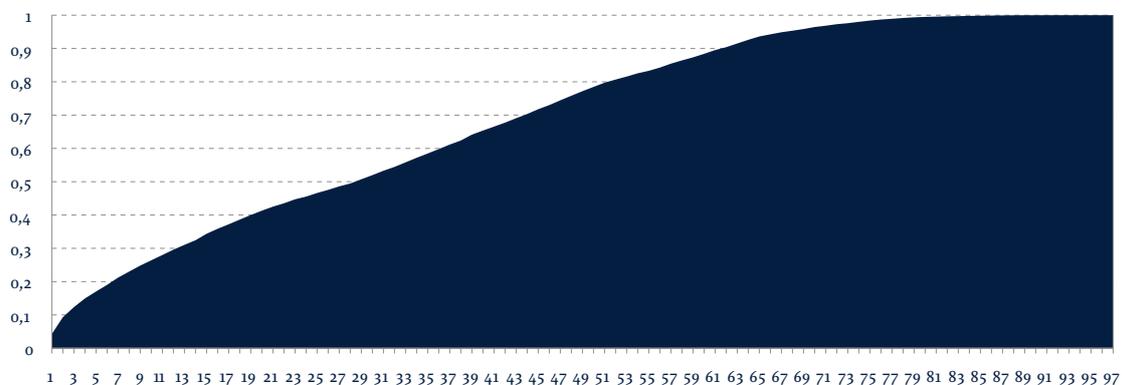
Infine, le condizioni rare con prevalenza tra 20 e 50 per milione vengono certificate prevalentemente tra i 40 ed i 49 anni (17,4%).

Figura 12 - Distribuzione dei malati rari per età all'esenzione e per fasce di prevalenza (valori %)



Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

Figura 13 - Distribuzione cumulata dei malati ultra rari per età all'esenzione (valori %)



Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

In termini cumulati il 50% dei soggetti identificati come ultra-rari è certificato entro i 30 anni (quindi circa 10 anni in meno rispetto all'universo delle MR) e il 75% entro 52 (quindi con circa 5 anni di anticipo rispetto all'universo delle MR). Per quanto attiene l'età in cui viene riconosciuta l'esenzione sono osservabili profonde differenze tra le diverse categorie: al 21,4% di coloro che sono affetti da *Alcune condizioni morbose di origine perinatale*, ad esempio, è stata certificata tra i 6 ed i 10 anni; il 12,5% di coloro che sono colpiti da *Malattie del sistema circolatorio* hanno di contro ricevuto l'esenzione quando avevano un'età compresa tra i 61 ed i 65 anni; ancora, il 30,2% delle *Malformazioni congenite* ha ricevuto un codice di esenzione nei primi cinque anni di vita, etc..

RIFLESSIONI FINALI

Nel 2012, in Lombardia sono stati identificati 44.548 soggetti portatori di esenzione per una malattia rara. Ne discende che la prevalenza dei portatori di MR nella popolazione lombarda risulterebbe, complessivamente, pari allo 0,46% della popolazione residente, con una significativa differenza di genere: 0,53% per le femmine e 0,39% per i maschi.

Tra i soggetti portatori di MR meritano particolare attenzione quelli con condizioni ultra rare (228 malattie o gruppi) che rappresentano il 16,5% dell'universo considerato, ossia 7.358 pazienti.

L'analisi della distribuzione per età dei soggetti affetti da malattia rara, inoltre, ha evidenziato un picco nell'età adolescenziale (10-19 anni) ed un altro nella quinta decade (40-49 anni). Le condizioni ultra rare, invece, si concentrano maggiormente in età giovanili e fanno osservare un *trend* epidemiologico difforme rispetto all'universo.

Dall'analisi del dato per categoria è, poi, emerso che le *Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari*, le *Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso* e le *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici* sono preponderanti. Tuttavia, è necessario evidenziare che alcune categorie prevedono, al loro interno, più tipologie di malattie.

Per quanto riguarda gli ultra rari, inoltre, la variabilità nella concentrazione dei soggetti tra le diverse ASL appare rilevante, arrivando ad una variazione tra quella con prevalenza massima e quella con prevalenza minima dell'ordine del 100,0%; per le condizioni rare complessivamente considerate, invece, la variabilità fra le ASL è dell'ordine del 90,0%.

Quanto sopra rende evidente come l'universo delle MR sia estremamente eterogeneo, richiedendo strategie e approcci differenziati: pur trattandosi sempre di MR, i tassi di prevalenza variano di un fattore che supera le 10 volte, e questo è presumibile che condizioni (o almeno debba condizionare) in modo rilevante i modelli di presa in carico.

6. LE VALUTAZIONI ECONOMICHE

Numerosi studi, realizzati sia in Italia che a livello europeo, hanno evidenziato che la presenza di un malato raro contribuisce in maniera sensibile all'impoverimento del nucleo familiare, non solo perché le necessità assistenziali comportano un'oggettiva riduzione delle capacità lavorative del malato raro e/o dei suoi familiari, ma anche per i costi che la famiglia deve affrontare per trovare una risposta al proprio problema di salute. E non c'è solo da considerare i costi diretti: all'aumentare della gravità della malattia aumenta l'isolamento sociale e la fragilità della famiglia.

Fra le prime ricerche sui costi sociali ed economici che le famiglie sostengono per l'assistenza al malato raro, senza avere l'ambizione di essere esaustivi, citiamo:

- *Social economic burden and health-related quality of life in patients with rare diseases in Europe (BURQOL-RD)* promosso dalla *Canary Foundation of Investigation and Health*;
- Costo sociale e socio-sanitario e bisogno assistenziale nelle malattie rare - Studio pilota promosso dall'Istituto degli affari sociali;
- Diaspro Rosso promosso da UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare Onlus;
- Malattie rare: rilevazione dei bisogni assistenziali e definizione di misure a sostegno promosso da Eùpolis Lombardia.

Il primo degli studi citati (BURQOL-RD) ha preso in considerazione un campione composto da 10 patologie selezionate da un panel di esperti mediante la tecnica Delphi (Fibrosi cistica; Sindrome di Prader - Willi; Emofilia; Distrofia muscolare di Duchenne; Epidermolisi Bollosa; Sindrome da X Fragile; Sclerodermia; Mucopolisaccaridosi; Artrite idiopatica giovanile; Istiocitosi) in 8 Paesi europei (Italia,

Spagna, Germania, Francia, Regno Unito; Svezia; Ungheria; Bulgaria). Obiettivo dello studio era quello di rilevare, mediante un approccio di tipo "*Cost of Illness*" (COI) per singola patologia, i costi diretti (sanitari e non sanitari), indiretti e intangibili legati al malato raro e alla sua famiglia. In particolare, l'indagine è stata condotta mediante somministrazione *on line* di un questionario, del quale però ad oggi, a nostra conoscenza, non sono ancora disponibili i risultati.

Lo studio "Costo sociale e socio - sanitario e bisogno assistenziale nelle malattie rare" è, invece, uno studio pilota condotto in Italia tra il 2009 ed il 2010 dall'Istituto per gli Affari Sociali, su un campione di 392 famiglie e 11 Associazioni di pazienti affetti da MR. Lo studio pilota ha preso in considerazione 11 patologie rare (Cri du Chat; Estrofia Vescicale; Cistite Interstiziale; Neoplasie Endocrine Multiple di tipo 1 e 2; Anderson-Fabry; Retinoblastoma; Acondroplasia; Sindrome di Williams-Beuren; Sindrome di Aicardi-Goutieres; Epidermolisi Bollosa; Distrofia Muscolare) ed anche in questo caso l'indagine è stata realizzata con la somministrazione di questionari; in particolare, questi ultimi sono stati in parte distribuiti *on line* e in parte in formato cartaceo. Dall'analisi è emerso come il 61,0% delle famiglie abbia dichiarato di dover affrontare spese per l'assistenza e la cura del malato raro (il 45,0% afferma di spendere privatamente fino a € 500 mensili; l'11,0% tra € 500 e € 1.000 mensili ed, infine, il 5,0% oltre i € 1.000); ancora, quasi il 20,0% delle famiglie dichiara di aver avuto bisogno di ricorrere ad aiuti di tipo finanziario. La considerazione delle dinamiche familiari ha fatto, inoltre, emergere come il 32,0% dei padri e il 46,0% delle madri siano stati costretti a modificare la propria situazione occupazionale a se-

guito dell'insorgenza della MR del figlio e nel 23,0% dei casi entrambi i genitori hanno dovuto addirittura abbandonare il lavoro. Ulteriore spesa che, spesso, le famiglie con un malato raro a carico devono affrontare, è quella legata ai costi dei viaggi necessari per recarsi al Centro di riferimento, che non di rado si trova al di fuori della Regione di residenza. In conclusione, è stato evidenziato che il 15,4% delle famiglie con un componente affetto da malattia rara è nella fascia di povertà e un ulteriore 19,0% è vicino alla soglia di povertà.

Il progetto "Diaspro Rosso", promosso dalla Federazione Italiana Malattie Rare UNIAMO F.I.M.R. Onlus e finanziato dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, ha avuto come obiettivo quello di rilevare i bisogni assistenziali e i costi sociali ed economici che comporta per le famiglie l'assistenza ai malati rari. Le patologie analizzate in tale progetto sono state: Sindrome di Williams, Sindrome di George (Delezione del cromosoma 22), Sclerosi Tuberosa, Distrofia Muscolare di Duchenne, Corea di Huntington. L'indagine, condotta in 9 Regioni italiane (Veneto, Liguria, Toscana, Puglia, Calabria, Lazio, Campania, Basilicata, Sicilia), è stata rivolta ai pazienti o, in caso di impossibilità, ai loro *caregiver*, per un totale di 237 famiglie. In questo progetto, il questionario è stato somministrato in parte *on line*, in parte mediante intervista telefonica o *de visu*. La spesa media annua a carico del malato raro, e quindi della famiglia, legata alla cura quotidiana, alla riabilitazione, alle protesi/ausili, ai controlli presso il centro di competenza, alle visite specialistiche etc... è risultata pari a € 3.350 ed è apparsa direttamente correlata alla gravità della patologia: € 6.850 per pazienti totalmente non autosufficienti, € 3.380 per quelli parzialmente autonomi, € 2.450

per quelli abbastanza autonomi ed, infine, € 1.150 per coloro che sono autonomi. Lo studio ha anche evidenziato come, mediamente, le famiglie sperimentino maggiori difficoltà economiche rispetto alla popolazione generale; questo risulta essere per buona parte attribuibile alla mancanza o alla perdita di lavoro da parte del malato o dei suoi familiari: in ogni caso, solo il 6,0% dei malati rari presenti nel campione ha un'occupazione.

Il "Rapporto Malattie rare: rilevazione dei bisogni assistenziali e definizione di misure a sostegno" ha avuto come obiettivo quello di «far emergere, attraverso un'indagine diretta, i bisogni assistenziali e i costi economici a cui devono far fronte le famiglie per l'assistenza alle persone con malattia rara». In particolare, lo studio ha preso in considerazione 34 malattie rare da cui sono affetti i residenti nella Regione Lombardia: nello specifico, ha riguardato 502 persone con MR.

Il questionario, rivolto direttamente al paziente o, nel caso in cui la sua condizione glielo impedisse, al *caregiver*, è stato predisposto sia cartaceo che informatizzato. Dalla rilevazione è emerso come considerando tutte le voci di costo della ricerca (fruizione dei servizi socio-sanitari, trasferte ai Presidi di riferimento, adattamenti e barriere architettoniche, assistenza personale, analisi, diagnostica etc...) la spesa mediana a carico delle famiglie sia pari a € 960 annui con una significativa relazione con il grado di autonomia della persona con malattia rara. Coerentemente con lo studio Diaspro Rosso emerge che la spesa media annua è tanto più elevata quanto meno autonomo è il soggetto: si passa da € 272 in caso di persona con malattia rara completamente autonoma a oltre € 2.660 per un paziente non autonomo (valori mediani). Solo una famiglia su 4, poi, ha dichiarato di non

aver sostenuto, nell'ultimo anno, spese privatamente. La conseguenza è che solamente il 5,0% delle famiglie con malato raro ha dichiarato di arrivare a fine mese senza alcuna difficoltà; al contrario, ben il 16,0% chiude il mese con molte problematiche economiche (contro il 9,0% della popolazione generale del Nord Italia) ed il 41,0% con qualche difficoltà (contro il 33,0% della popolazione generale del Nord Italia).

Così come emerso anche dagli studi precedentemente citati, le difficoltà economiche sono collegate anche alle problematiche lavorative del familiare di riferimento, derivanti dalle necessità assistenziali della persona con malattia rara, soprattutto nei primi tre anni dalla diagnosi della stessa. Inoltre, tra i pazienti in età lavorativa, solo il 42,0% risulta occupato (contro il 56,8% nella popolazione italiana); difatti, il 9,0% è disoccupato o in cerca di prima occupazione (10,7% nella popolazione italiana con un tasso di inattività pari al 36,3%), il 31,0% è pensionato, l'11,0% si occupa della casa, il 4,0% è inabile al lavoro ed il 3,0% si è ritirato dal lavoro.

Si può, quindi, concludere, che la presenza di una malattia rara comporta non solamente costi diretti sanitari, ma anche costi non sanitari e costi indiretti (perdite di produttività) che la famiglia deve sopportare per poter garantire un'assistenza di qualità alla persona con malattia rara. Appare doveroso sottolineare che il disagio economico (in termini sia di costi diretti che indiretti) sopportato dal soggetto con malattia rara e, conseguentemente, da chi se ne fa carico (ossia le famiglie di appartenenza) rappresenta un elemento fondamentale da tenere in debita considerazione quando si tenta di descrivere "il mondo delle MR".

Nel presente capitolo si affronta il tema dell'assorbimento di risorse sanitarie col-

legato alle MR, utilizzando il database della Regione Lombardia, il quale, tuttavia, permette di analizzare l'impatto economico per il SSR (non, quindi, le risorse messe in gioco direttamente dalle famiglie).

Analogamente non è possibile considerare né i cosiddetti costi indiretti (ovvero la perdita di produttività) né costi non sanitari pubblici quali ad esempio le pensioni. Quindi l'indagine è condotta nell'ottica del Servizio Sanitario (specificatamente della Regione Lombardia).

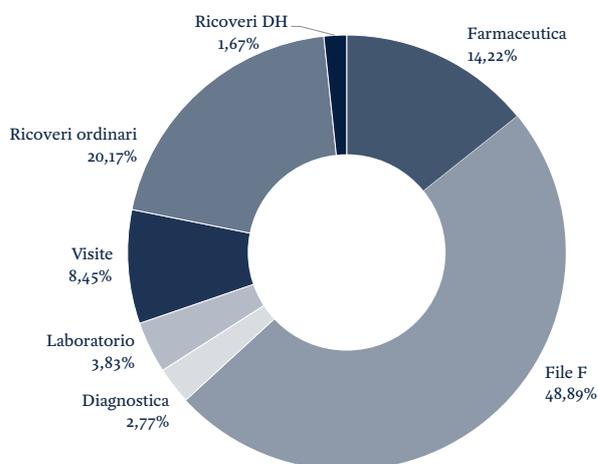
È utile rimarcare che anche la spesa sanitaria a carico del SSR qui considerata è, però, incompleta, in quanto il database non permette un collegamento con le attività sociosanitarie (RSA) e quelle relative all'assistenza domiciliare integrata (ADI). Sarebbe stato, peraltro, estremamente importante poter addivenire ad una stima della spesa per l'assistenza territoriale, anche in considerazione di quanto rilevato nel "Dossier in tema di MR a cura di Cittadinanza attiva" da cui si ricava che l'assistenza medica, specialistica e domiciliare è spesso erogata in modo subottimale nei confronti di coloro ai quali è stata diagnosticata una malattia rara (secondo il 29,0% dei rispondenti all'indagine). Dal medesimo Rapporto, poi, emerge che il 56,3% dei rispondenti che appartengono alle associazioni di malati cronici e rari hanno riscontrato una difficoltà di accesso ai servizi territoriali ed hanno, in aggiunta, evidenziato come sia fondamentale favorire una maggiore flessibilità del modello domiciliare al fine di renderlo maggiormente consoni alle necessità dei pazienti e delle loro famiglie.

Ancora, doveroso premettere che le stime economiche prodotte non rappresentano i costi effettivi sostenuti: infatti i database amministrativi contengono tanto la spesa effettivamente sostenuta dalla Regione per alcune voci quali farmaci e

servizi da strutture accreditate, quanto stime ottenute attraverso l'impiego delle tariffe pubbliche, per alcuni servizi erogati direttamente (in primis i ricoveri). Di seguito, quindi, i termini costo, spesa e risorse sono usati (a volte in modo non perfettamente appropriato secondo i criteri dell'economia) sempre con riferimento al criterio di valutazione sopra descritto. L'analisi che è stata possibile condurre sui database amministrativi della Regione Lombardia fornisce, non di meno, una prima stima dell'impatto economico di un malato raro per il Servizio Sanitario Regionale; la sottostima derivante dalle voci non rilevate, come sopra esposto, nell'ottica del SSR è presumibilmente di dimensioni contenute, in quanto, come evidenziato in molti degli studi sopra citati, larga parte dei costi per l'assistenza

territoriale sono sostenuti direttamente dalle famiglie. Con i caveat espressi, la spesa media (comprendente farmaceutica convenzionata e File F, diagnostica, laboratorio, visite, ricoveri ordinari e day hospital (DH)) per malato raro ammonta a € 5.003,1 annui, di cui il 48,9% attribuibile ai farmaci contenuti nel File F, il 20,2% ai ricoveri ordinari, il 14,2% alla restante farmaceutica convenzionata, a cui seguono le analisi di laboratorio con il 3,8%, la diagnostica con il 2,8% ed, infine, i ricoveri in DH con l'1,7%. La considerazione dell'intera popolazione prevalente, ossia in possesso di esenzione per malattia rara, porta a stimare una spesa complessiva per il SSR pari a € 222,9 milioni (1,21% della spesa sanitaria pubblica totale della Regione Lombardia al netto della mobilità interregionale).

Figura 14 - Composizione della spesa media annua per tipo di prestazione (valori %)

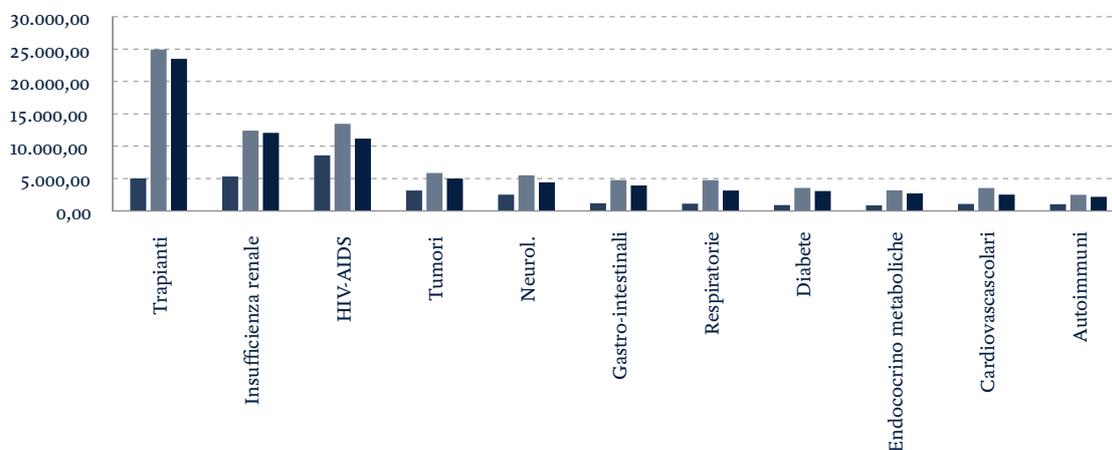


Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

Sebbene l'impatto economico complessivo dei malati rari sul budget regionale sia limitato, la spesa media eccede la quota capitaria media di finanziamento: il dato medio di spesa sostenuto per la popolazione lombarda di € 1.902,07, nel 2012; evidentemente il dato esprime una media fra cittadini consumatori e non; qualora il confronto venga effettuato verso i soggetti consumatori e, in particolare, con i casi

di cittadini con una o più cronicità, le stime tendono a convergere: i pazienti con almeno una malattia cronica, nel 2012, sono costati al sistema sanitario lombardo € 3.552,8, in particolare € 1.446,8 quelli con una sola patologia cronica e € 4.500,2 quelli con almeno due. In definitiva la spesa media dei casi con MR si avvicina molto a quella dei soggetti con almeno 2 cronicità (di qualsiasi tipo).

Figura 15 - Spesa media annua pro-capite per alcune malattie croniche e numero di comorbidità (valori in €)



Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

Ancora più denso di significato è il confronto tra il dato relativo alla spesa media dei malati rari con quella di alcune tra le più importanti patologie croniche (sempre facendo riferimento alla popolazione che ha vissuto per tutto l'anno di osservazione). L'impatto di un malato raro per il SSR è risultato in linea con quello di un paziente colpito da tumore o da malattia neurologica (pari rispettivamente a

€ 5.002,5 il primo e € 4.418,8 il secondo), ma nettamente inferiore a quello medio di un paziente trapiantato oppure con insufficienza renale o, ancora, con HIV (pari rispettivamente a € 23.495,3 il primo, € 12.058,2 il secondo e € 11.171,6 il terzo); l'impatto che il SSR sostiene per un malato raro è, invece, superiore al costo medio di un paziente con malattie gastro-intestinali (€ 3.932,3), diabete

(€ 3.071,7) oppure con patologie respiratorie (€ 3.151,1), endocrino metaboliche (€ 2.700,5), cardiovascolari (€ 2.520,0) ed, infine, autoimmuni (€ 2.177,9).

Se poi il confronto viene effettuato tra pazienti con due o più patologie croniche e soggetto affetto da malattia rara, si conferma che quest'ultimo eccezion fatta per le malattie autoimmuni, le malattie endocrino metaboliche, quelle cardiovascolari e per il diabete in media assorbe meno risorse di un paziente al quale siano state diagnosticate le malattie croniche analizzate. Qualora il raffronto venga effettuato con riferimento alla spesa totale sostenuta dal SSR per la cura delle MR e quella affrontata per il trattamento ad esempio della popolazione dei diabetici o dei soggetti affetti da patologie di tipo cardiovascolare, se ne ricava che le persone affette da MR nel loro complesso pesano sul SSR assai meno di altre specifiche popolazioni in particolare quella dei diabetici e dei soggetti con patologia cardiovascolare le quali, sebbene presentino una spesa pro-capite più bassa, essendo assai più diffuse incidono maggiormente sui costi del SSR lombardo: difatti, a fronte di una spesa complessiva di € 222,9 milioni per la gestione del totale delle MR, per la popolazione diabetica la Regione ha dovuto sopportare una spesa di € 1.496,7 milioni e per quella delle persone colpite da malattie cardiovascolari € 4.836,7 milioni

ANALISI PER ASL

La variabilità territoriale della spesa media per soggetto esente per MR è notevole: passa da un minimo di € 3.345,2 a € 7.457,8, con una differenza (€ 4.112,7) tra la ASL con spesa più elevata e quella con spesa minore di ben 2,2 volte.

Il dato dimostra come l'impatto economico sulle singole ASL possa potenzialmente essere fortemente diversificato

(quindi non solo sul versante epidemiologico, ma anche su quello economico); in altri termini, sebbene il budget per le MR sia in media complessivamente limitato (come sopra argomentato), le potenziali differenze a livello di singola ASL o di Distretto possono compromettere l'equilibrio di bilancio, giustificando la opportunità di valutare attentamente se non sia necessario prevedere finanziamenti aggiuntivi *ad hoc*, onde evitare che si rischi alternativamente un risultato di bilancio negativo o una insufficiente assistenza ai malati.

ANALISI PER ETÀ

Lo studio della spesa media per classe di età ha palesato come il dato pro-capite si discosti negativamente dalla media, risultando quindi inferiore, nella classe di età 6-10: classe nella quale, con molta probabilità, i pazienti che hanno ricevuto esenzione in età neonatale hanno raggiunto la stabilizzazione delle cure; la spesa media è invece superiore nella classe di età pre-adolescenziale (11-14 anni), nella quale, come abbiamo avuto modo di sottolineare anche nel capitolo epidemiologico, si osserva altresì un picco in termini di prevalenza: il dato potrebbe, quindi, essere correlato alla necessità di effettuare indagini necessarie nella fase di diagnosi della patologia. Questo pare verosimile soprattutto nelle patologie ad insorgenza tardiva.

La figura 16 permette di confrontare la spesa pro-capite per età dei pazienti con MR, sia con quella della popolazione generale di cronici che con quella dei non cronici.

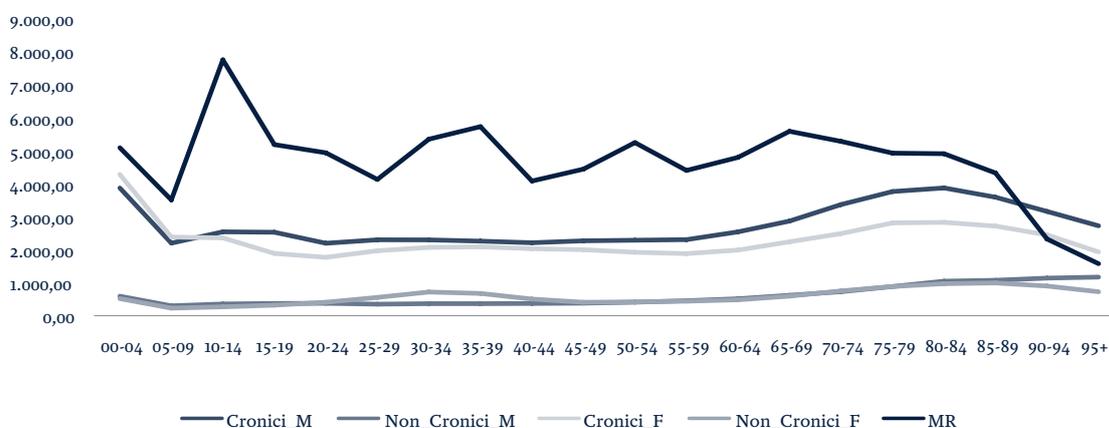
La popolazione di pazienti non cronici mostra un andamento regolare: la spesa appare più alta alla nascita, per poi ridursi in età pediatrica e rialzarsi, progressivamente, nelle classi più anziane (*over 75*) quando una quota maggiore di individui consuma risorse sanitarie; la popolazione

cronica, invece, ha un andamento ad U: la spesa è più alta in età giovanile, tende a stabilizzarsi in età adulta quando la patologia è presumibilmente sotto controllo, per poi incrementarsi nuovamente dopo i 65 anni, epoca in cui, con buona probabilità, alla patologia cronica si affiancano altri problemi legati all'invecchiamento e si passa, quindi, ad una pluri-cronicità. In altri termini, l'andamento della spesa per età della popolazione cronica (di cui tra l'altro i malati rari fanno parte) e della popolazione con MR ha un andamento simile: la spesa media annua pro-capite è più alta al momento del riconoscimento dell'esenzione, si riduce in età adulta per poi incrementarsi nuovamente in età anziana quando alla patologia cronica o rara si possono evidentemente affiancare altre problematiche di salute. La differenza più evidente tra l'andamento della spesa per i

cronici e quella dei malati rari per età sta nella maggiore variabilità della seconda, attribuibile non solo alla minore numerosità, ma presumibilmente anche alle caratteristiche epidemiologiche: abbiamo, infatti, mostrato come esistano più picchi di prevalenza in funzione di età tipiche per insorgenza delle MR, alle quali è ragionevolmente associata anche una spesa di diagnostica che, su quelle classi, incrementa la spesa media per caso.

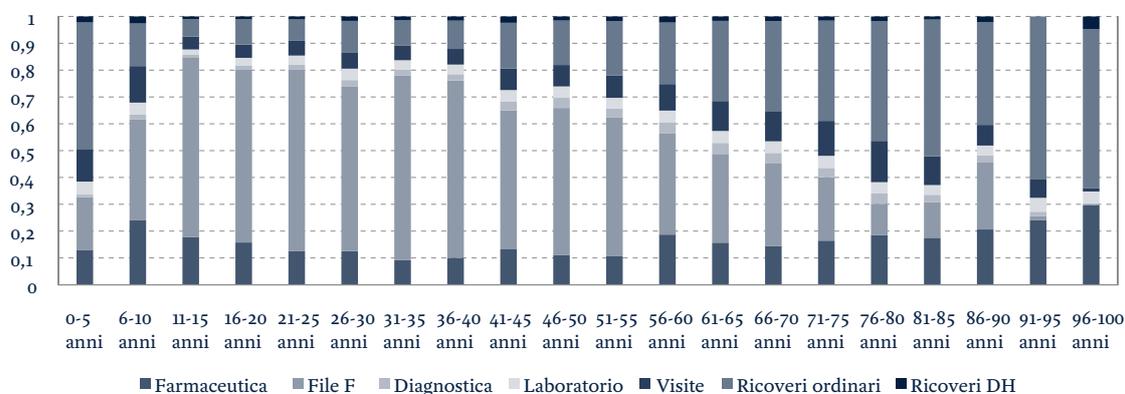
Se alle classi di età aggiungiamo la considerazione della tipologia dispesa, nel campo delle MR si osserva come la quota associata ai farmaci in File F cresca fino ai 40 anni, per poi decrescere progressivamente; di contro la spesa per ricoveri ordinari e quella per gli altri farmaci (presumibilmente non legati esclusivamente alla malattia rara), cresce con l'età.

Figura 16 - Spesa pro-capite media annua per classe di età, genere e presenza di cronicità nella popolazione lombarda (valori in €)



Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

Figura 17 - Composizione della spesa pro-capite media annua dei malati rari per classe di età e tipo di prestazione (valori %)



Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

L'ANALISI DI GENERE

Notevoli differenze sono rintracciabili anche analizzando la spesa per genere: la spesa media di un malato raro donna è pari a € 3.539,3, mentre quella di un

uomo a € 6.856,6. In termini economici, dunque, le risorse pro-capite assorbite dal genere maschile, malgrado una minore prevalenza, sono pari quasi al doppio di quelle assorbite dal genere femminile.

Tabella 8 - Spesa pro-capite media annua per malato raro per genere e tipo di prestazione (valori in €)

	Farmaceutica	File F	Diagnostica	Laboratorio	Visite	Ricoveri ordinari	Ricoveri DH	Totale
Femmine	640,39	1.092,83	156,52	196,07	408,12	952,02	93,37	3.539,33
Maschi	801,86	4.159,50	115,38	186,35	441,48	1.081,40	70,60	6.856,57

Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

Osservando il dato di genere della popolazione lombarda con patologie croniche, si conferma la maggiore spesa nei maschi, ma con un differenziale notevolmente inferiore.

Sebbene il fenomeno necessiti di un approfondimento maggiore e come anticipato si riscontri anche nella popolazione generale (Ghislandi et al., 2014) nello specifico delle MR potrebbe essere spiegato dalla maggiore disponibilità di trattamenti per malattie ad espressione fenotipica più severa nei maschi (come potrebbe essere indirettamente indicato

dal fatto che larga parte della differenza si concentra nel File F che assorbe il 60,7% della spesa totale media annua di un malato raro maschio e solo il 30,9% di quella delle femmine), ovvero ad una maggiore difficoltà di diagnosi per alcune patologie nel genere femminile.

Una analisi appena più approfondita mostra come la spesa del File F sia condizionata dalla categoria *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici*, con una spesa pro-capite per i maschi di € 16.715,48 contro quella di € 2.362,84 per il genere femminile.

Tabella 9 - Spesa pro-capite media annua della popolazione lombarda per cronicità e per genere (valori in €)

Spesa pro-capite	1 Cronicità in vita	1 Cronicità morto durante l'anno	Almeno 2 cronicità vivo	Almeno 2 cronicità morto
Femmine	1.347,1	4.820,2	3.626,5	10.257,2
Maschi	1.440,9	7.311,7	4.788,6	12.150,8

Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

**Tabella 10 - spesa pro-capite media annua per genere,
tipo di prestazione e categoria (valori in €)**

Maschi

Alcune condizioni morbose di origine perinatale

Malattie del sangue e degli organi ematopoietici

Malattie del sistema circolatorio

Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso

Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo

Malattie dell'apparato digerente

Malattie dell'apparato genito-urinario

Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo

Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari

Malattie infettive e parassitarie

Malformazioni congenite

Sintomi, segni e stati morbosì mal definiti

Tumori

Media

Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

	Farmaceutica	File F	Diagnostica	Laboratorio	Visite	Ricoveri ordinari	Ricoveri DH	Totale
	1.865,69	0,31	144,23	277,69	3.354,69	725,00	0,00	6.367,62
	1.606,74	16.715,48	127,86	267,73	387,13	878,45	60,96	20.044,35
	921,22	326,12	171,06	267,97	937,85	1.743,12	126,47	4.493,81
	465,64	771,64	76,97	117,43	367,37	1.465,31	83,69	3.348,05
	696,37	744,09	158,37	221,99	470,44	1.433,58	68,07	3.792,91
	655,26	489,88	145,77	167,82	276,51	1.077,84	49,93	2.863,01
	803,80	88,51	411,47	200,10	509,83	1.451,23	126,32	3.591,26
	563,16	86,14	102,45	149,55	355,85	1.000,05	46,94	2.304,13
	941,40	4.933,33	112,47	234,38	457,97	812,57	56,46	7.548,58
	355,63	483,75	131,81	165,33	222,38	954,71	10,04	2.323,65
	503,53	105,24	103,89	129,10	495,15	961,48	62,88	2.361,26
	5.246,00	0,00	679,50	176,25	555,50	1.287,50	0,00	7.944,75
	214,34	119,05	214,48	132,44	307,80	521,60	110,76	1.620,47
	801,86	4.159,50	115,38	186,35	441,48	1.081,40	70,60	6.856,57

Femmine

Alcune condizioni morbose di origine perinatale

Malattie del sangue e degli organi ematopoietici

Malattie del sistema circolatorio

Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso

Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo

Malattie dell'apparato digerente

Malattie dell'apparato genito-urinario

Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo

Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari

Malattie infettive e parassitarie

Malformazioni congenite

Sintomi, segni e stati morbosì mal definiti

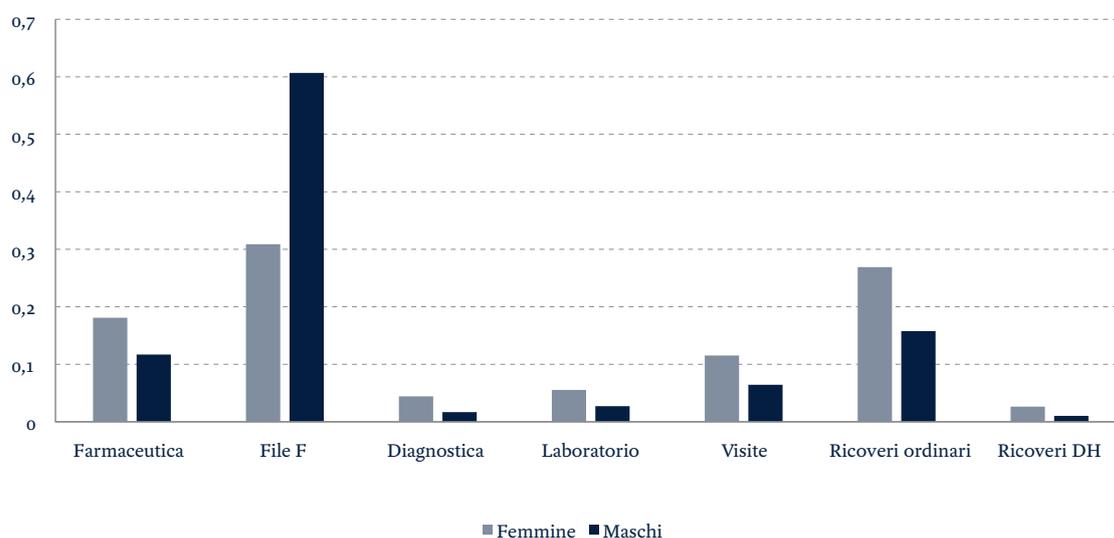
Tumori

Media

Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

	Farmaceutica	File F	Diagnostica	Laboratorio	Visite	Ricoveri ordinari	Ricoveri DH	Totale
	1.578,80	14,00	170,00	390,67	3.642,93	5.690,00	51,00	11.537,40
	634,22	2.362,84	157,29	216,60	398,55	702,91	85,00	4.557,41
	929,23	498,26	218,00	270,73	606,38	1.432,84	76,29	4.031,74
	510,75	847,46	115,80	141,69	371,05	1.500,76	109,85	3.597,34
	494,24	493,12	187,36	218,35	391,47	734,36	84,58	2.603,48
	618,30	729,03	152,44	156,22	254,37	868,75	122,75	2.901,87
	461,51	86,46	180,77	150,35	291,91	774,68	584,27	2.529,96
	510,85	62,28	126,73	178,12	320,32	1.078,26	45,92	2.322,49
	830,26	2.531,73	129,62	211,75	407,40	719,00	64,36	4.894,12
	496,59	1.851,17	142,79	149,69	862,38	482,03	0,00	3.984,66
	804,24	105,43	141,12	171,27	463,65	981,55	66,26	2.733,52
	1.868,25	0,00	0,00	353,50	475,75	1.663,00	0,00	4.360,50
	220,87	181,19	273,46	161,06	288,97	877,80	291,14	2.294,48
	640,39	1.092,83	156,52	196,07	408,12	952,02	93,37	3.539,33

Figura 18 - Composizione della spesa pro-capite media annua per tipo di prestazione e genere (valori %)



Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

Complessivamente, per i maschi si spendono € 134,8 milioni (ovvero il 60,5% del totale delle risorse), mentre per le femmine, pur essendo in numero maggiore, solo € 88,1 milioni (il 39,5% del totale delle risorse assorbite dai malati rari).

ANALISI PER CATEGORIA DIAGNOSTICA

Passando alla spesa per categoria diagnostica, si osserva come si vada da € 1.974,6 (valore medio) per un paziente con tumore raro (categoria alla quale però afferiscono solo 7 condizioni e 1.671 casi) a € 12.146,4 per un paziente medio con malattia del sangue e degli organi ematopoietici (categoria alla quale, invece, afferiscono 10 condizioni e 6.516 casi), con una differenza tra le categorie di circa 6,2 volte.

Una notevole disomogeneità può essere osservata anche nella spesa per tipo di prestazione: la spesa farmaceutica più alta si rileva nella categoria *Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti* (€ 3.577,3), mentre quella inferiore nei *Tumori* (€ 217,8); i farmaci del File F raggiungono € 9.396,0 per le *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici* e sono solo pari a € 7,6 per la categoria *Alcune condizioni morbose di origine perinatale*; la diagnostica, invece, passa da € 94,5 per le *Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso* a € 339,8 per *Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti*; la spesa per gli esami di laboratorio va da un minimo di € 128,35 per le *Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso* ad un massimo di € 338,2 per *Alcune condizioni morbose di origine perinatale*; ancora, la

spesa relativa alle visite raggiunge il valore massimo per *Alcune condizioni morbose di origine perinatale* e quello minimo con riferimento alle *Malattie dell'apparato digerente*. Infine, per quel che concerne i ricoveri ordinari si passa da € 3.384,8 per *Alcune condizioni morbose di origine peri-*

natale a € 708,9 per i *Tumori*; per il DH, invece, la spesa più alta è pari a € 463,3 e si rileva in corrispondenza delle *Malattie dell'apparato genito-urinario*, mentre nessuna spesa riconducibile al DH è osservabile per la categoria diagnostica dei *Sintomi, segni e degli stati morbosi mal definiti*.

**Tabella 11 - Spesa pro-capite media annua
per tipo di prestazione e categoria diagnostica (valori in €)**

Maschi e Femmine

Alcune condizioni morbose di origine perinatale

Malattie del sangue e degli organi ematopoietici

Malattie del sistema circolatorio

Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso

Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo

Malattie dell'apparato digerente

Malattie dell'apparato genito-urinario

Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo

Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari

Malattie infettive e parassitarie

Malformazioni congenite

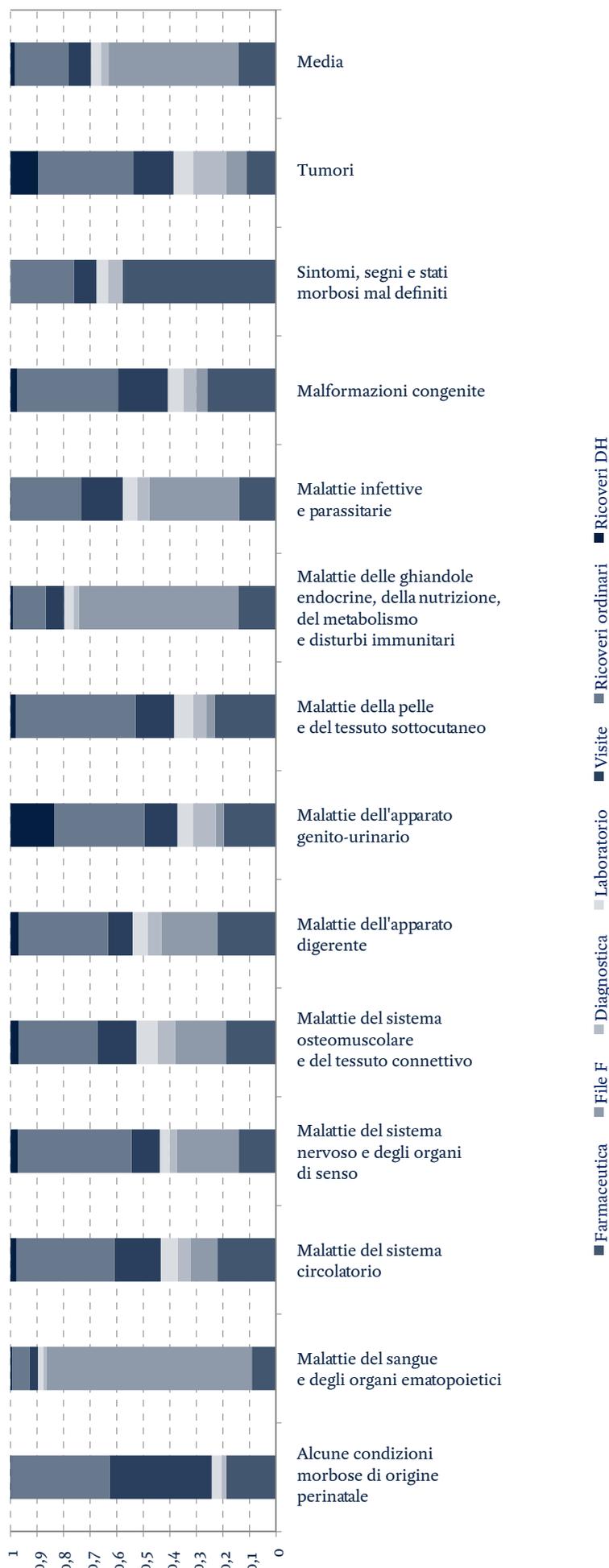
Sintomi, segni e stati morbosì mal definiti

Tumori

Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

	Farmaceutica	File F	Diagnostica	Laboratorio	Visite	Ricoveri ordinari	Ricoveri DH	Totale
	1.712,00	7,64	158,04	338,21	3.509,11	3.384,82	27,32	9.137,14
	1.110,78	9.395,99	142,87	241,65	392,95	788,93	73,22	12.146,39
	926,16	432,18	199,98	269,67	733,61	1.551,94	95,55	4.209,10
	485,94	805,76	94,45	128,35	369,03	1.481,26	95,46	3.460,25
	518,85	523,67	183,83	218,79	401,08	819,49	82,57	2.748,30
	636,81	609,28	149,10	162,03	265,45	973,45	86,29	2.882,41
	551,94,93	87,00	241,71	163,49	349,47	953,40	463,30	2.810,30
	534,25	72,95	115,87	165,34	336,21	1.043,27	46,38	2.314,28
	886,32	3.743,28	120,97	223,17	432,91	766,20	60,38	6.233,23
	408,71	998,75	135,95	159,44	463,42	776,69	6,26	2.949,22
	662,75	105,34	123,60	151,43	478,47	972,11	64,67	2.558,37
	3.557,13	0,00	339,75	264,88	515,63	1.475,25	0,00	6.152,63
	217,77	151,70	245,47	147,47	297,90	708,76	205,54	1.974,62

Figura 19 - Composizione della spesa pro-capite media annua per tipo di prestazione e categoria diagnostica (valori %)



Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

Di seguito, per completezza, si riporta la spesa media per soggetto esente per tipo di prestazione e categoria distinta per genere. In particolare, per il genere femminile la spesa per categoria passa da € 2.294,5 per una donna con tumore raro a € 11.537,4 per una donna con una condizione morbosa di origine perinatale con una differenza di oltre 5 volte.

Per il genere maschile, invece, la spesa media per categoria passa da € 1.620,5 per i *Tumori*, a € 20.044,3 per le *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici*, con una differenza, di oltre 12,4 volte.

Tabella 12 - Spesa pro-capite media annua per soggetto esente per tipo di prestazione e categoria (valori in €) Femmine

Femmine

Alcune condizioni morbose di origine perinatale

Malattie del sangue e degli organi ematopoietici

Malattie del sistema circolatorio

Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso

Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo

Malattie dell'apparato digerente

Malattie dell'apparato genito-urinario

Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo

Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari

Malattie infettive e parassitarie

Malformazioni congenite

Sintomi, segni e stati morbosì mal definiti

Tumori

Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

	Farmaceutica	File F	Diagnostica	Laboratorio	Visite	Ricoveri ordinari	Ricoveri DH	Totale
	1.578,80	14,00	170,00	390,67	3.642,93	5.690,00	51,00	11.537,40
	634,22	2.362,84	157,29	216,60	398,55	702,91	85,00	4.557,41
	929,23	498,26	218,00	270,73	606,38	1.432,84	76,29	4.031,74
	510,75	847,46	115,80	141,69	371,05	1.500,76	109,85	3.597,34
	494,24	493,12	187,36	218,35	391,47	734,36	84,58	2.603,48
	618,30	729,03	152,44	156,22	254,37	868,75	122,75	2.901,87
	461,51	86,46	180,77	150,35	291,91	774,68	584,27	2.529,96
	510,85	62,28	126,73	178,12	320,32	1.078,26	45,92	2.322,49
	830,26	2.531,73	129,62	211,75	407,40	719,00	64,36	4.894,12
	496,59	1.851,17	142,79	149,69	862,38	482,03	0,00	3.984,66
	804,24	105,43	141,12	171,27	463,65	981,55	66,26	2.733,52
	1.868,25	0,00	0,00	353,50	475,75	1.663,00	0,00	4.360,50
	220,87	181,19	273,46	161,06	288,97	877,80	291,14	2.294,48

Tabella 13 - Spesa pro-capite media annua per soggetto esente per tipo di prestazione e categoria (valori in €) Maschi

Maschi

Alcune condizioni morbose di origine perinatale

Malattie del sangue e degli organi ematopoietici

Malattie del sistema circolatorio

Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso

Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo

Malattie dell'apparato digerente

Malattie dell'apparato genito-urinario

Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo

Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari

Malattie infettive e parassitarie

Malformazioni congenite

Sintomi, segni e stati morbosì mal definiti

Tumori

Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

	Farmaceutica	File F	Diagnostica	Laboratorio	Visite	Ricoveri ordinari	Ricoveri DH	Totale
	1.865,69	0,31	144,23	277,69	3.354,69	725,00	0,00	6.367,62
	1.606,74	16.715,48	127,86	267,73	387,13	878,45	60,96	20.044,35
	921,22	326,12	171,06	267,97	937,85	1.743,12	126,47	4.493,81
	465,64	771,64	76,97	117,43	367,37	1.465,31	83,69	3.348,05
	696,37	744,09	158,37	221,99	470,44	1.433,58	68,07	3.792,91
	655,26	489,88	145,77	167,82	276,51	1.077,84	49,93	2.863,01
	803,80	88,51	411,47	200,10	509,83	1.451,23	126,32	3.591,26
	563,16	86,14	102,45	149,55	355,85	1.000,05	46,94	2.304,13
	941,40	4.933,33	112,47	234,38	457,97	812,57	56,46	7.548,58
	355,63	483,75	131,81	165,33	222,38	954,71	10,04	2.323,65
	503,53	105,24	103,89	129,10	495,15	961,48	62,88	2.361,26
	5.246,00	0,00	679,50	176,25	555,50	1.287,50	0,00	7.944,75
	214,34	119,05	214,48	132,44	307,80	521,60	110,76	1.620,47

ANALISI PER CLASSI DI PREVALENZA

La classe di prevalenza incide notevolmente sulla spesa media dei casi: alle condizioni ultra rare (ricordiamo quelle con una prevalenza minore dello 0,002%) è associata la spesa pro-capite più elevata, pari rispettivamente a € 6.953,6.

La spesa in questa classe è per il 60,2% imputabile ai farmaci del File F (€ 4.185,7), per il 15,9% ai ricoveri ordinari (€ 1.108,5), per l'11,1% alla farmaceutica (€ 769,9), per il 7,0% a visite ambulatoriali (€ 483,5), per l'1,9% alla diagnostica (€ 130,3) ed, infine, per l'1,0% ai ricoveri DH (€ 66,2).

Tabella 14 - Spesa pro-capite media annua per fascia di prevalenza (valori in €)

	Farmaceutica	File F	Diagnostica	Laboratorio	Visite	Ricoveri ordinari	Ricoveri DH	Totale
1 - Minore di 0,002%	769,87	4.185,72	130,32	209,39	483,54	1.108,49	66,25	6.953,58
2 - Tra 0,002% e 0,005%	592,79	1.145,38	156,27	188,42	480,06	1.195,57	87,34	3.845,83
3 - Tra 0,005% e 0,01%	1.008,38	1.279,46	120,23	199,88	493,95	1.573,23	104,54	4.779,66
4 - Maggiore di 0,01%	603,38	3.000,77	141,28	182,52	334,13	595,12	77,57	4.934,77

Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

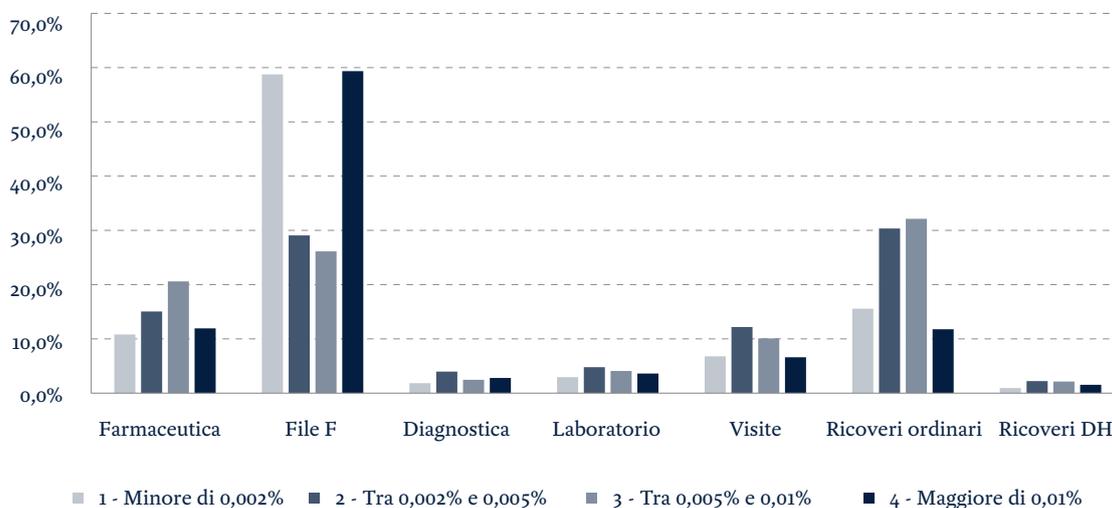
La spesa per pazienti con condizioni rare con prevalenza compresa tra 0,002% e 0,005% è pari a circa la metà di quella dei pazienti ultra rari (€ 3.845,3), di cui il 31,1% per ricoveri ordinari (€ 1.195,6), il 29,8% per il File F (€ 1.145,4), il 15,4% per l'assistenza farmaceutica (€ 592,8), il 12,5% per visite specialistiche (€ 480,1), il 4,9% per le analisi di laboratorio (€ 188,4), il 4,1% per la diagnostica (€ 156,3) ed, in chiusura, il 2,3% per ricoveri DH (€ 87,3). Infine, la spesa media per i pazienti con

condizione rara compresa nelle fasce di prevalenza 0,005%-0,01% e maggiore di 0,01% è piuttosto omogenea e rispettivamente pari a € 4.779,7 e € 4.934,8 (circa 1,4 volte inferiore rispetto a quella dei pazienti con patologia ultra rara). La distribuzione della spesa all'interno delle ultime due fasce di prevalenza è però difforme: nella fascia di prevalenza 0,005%-0,01% registriamo il 32,9% per i ricoveri ordinari, il 26,8% per il File F, il 21,1% per l'altra farmaceutica, il 10,3% per

le visite specialistiche, il 4,2% per le analisi di laboratorio, il 2,5% per la diagnostica, e il 2,2% per i ricoveri diurni, mentre nella fascia di prevalenza >0,01% il 60,8% è per il File F, il 12,2% per l'altra farmaceutica, il 12,1% per ricoveri ordinari, il 6,8% per le visite, il 3,7% per le analisi di laboratorio, il 2,9% per la diagnostica e l'1,6% per ricoveri diurni.

La scelta operata per definire la categoria dei pazienti ultra rari sembra, quindi, avere significato anche dal punto di vista economico, nella misura in cui i casi appartenenti a questa categoria hanno una spesa media significativamente superiore a quella attribuibile all'universo dei malati rari.

Figura 20 - Distribuzione della spesa media annua per soggetto esente per fascia di prevalenza (valori %)



Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

La variabilità della spesa media per soggetto esente per condizione ultra rara è notevole anche a livello territoriale, ovvero di singola ASL; passa da un minimo di € 3.044,8 ad un massimo di € 13.310,1, con una differenza tra le ASL di 4,4 volte (€ 10.265,3). Ricordando che tale differenza era in media di 2,2 volte per i pazienti affetti da MR nella loro totalità, si conferma l'importanza in termini gestionali dell'impatto connesso ai pazienti con le patologie più rare.

Anche all'interno delle fasce di prevalenza, si osservano differenze rilevanti in termini di genere; in particolare, per

le condizioni ultra rare la spesa per i pazienti maschi è mediamente superiore di € 3.162,9 rispetto a quella media per le femmine; nella fascia di prevalenza, invece, "0,005%-0,01%" la spesa per i maschi è maggiore di € 1.219,0 rispetto a quella media per le femmine; nella classe ">0,01%" la differenza arriva a € 6.165,7, mentre nella classe "0,002%-0,005%" la spesa è pressoché omogenea (si realizza addirittura un'inversione, sebbene non significativa, e la spesa media per le femmine risulta maggiore di € 22,9 rispetto a quella sostenuta per i maschi).

Tabella 15 - Spesa media annua per fascia di prevalenza e genere (valori in €)

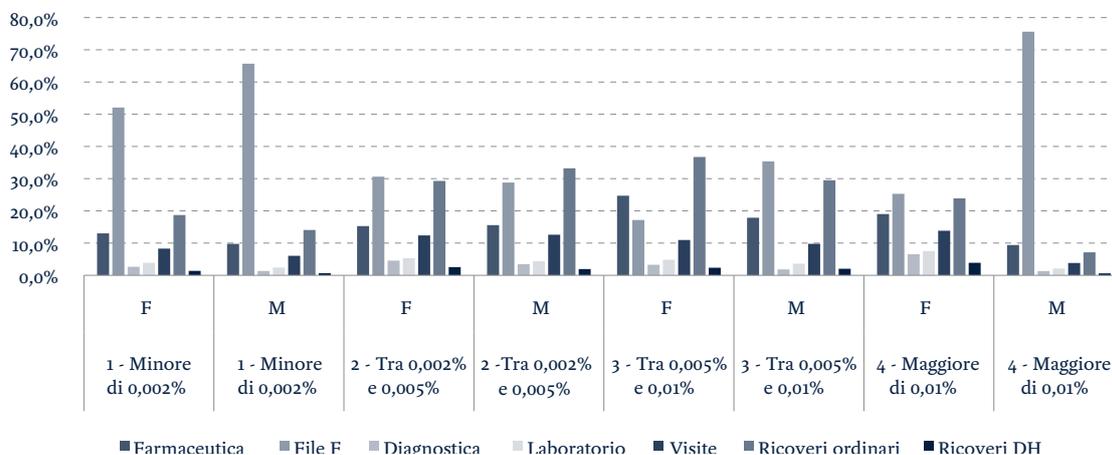
Fascia prevalente	Genere	Farmaceutica	File F	Diagnostica	Laboratorio	Visite	Ricoveri ordinari	Ricoveri DH	Totale
1 - Minore di 0,002%	F	706,53	2.826,22	143,48	210,67	449,64	1.015,23	74,93	5.426,70
1 - Minore di 0,002%	M	837,74	5.642,44	116,22	208,01	519,88	1.208,42	56,94	8.589,65
2 - Tra 0,002% e 0,005%	F	589,24	1.180,66	176,03	204,76	477,50	1.129,79	98,32	3.856,30
2 - Tra 0,002% e 0,005%	M	596,99	1.103,62	132,87	169,07	483,09	1.273,45	74,34	3.833,42
3 - Tra 0,005% e 0,01%	F	1.040,88	723,14	137,94	203,12	461,79	1.547,43	99,14	4.213,45
3 - Tra 0,005% e 0,01%	M	970,91	1.920,89	99,81	196,13	531,03	1.602,98	110,76	5.432,50
4 - Maggiore di 0,01%	F	463,80	616,96	160,11	183,81	337,38	582,42	94,85	2.439,33
4 - Maggiore di 0,01%	M	808,66	6.506,80	113,60	180,63	329,35	613,81	52,15	8.604,99

Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

In termini di distribuzione della spesa per fascia di prevalenza e per genere, le maggiori differenze si osservano nella fascia di prevalenza “>0,01%”; in effetti, in tale fascia, per i maschi viene sostenuta una spesa relativa al File F che eccede di oltre 10 volte quella sostenuta per le femmine. In valore assoluto i pazienti con condizioni ultra rare hanno un impatto sul SSR di € 51,2 milioni (ovvero lo 0,28% della

spesa sanitaria regionale), i pazienti inclusi nella fascia di prevalenza compresa tra 0,002% e 0,005% di € 36,7 milioni (lo 0,20% della spesa sanitaria regionale), quelli nella fascia di prevalenza compresa tra 0,005% e 0,01% di € 43,7 milioni (lo 0,24% della spesa sanitaria regionale) e i pazienti nella fascia di prevalenza maggiore di 0,01% di € 91,3 milioni (lo 0,50% della spesa sanitaria regionale).

Figura 21 - Composizione della spesa media annua per fascia di prevalenza e genere (valori %)



Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

Tabella 16 - Spesa totale annua per fascia di prevalenza (valori in migliaia di €)

	Farmaceutica	File F	Diagnostica	Laboratorio	Visite	Ricoveri ordinari	Ricoveri DH	Totale
1 - Minore di 0,002%	5.664,72	30.798,56	958,88	1.540,66	3.557,91	8.156,28	487,44	51.164,46
2 - Tra 0,002% e 0,005%	5.658,79	10.933,82	1.491,74	1.798,64	4.582,65	11.412,89	833,73	36.712,26
3 - Tra 0,005% e 0,01%	9.209,56	11.685,30	1.098,03	1.825,47	4.511,23	14.368,31	954,76	43.652,66
4 - Maggiore di 0,01%	11.169,08	55.547,18	2.615,30	3.378,71	6.185,03	11.016,32	1.435,93	91.347,55

Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

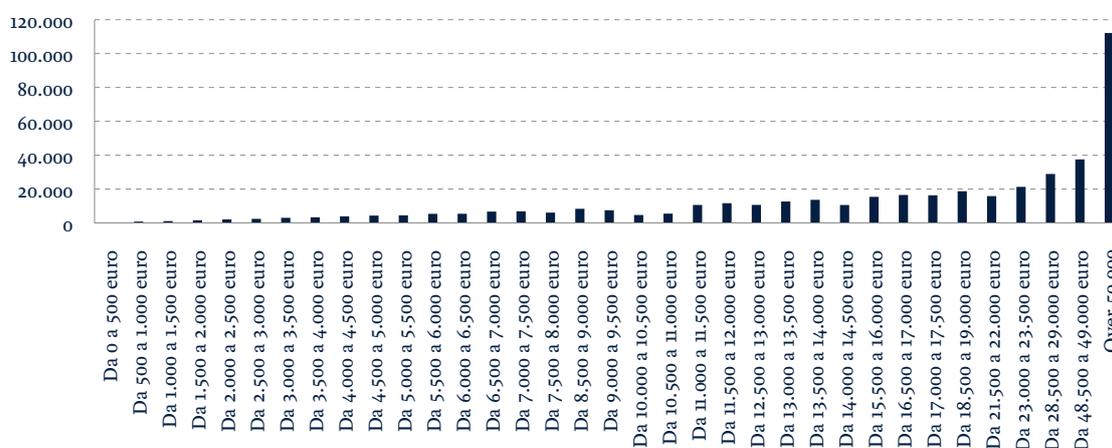
ANALISI PER FASCE DI SPESA

Ai fini della gestione del rischio finanziario, ovvero del potenziale impatto sull'equilibrio finanziario delle ASL, è utile concentrare l'attenzione sui pazienti con MR ad "alto costo", che convenzionalmente definiamo come coloro che registrano una spesa media annua pro-capite maggiore di € 50.000: essi sono solo 215, un numero relativamente limitato, pari allo 0,5% dei casi con MR della Regione,

e allo 0,002% della popolazione regionale, ma consumano l'11,1% del totale delle risorse consumate per le MR.

Per tale tipologia di pazienti sarebbe, quindi, auspicabile una gestione finanziaria che non incida esclusivamente sul bilancio della singola ASL di residenza, ma che distribuisca il rischio finanziario su ambiti più larghi, quale quello regionale o nazionale.

Figura 22 - Spesa media annua pro-capite per fasce di spesa (valori in €)



Fonte: Elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia

RIFLESSIONI FINALI

La spesa media annua (comprendente farmaceutica convenzionata e in File F, diagnostica, laboratorio, visite, ricoveri ordinari e DH) per malato raro ammonta a € 5.003,1; ne deriva che l'impatto per il SSR, implicito nell'erogazione dell'assistenza a coloro che sono in possesso di esenzione per MR arriva a €222,9 milioni, pari all'1,2% della spesa regionale.

Assumendo per la popolazione italiana la stessa spesa media pro-capite per fasce di età della popolazione di pazienti con esenzione per MR lombarda, la spesa in Italia ammonterebbe a € 1.366,2 milioni, pari all'1,2% della spesa pubblica totale.

La spesa di un paziente con MR è paragonabile a quella mediamente sostenuta per un soggetto con almeno due patologie croniche (€ 4.500,2).

La popolazione di pazienti cronici e quella dei malati rari è simile anche rispetto

alla distribuzione dei consumi per età: la spesa media annua pro-capite è più alta inizialmente, per le MR al momento della certificazione dell'esenzione, si riduce in età adulta per poi incrementarsi nuovamente in età anziana, quando alla patologia cronica o rara si affiancano altre problematiche di salute. La differenza tra l'andamento della spesa per i cronici e quello dei malati rari per età sta nella maggiore variabilità della seconda.

Guardando, poi, alle differenze di genere è emerso come le risorse assorbite dal genere maschile malgrado una minore prevalenza siano decisamente maggiori rispetto a quelle assorbite da quello femminile (€ 88,1 milioni per le donne vs. € 134,8 milioni per gli uomini), sebbene vada aggiunto che tale condizione si rileva anche nella popolazione generale.

La variabilità della spesa media per soggetto esente per malattia rara è notevole

anche a livello di singole ASL, passando da un minimo di € 3.345,2 ad un massimo di € 7.457,8, con una differenza tra le ASL di € 4.112,6, ossia di 2,2 volte.

La variabilità viene riscontrata anche analizzando la spesa per categoria che passa da € 1.974,6 per un paziente medio con tumore raro a € 12.146,4 per un paziente medio con malattia del sangue e degli organi ematopoietici con una differenza di circa 6,2 volte.

La categoria dei pazienti con condizioni ultra rare, oltre a distinguersi da un punto di vista epidemiologico, sembra farlo anche dal punto di vista economico, essendo caratterizzata da una spesa media significativamente superiore: € 6.953,6 pro-capite per le condizioni ultra rare con prevalenza minore dello 0,002%. Tale dato è inoltre verosimilmente sotto-stimato. Bisogna infatti considerare come alcune malattie ultra rare siano codificate all'interno di gruppi e non sia possibile una analisi puntuale disponendo dei soli dati amministrativi.

La variabilità della spesa media per soggetto esente per malattia ultra rara è notevole anche a livello di singole ASL, con una differenza fra il valore massimo e quello minimo di 4,4 volte (€ 10.265,3).

Definendo arbitrariamente pazienti ad "alto costo" quelli con una spesa media annua pro-capite maggiore di € 50.000, essi risultano pari allo 0,5% dei malati rari della Regione, e si osserva come assorbano l'11,1% del totale delle risorse. Per tale tipologia di pazienti, sarebbe, dunque, auspicabile una gestione finanziaria (ovvero un finanziamento alle ASL) che faccia, almeno in parte, riferimento oltre alle risorse ordinarie delle ASL di residenza, anche a ulteriori risorse, regionali o nazionali, tese a fronteggiare il rischio di concentrazioni "anomale" di casi di pazienti ad alto costo.

7. IL RITARDO DIAGNOSTICO

La problematica connessa al ritardo diagnostico è stata oggetto di una specifica ricerca condotta nel 2006 da Eurordis, Federazione non governativa di Associazioni di malati e di individui, guidata dai pazienti e attiva nel promuovere iniziative atte a migliorare le possibilità di diagnosticare e curare le MR in Europa. Il progetto ha preso in rassegna otto MR, analizzando i dati raccolti mediante questionari distribuiti da 70 Associazioni di pazienti (EurordisCare2). Il quadro emerso dai 6.000 questionari raccolti in 17 Paesi europei, riferiti a pazienti e loro familiari, è molto indicativo: nel 25% dei casi sono trascorsi dai 5 ai 30 anni tra la comparsa dei primi sintomi e la formulazione della diagnosi definitiva. In questo intervallo di tempo i pazienti possono ricevere una o più diagnosi errate, con conseguenti trattamenti impropri, oltre a non avere equo accesso ai trattamenti di dimostrata efficacia che potrebbero almeno in parte ridurre le conseguenze della malattia.

Secondo il Rapporto 2011 dell'ISS "Il Registro Nazionale e i Registri Regionali/interregionali delle malattie rare" il ritardo diagnostico medio in Italia sarebbe intorno ai 5 anni dall'esordio dei primi sintomi potenzialmente riconoscibili. Lo stesso afferma che «Ridurre tale ritardo significa migliorare sensibilmente la qualità della vita del paziente e stabilire percorsi terapeutici e di cura più affidabili ed efficaci». Anche dallo studio "Costo sociale e socio-sanitario e bisogno assistenziale nelle malattie rare" promosso dall'Istituto degli affari sociali del quale peraltro abbiamo fornito una sintetica descrizione nella sezione relativa ai costi emerge che, nonostante nel corso degli anni i tempi necessari per ricevere una diagnosi si siano generalmente ridotti, il ritardo diagnostico è comunque un problema molto

diffuso nell'ambito delle MR: al 34% dei rispondenti, prima della diagnosi esatta, sono state fatte altre diagnosi e valutazioni dimostratesi errate.

Anche il "Dossier in tema di malattie rare", a cura di Cittadinanzattiva tribunale dei diritti del malato e Coordinamento nazionale associazioni malati cronici (2007), rimarca come le maggiori problematiche per i pazienti siano collegate alla difficoltà di ricevere una diagnosi certa (29,5%). In effetti, il Dossier testimonia come dal momento della comparsa dei primi sintomi alla diagnosi passano, alle volte, anni in cui i malati si sottopongono invano a molteplici visite.

La situazione in Italia non appare, in ogni caso, dissimile da quella riscontrabile in altri Paesi: lo studio ISEBOX Ltd./Share (2013), ad esempio, ha recentemente dimostrato come nel Regno Unito siano necessari in media 5,6 anni per avere una diagnosi corretta di malattia rara, mentre negli USA si sale addirittura a 7,5 anni.

Lo studio *Lysosomal storage disorders* (2013), ha mostrato come in Europa, prendendo in considerazione 8 MR, circa il 40% dei pazienti intervistati ricevevano in un primo momento una diagnosi sbagliata, ed alcuni perfino cure mediche inappropriate (medicazioni, interventi chirurgici, etc...).

Dal database della Regione Lombardia non è possibile desumere informazioni attendibili relativamente al ritardo diagnostico: si è, quindi, deciso di ricorrere alle evidenze ricavabili dal Registro Lombardo Malattie Rare.

La Regione Lombardia, infatti, ha attivato un proprio registro (il Registro Lombardo Malattie Rare - ReLMaR) che, da Dicembre 2006, è compilato via *web* per mezzo di un applicativo informatico dedicato (Sistema Malattie Rare) che opera nell'ambito del sistema Carta Regionale

dei Servizi - Sistema Informativo Socio Sanitario (CRS-SISS). Il censimento delle MR viene svolto dai medici specialisti dei Presidi della Rete Regionale, previa autenticazione nel sistema CRS-SISS. I dati raccolti comprendono informazioni anagrafiche, assistenziali, demografiche e cliniche (diagnosi, modalità di diagnosi e informazioni relative all'eventuale terapia farmacologica) raccolte in appositi moduli elettronici (la scheda di diagnosi e la versione informatica del piano terapeutico). Agli specialisti che inseriscono i casi nel Registro è richiesto di risalire alla data stimata di esordio della patologia, definita come la comparsa dei primi sintomi e segni sicuramente riconducibili alla malattia, e alla data di prima diagnosi. Tale procedura ha permesso, dunque, di avere disponibili i dati relativi all'intervallo diagnostico per oltre 22.000 pazienti e la casistica è in continuo aggiornamento. I pazienti che nel 2012 sono stati registrati nel ReLMaR hanno raggiunto quota 22.110 di cui il 47,8% appartenente al genere maschile ed il restante 52,2% a quello femminile; il ritardo diagnostico inteso come differenza tra l'età all'esordio clinico e l'età al momento della diagnosi è pari in media a 6,5 anni (stima effettuata considerando l'intervallo di tempo

trascorso tra evidenza di sintomi e segni sicuramente riconducibili alla malattia e data della diagnosi).

Accorpendo le patologie per categoria, emerge come il massimo ritardo diagnostico medio si osserva per le *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici* (12,5 anni), mentre la diagnosi viene fatta in meno di un anno dai primi sintomi per le *Malattie della pelle e del tessuto connettivo* (0,8 anni). Il dato, in ogni caso, non appare correlato con il numero dei casi per singola patologia (coefficiente di correlazione di Pearson-Bravais 0,05).

Ancora, il ritardo diagnostico appare considerevole anche per le *Malattie del sistema circolatorio* (9,9 anni), per i *Tumori* (9,0 anni), per le *Malformazioni congenite* (6,5 anni) e per le *Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso* (4,6 anni).

Un ritardo medio diagnostico tra i 3 e i 4 anni si osserva nelle categorie *Malattie dell'apparato digerente*, *Alcune condizioni morbose di origine perinatale*, *Malattie dell'apparato genito-urinario*, *Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo* e *Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione del metabolismo e dei disturbi immunitari*. Infine, le *Malattie infettive e parassitarie* hanno un ritardo diagnostico medio di 2 anni.

Si consideri, infine, che alcuni studi hanno consentito di correlare i tempi della diagnosi con la prognosi di malattia rara. L'importanza del riconoscimento precoce e del trattamento tempestivo è ampiamente documentata in patologie quali le vasculiti sistemiche. L'Arterite gigantocellulare di Horton vasculite cronica idiopatica interessa più frequentemente i grossi vasi ad origine dall'arco aortico e le loro diramazioni, in particolare l'arteria temporale, e si manifesta con una varietà di sintomi generali, neurologici ed oculari. In una casistica relativa a 146 pazienti pubblicata nel 1997, veniva per la prima volta documentata una correlazione tra deficit visivo permanente e trattamento tardivo (Font C et al., 1997). Nella granulomatosi di Wegener altra vasculite sistemica l'entità del danno d'organo documentata all'osservazione basale è direttamente proporzionale al tempo trascorso dall'esordio del processo infiammatorio (Koldingsnes W et al., 2002) e condiziona in modo rilevante la prognosi a lungo termine. Vi sono, infine, patologie infiammatorie dei vasi con un decorso tanto acuto da rendere cruciale il riconoscimento e l'inizio della terapia mirata nell'arco di pochi giorni. Nella malattia di Kawasaki, ad esempio, rara vasculite che si manifesta tipicamente nell'infanzia, la terapia abitualmente utilizzata consiste nella somministrazione di immunoglobuline ad alte dosi per via endovenosa. Se iniziata precocemente, tale terapia risulta efficace nel ridurre l'insorgenza delle complicanze vascolari, in particolare delle alterazioni delle arterie coronarie. In uno studio del 2004 si documenta come, trascorsi 8 giorni dall'esordio, le possibilità che il trattamento limiti le conseguenze a lungo termine dell'infiammazione vascolare si riducono sensibilmente (Wilson N. et al., 2004).

L'importanza del trattamento precoce è intuitiva se si considerano MR causate da difetti enzimatici che comportano l'accumulo di sostanze a livello di organi e tessuti. Nella malattia di Fabry, ad esempio, il deposito progressivo di una particolare sostanza (glicosfingolipide) determina alterazioni cliniche variamente combinate a livello di cute, occhio, rene, cuore, cervello e sistema nervoso periferico. Dal 2002 la malattia può essere trattata con terapia enzimatica sostitutiva, dimostratasi in grado di ridurre le conseguenze legate al difetto tanto più efficacemente quanto più precocemente iniziata. Il danno renale, in particolare, può essere prevenuto evitando lo sviluppo di insufficienza renale terminale con necessità di dialisi solo se si interviene prima che il filtrato glomerulare sia eccessivamente ridotto (Banikazemi M. et al., 2007).

Quelli proposti sono solo alcuni degli esempi, ma si può continuare citando rare condizioni come le immunodeficienze primarie e le diverse forme di amiloidosi, patologie per le quali oggi esistono trattamenti mirati in grado di modificare sensibilmente il decorso e la prognosi, ma spesso di difficile diagnosi soprattutto nelle fasi iniziali.

Una diagnosi corretta è peraltro importante anche laddove non vi siano a disposizione terapie specifiche: consente, tra l'altro, di impostare un adeguato *follow-up*, di prevenire alcune delle complicanze, di pianificare una adeguata consulenza genetica quando indicato.

Da quanto riscontrato in letteratura, quindi, il riconoscimento precoce ed il trattamento tempestivo sono particolarmente importanti per la gestione efficace di alcune patologie.

In molti casi sembra che l'attenzione sia alta e i ritardi contenuti. Per l'Arterite gigantocellulare di Horton (o arterite a

Tabella 17 - Ritardo diagnostico per categoria diagnostica

Categoria diagnostica
Malattie infettive e parassitarie
Tumori
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e dei disturbi immunitari
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso
Malattie del sistema circolatorio
Malattie dell'apparato digerente
Malattie dell'apparato genito-urinario
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo
Malformazioni congenite
Alcune condizioni morbose di origine perinatale

Fonte: Elaborazione su dati del Registro Lombardo Malattie Rare

Ritardo di diagnosi medio (in anni)	Numero casi	% Maschi	% Femmine	Età media all'esordio	Età media alla diagnosi	Età media al censimento
1,95	43,00	65,12%	34,88%	32,58	34,53	36,51
9,00	744,00	44,35%	55,65%	7,13	16,13	22,03
3,25	4.465,00	48,78%	51,22%	22,28	25,53	31,24
12,49	4.035,00	56,01%	43,99%	11,40	23,89	36,40
4,64	4.491,00	53,55%	46,45%	36,43	41,07	45,59
9,88	1.909,00	45,63%	54,37%	33,32	43,21	47,29
3,99	223,00	53,36%	46,64%	36,76	40,75	46,86
3,53	245,00	19,18%	80,82%	43,87	47,40	51,48
0,83	779,00	46,21%	53,79%	62,24	63,08	65,84
3,49	1.495,00	12,84%	87,16%	42,61	46,10	47,87
6,51	3.663,00	48,48%	51,52%	9,89	16,39	20,79
3,56	18,00	44,44%	55,56%	9,33	12,89	19,17

cellule giganti), nei 276 soggetti inseriti nel ReLMaR (di cui il 24,6% maschi ed il 75,4% femmine), il ritardo diagnostico medio è pari a 3,4 mesi, rassicurando in quanto esiste evidenza che il trattamento tardivo è correlato con il deficit visivo permanente.

Nella granulomatosi di Wegener dove, come precedentemente descritto, l'entità del danno d'organo al basale è direttamente proporzionale al tempo trascorso tra l'esordio del processo infiammatorio ed il suo riconoscimento, il ritardo diagnostico medio è pari ad 13,2 mesi: i 136 pazienti presenti nel Registro, di cui il 47,8% maschi ed il restante 52,2% femmine, hanno una età media all'esordio della malattia di 51 anni e una età media alla diagnosi di 52 anni.

Per la malattia di Kawasaki, come documentato, la terapia iniziata precocemente è efficace nel ridurre l'insorgenza delle complicanze vascolari. Per i 264 censiti nel ReLMaR (il 63,6% maschi ed il 36,4% femmine) il ritardo diagnostico medio è pari a 7 giorni (età media all'esordio e alla diagnosi 2 anni).

Di contro, per i 64 casi con malattia di Fabry (43,8% maschi e 56,2% femmine), dove il deposito progressivo di glicosfingolipide determina alterazioni cliniche a livello di cute, occhio, rene, cuore, cervello e sistema nervoso periferico, il ritardo diagnostico appare considerevole e pari a 6,2 anni (età media all'esordio 24 anni e età media alla diagnosi 30 anni). Una diagnosi ed un trattamento tempestivi potrebbero evitare lo sviluppo di insufficienza renale terminale con necessità di dialisi e, quindi, costi aggiuntivi per il SSR.

Tabella 18 - Malattie rare: ritardo diagnostico per alcune patologie

Patologia	Ritardo di diagnosi medio (in anni)	Numero casi	% Maschi	% Femmine	Età media all'esordio	Età media alla diagnosi	Età media al censimento
Arterite a cellule giganti	3,57 mesi	276	24,64	75,36	71	72	73
Granulomatosi di Wegener	13,20 mesi	136	47,79	52,21	51	52	58
Malattia di Fabry	6,20 anni	64	43,75	56,25	24	30	35
Sindrome di Kawasaki	7,00 giorni	264	63,64	36,36	2	2	6

Fonte: Registro Lombardo Malattie Rare

Negli ultimi anni ci sono state una serie di iniziative volte a tentar di ridurre il ritardo diagnostico. Ricordiamo al proposito, il *Global Genes Project* (2013), con cui una delle principali organizzazioni di *advocacy* dei pazienti affetti da malattie genetiche e rare, ha tentato di aumentare a livello internazionale la consapevolezza in questo senso. Ancora, il “*Rare Disease Day*”, giunto nel 2015 alla ottava edizione, è un’iniziativa globale volta ad accrescere la consapevolezza sulle MR sia per gli operatori sanitari che per la popolazione in generale.

RIFLESSIONI FINALI

Allo stato attuale ci troviamo in una fase di interesse senza precedenti nei confronti della MR, della loro diagnosi e la loro gestione.

A parte l’aspetto clinico e quello di umanizzazione dell’assistenza, in futuro sarebbe auspicabile indagare, almeno in un

sottogruppo di MR sorvegliate, anche l’eventuale relazione tra ritardo diagnostico e costi sanitari *lifetime* del paziente.

Da quanto sopra, emerge come la questione del ritardo diagnostico sia tutt’altro che semplice e di immediata soluzione; le evidenze in letteratura si riferiscono solamente ad alcune patologie.

Una politica efficace potrebbe essere quella di individuare le patologie con maggiore ritardo diagnostico, analizzandone le conseguenze non solamente in termini di salute dei pazienti, ma anche di costi per il servizio sanitario. Solo così si potrebbero pianificare azioni mirate alla riduzione del ritardo stesso e quindi alla salvaguardia della salute del paziente: si possono ipotizzare campagne di sensibilizzazione, offerta di screening neonatale allargato oppure applicazione di algoritmi diagnostici in popolazioni ad alto rischio di ricevere diagnosi errate.

8.

APPENDICE 1:

IL QUADRO POLITICO ORGANIZZATIVO DELLE MIR A LIVELLO EUROPEO

Sin dal 1999 (con la Decisione N. 1295/99/CE del parlamento europeo e del Consiglio del 29 Aprile 1999), la Comunità Europea ha identificato le malattie rare come settore prioritario per un'azione congiunta nel campo della Sanità pubblica. In tale documento dopo aver definito come rara una malattia caratterizzata da una prevalenza di non più di 5 casi per 10.000 abitanti furono esplicitati gli obiettivi fondamentali che dovevano essere perseguiti nel campo delle malattie rare; essi sono così riassumibili:

- costituzione di una rete europea di informazione sulle malattie rare; nello specifico, doveva essere data la precedenza a progetti fondati su banche dati esistenti e che impiegassero tecnologie Internet; inoltre, le informazioni contenute nei *datatabase* dovevano essere convalidate ed aggiornate sistematicamente; infine erano previsti collegamenti tra la *home page* della rete europea di informazione sulle malattie rare e le banche dati esterne costituenti la rete;
- promozione della formazione in materia di malattie rare; in particolare, erano previsti corsi di formazione e di aggiornamento per operatori professionali volti a migliorare la diagnosi precoce, il riconoscimento, l'intervento e la prevenzione nel campo delle malattie rare;
- collaborazione transnazionale in materia di malattie rare;
- monitoraggio, sorveglianza e allarme tempestivo per *cluster* di malattie rare; in particolare, doveva essere garantito il monitoraggio e la sorveglianza delle malattie rare per migliorare la raccolta sistematica, l'analisi, l'interpretazione e la diffusione di dati epidemiologici.

In buona sostanza, il documento citato fu finalizzato a garantire un livello ele-

vato di protezione sanitaria verso le malattie rare, migliorando le conoscenze in materia, e, soprattutto, incentivando la creazione di una rete europea, coerente e complementare, a sua volta deputata a facilitare l'accesso alle informazioni su tali malattie, specialmente da parte dei professionisti della Sanità, dei ricercatori e delle persone direttamente o indirettamente colpite.

L'azione europea nei confronti delle malattie rare trova un ulteriore caposaldo nel regolamento sui farmaci orfani¹ (CE n. 141/2000) del Parlamento europeo "*Orphan Medicinal Product Regulation*".

Con tali interventi, l'Unione Europea, prendendo spunto da quanto già avvenuto negli Stati Uniti, ha istituito una politica per i farmaci orfani unica per i suoi Stati membri. È stato intrapreso un importante sforzo, sia a livello europeo che nazionale, che coinvolge sia le industrie

¹ La definizione classica di farmaco orfano fa riferimento a quei prodotti che sono potenzialmente utili nel trattamento di una malattia rara, ma non hanno mercato sufficiente per ripagare le spese del proprio sviluppo. Rimangono pertanto senza sponsor e quindi "orfani" (www.iss.it). I farmaci orfani possono quindi essere definiti come farmaci non distribuiti dall'industria farmaceutica ma che rispondono ad un bisogno di salute pubblica (www.orphanet). A tutela di questo bisogno, nell'intento di promuovere lo sviluppo di tali farmaci a garanzia dell'equità nell'accesso ai trattamenti, i paesi industrializzati hanno introdotto specifiche misure di supporto, per le quali sono stati definiti i criteri economici e/o epidemiologici per la designazione dello stato di "orfano" ed una conseguente serie di incentivi per promuovere la ricerca su questo tipo di farmaci a livello industriale. Dopo l'entrata in vigore dell'*Orphan Drug Act* negli USA (1983), in Giappone (1993), Australia (1997) e successivamente nell'Unione Europea (2000) sono state approvate leggi per incentivare le compagnie farmaceutiche e biotecnologiche ad investire nella ricerca sui farmaci orfani attraverso agevolazioni fiscali ed esclusività di mercato.

che le autorità deputate alla tutela della salute (quali l'European Medicines Agency, EMA), al fine di generare gli incentivi necessari per stimolare lo sviluppo dei farmaci orfani.

In particolare è stata prevista l'Autorizzazione alla Commercializzazione (AIC) attraverso una procedura centralizzata, con l'obiettivo di disporre, anche per le patologie rare, di farmaci con un livello di qualità equivalente a quello richiesto per qualsiasi altro farmaco.

Il Regolamento adottato dal Parlamento Europeo e dal Consiglio ha vari obiettivi, fra cui in particolare ricordiamo:

- istituire una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano;
- offrire incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani, in modo da incentivare le industrie farmaceutiche e biotecnologiche a sviluppare e a commercializzare tali farmaci, e gli Stati membri a prendere provvedimenti analoghi e/o complementari a livello nazionale;
- creare un comitato dei farmaci orfani (*Committee for Orphan Medical Products*, COMP) istituito presso l'EMA, incaricato di esaminare le richieste di designazione e di consigliare e assistere la Commissione nelle discussioni relative ai farmaci orfani.

Tale Regolamento definisce, dunque, anzitutto i criteri per l'assegnazione della qualifica di "orfano" ad un medicinale e stabilisce che (art. 3) «un medicinale è qualificato come medicinale orfano qualora il suo sponsor sia in grado di dimostrare che esso è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di un'affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità, oppure che esso è de-

stinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia nella Comunità di un'affezione che comporta una minaccia per la vita, di un'affezione seriamente debilitante, o di un'affezione grave e cronica, e che è poco probabile che, in mancanza di incentivi, la commercializzazione di tale medicinale all'interno della Comunità sia tanto redditizia da giustificare l'investimento necessario; che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale affezione autorizzati nella Comunità oppure che, se tali metodi esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione».

In pratica, la Commissione ha previsto incentivi quali l'esclusività di mercato per 10 anni, l'assistenza nell'elaborazione di protocolli, l'accesso alla procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio, al fine di stimolare la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione di farmaci che si dimostrino efficaci nella cura delle patologie rare.

Successivamente, riprendendo l'art. 3 del Regolamento 141/2000, la Commissione ha adottato il Regolamento (CE n. 847/2000) del 27 Aprile 2000, stabilendo le disposizioni di applicazione dei criteri previsti per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano, nonché introducendo la definizione dei concetti di medicinale "simile" e "cl clinicamente superiore". In buona sostanza, la Commissione ha inteso definire la propria posizione in merito ad alcuni punti relativi all'attuazione delle disposizioni in materia di assegnazione della qualifica di orfano e dell'esclusiva di mercato.

Il Regolamento 847/2000 ha ampliato i criteri di assegnazione della qualifica già presenti nell'art. 3 del Regolamento 141/2000; per quanto riguarda i prodotti destinati alla diagnosi o alla profilassi di

un'affezione viene specificato che «...la documentazione deve comprendere riferimenti autorevoli allegati, se disponibili, comprovanti che la malattia o affezione per la quale è prevista la somministrazione del medicinale colpisce non più di 5 individui su 10.000 nella Comunità all'epoca in cui è presentata la domanda di qualifica...» e che «i dati devono comprendere una descrizione dettagliata dell'affezione da curare, supportata dalla letteratura scientifica o medica comprovante che essa comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica...».

Tra le diverse iniziative intraprese a livello europeo, particolarmente importante è anche la Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato Economico e Sociale Europeo e al Comitato delle Regioni "Le malattie rare: una sfida per l'Europa" del 2008 (COM 2008 679).

Tale comunicazione, di base, consiste nella adozione di una strategia comunitaria per supportare gli Stati membri nella diagnosi, trattamento e cura dei cittadini europei affetti da malattia rara, soprattutto con riferimento a tre obiettivi principali:

- migliorare la visibilità ed il riconoscimento delle malattie rare; per migliorare la diagnosi e le cure delle malattie rare, è necessario che la loro corretta individuazione sia accompagnata dalla diffusione di informazioni precise, mediante inventari e repertori che rispondano alle esigenze degli operatori sanitari e delle persone affette da queste malattie; la Commissione si è pertanto proposta di istituire a livello europeo un sistema di codifica e di classificazione da porre alla base di una migliore condivisione delle conoscenze e una migliore comprensione degli aspetti scientifici e sanitari relativi alle malattie rare;

- supportare i piani o le strategie nazionali nei Paesi membri; la Commissione propone che gli Stati membri adottino un approccio comune nell'azione contro le malattie rare, basato sulle migliori pratiche esistenti; in particolare, tale approccio deve costituire la base della collaborazione e deve contribuire a migliorare l'accesso dei pazienti alle cure e all'informazione;
- rafforzare la cooperazione ed il coordinamento a livello europeo; l'azione comunitaria deve permettere agli Stati membri di organizzare al meglio le limitate risorse dedicate alle malattie rare, ai pazienti e agli operatori sanitari dei vari Stati membri di collaborare per condividere le conoscenze e le informazioni.

L'anno successivo (2009), è stata emanata una "Raccomandazione del Consiglio su un'azione nel settore delle malattie rare" (2009/C 151/02). In particolare, tale Raccomandazione invita gli Stati membri a:

- elaborare piani e strategie nel campo delle malattie rare; lo scopo è quello di assicurare ai pazienti che sono affetti da una malattia rara l'accesso ad un'assistenza qualitativamente elevata e per raggiungere tale obiettivo viene richiesto agli Stati membri di adottare, entro la fine del 2013, un piano per le malattie rare che si inserisca nel quadro dei loro sistemi sanitari e sociali; in ogni caso, gli Stati membri devono prendere atto delle raccomandazioni elaborate dal progetto EUROPLAN (vd. oltre);
- definire, codificare ed inventariare adeguatamente le malattie rare; è necessario, infatti, che le malattie rare vengano codificate, ma è anche necessario che tali malattie siano facilmente rintracciabili in tutti i sistemi di informazione sanitaria; infine, viene sottolineata la necessità di procedere all'elaborazione

- di un inventario facilmente accessibile e dinamico delle malattie rare dell'Unione Europea basato sulla rete *Orphanet*² e su altre reti esistenti;
- effettuare ricerca nel campo delle malattie rare; è ritenuto fondamentale poter stabilire lo stato attuale delle conoscenze, nonché la situazione della ricerca nel settore delle malattie rare, al fine di migliorare il coordinamento dei programmi comunitari, nazionali e regionali per le analisi nell'ambito delle malattie rare;
 - individuare Centri di competenze e Reti europee di riferimento per le malattie rare, sviluppando legami tra i Centri di competenza nei diversi Paesi, attraverso la creazione di Reti di riferimento europee, al fine di condividere conoscenze e competenze e, ove necessario, per identificare dove i pazienti devono rivolgersi quando tali competenze non sono loro disponibili nella Regione di residenza;
 - riunire a livello europeo le competenze sulle malattie rare, favorendo la messa in comune delle competenze nazionali, e condividendo le *best practices* per l'assistenza al malato raro ed una formazione adeguata per tutti i professionisti del settore sanitario, finalizzata a

renderli maggiormente consapevoli dell'esistenza di tali malattie;

- responsabilizzare le organizzazioni dei pazienti; è, infatti, ritenuta utile la promozione di tutte le attività svolte dalle organizzazioni dei pazienti, quali sensibilizzazione, formazione, scambio di informazioni e *best practices*, etc.;
- garantire la sostenibilità nel lungo periodo delle infrastrutture create nel campo dell'informazione, della ricerca e dell'assistenza per le malattie rare.

La Commissione europea ha, inoltre, finanziato il progetto europeo EUROPLAN (2008-2011) avente come obiettivo principale quello di diffondere metodologie, procedure, casi di studio ed indicazioni utili a supportare i 27 Stati membri dell'Unione Europea nella definizione del proprio piano nazionale riguardo alle malattie rare. In buona sostanza, il progetto si pone come scopo quello di promuovere e di implementare le politiche così come definite nella "Raccomandazione del Consiglio su un'azione nel settore delle malattie rare", che invita ciascuno Stato membro a sviluppare una strategia per le malattie rare entro la fine del 2013.

Infine, EUROPLAN punta ad incentivare la ricerca ed a condividere l'*expertise* a livello europeo per arrivare tempestivamente alla diagnosi corretta.

Le peculiarità delle malattie rare, ovvero un numero limitato di pazienti e scarsità di conoscenze e competenze in materia, ne fanno un ambito unico cui l'intervento a livello comunitario può apportare un elevatissimo valore aggiunto. Detto valore aggiunto può essere ottenuto soprattutto riunendo le competenze nazionali sulle malattie rare, attualmente disperse negli Stati membri.

Appare evidente, dunque, che a livello comunitario la condizione considerata strettamente essenziale per migliorare la

2 *Orphanet* è il più grande *database* sulle malattie rare esistente al mondo. Si tratta di un progetto nato in Francia nel 1997 e che rappresenta il frutto del lavoro di oltre 12.000 ricercatori e specialisti di 38 Paesi diversi tra cui l'Italia, dove ad ospitare la sede è l'Ospedale Bambin Gesù di Roma. In particolare, i servizi che offre *Orphanet* possono essere così riassunti:

- Elenco delle malattie rare e relative classificazioni;
- Enciclopedia sulle malattie rare;
- Elenco dei farmaci orfani;
- Elenco dei servizi specialistici presenti nei Paesi che fanno parte di *Orphanet*;
- Servizio di assistenza alla diagnosi che permette la ricerca per segni e sintomi;
- Etc...

diagnosi e l'assistenza sanitaria nel campo delle malattie rare è la capacità di fornire e diffondere informazioni precise in una forma che risponda alle necessità degli operatori sanitari e dei soggetti colpiti.

9. APPENDICE 2: IL QUADRO POLITICO ORGANIZZATIVO A LIVELLO ITALIANO

Per quanto concerne l'Italia, possiamo considerare come prima tappa fondamentale dell'*excursus* normativo specifico per le malattie rare, il Piano Sanitario Nazionale (PSN) 1998-2000, il quale dichiarò che le malattie rare, richiedendo un'assistenza specialistica di tipo continuativo, devono essere supportate da «...un importante intervento pubblico». Il Piano, si propose il rafforzamento delle iniziative volte a garantire:

- la diagnosi appropriata e tempestiva;
- il pronto riferimento a centri specialistici per il trattamento;
- la promozione di attività di prevenzione;
- il sostegno alla ricerca scientifica, soprattutto riguardo allo sviluppo di nuove terapie.

Si tratta, peraltro, di obiettivi ripresi poi anche nei Piani successivi.

Sulla scorta del richiamato Piano, nel 2001, il Ministro della Sanità con proprio Decreto (D.M. n. 279 del 18 Maggio 2001, *“Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 Aprile 1998, n. 124”*), individuò, anzitutto, le modalità di esenzione dalla partecipazione al costo per i pazienti affetti da malattie rare, delineando anche il disegno generale della Rete Nazionale delle Malattie Rare finalizzata alla prevenzione, alla sorveglianza, alla diagnosi e alla terapia. In buona sostanza, il Decreto individuò 284 malattie, divise in 47 gruppi, sancendone l'eleggibilità all'esenzione dalla compartecipazione al costo delle prestazioni.

Al momento della messa in stampa del presente report, il Ministero sta rivedendo i LEA emanando un provvedimento integralmente sostitutivo del DPCM 29 Novembre 2001, al cui interno si trova un nuovo elenco delle malattie rare. Il

provvedimento Ministeriale è alla valutazione della Conferenza delle Regioni. Con il nuovo DPCM l'elenco delle malattie rare tutelate, allegato al vigente D.M. n. 279/1999 viene integralmente sostituito da un nuovo elenco che recepisce la proposta del Tavolo interregionale per le malattie rare ed introduce oltre 110 nuove malattie o gruppi; dalla nuova lista sono escluse alcune patologie precedentemente incluse (Celiachia, Sindrome di Down). L'entrata in vigore del nuovo elenco delle malattie rare esenti è procrastinata di sei mesi rispetto all'entrata in vigore del DPCM, per consentire alle Regioni di individuare i Presidi della Rete delle malattie rare specificamente competenti nella diagnosi e nel trattamento delle nuove malattie rare e di riorganizzare la Rete.

La Rete Nazionale delle Malattie Rare ivi descritta è costituita da Presidi accreditati che vengono individuati dalle Regioni; i Presidi vengono selezionati tra quelli che possono vantare esperienza di attività diagnostica o terapeutica specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, e che hanno idonee strutture, etc... Nell'ambito dei Presidi vengono individuati i Centri di Riferimento interregionali, ai quali è affidata la gestione del Registro interregionale delle malattie rare, coordinato con i registri territoriali ed il Registro nazionale¹, istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità; inoltre, i Centri interregionali, così individuati, devono anche assicurare la circolazione delle informazioni e della documentazione sulle malattie rare sia a livello nazionale che con gli organismi internazionali competenti. Infine i Centri interregionali

¹ Il Registro Nazionale raccoglie dati anagrafici, anamnestici, clinici, strumentali, etc. relativi ai soggetti affetti da malattie rare. Il Registro nazionale è collegato con i Registri interregionali e territoriali e, dove esistenti, con i Registri internazionali.

sono responsabili del coordinamento dei Presidi per garantire diagnosi tempestive e appropriatezza della terapia, qualora esistente, anche attraverso l'adozione di specifici protocolli coordinati.

La predetta disposizione normativa stabilisce, ancora, che i Presidi inclusi nella Rete operino secondo protocolli clinici concordati con i Centri interregionali di riferimento, e collaborino con i servizi territoriali e i medici di medicina generale per l'individuazione e la gestione del trattamento.

Per garantire l'attuazione del Decreto e assicurare l'operatività dei Presidi nei percorsi diagnosticoterapeutici, con l'Accordo Stato-Regioni dell'11 Luglio 2002 (n. 1.485), è stato istituito il Gruppo tecnico interregionale permanente, cui partecipano il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità, al quale sono affidati compiti di coordinamento, collegamento ed individuazione degli strumenti operativi utili per l'operatività della Rete dei Presidi, per la diffusione di percorsi diagnostico-terapeutici e la sorveglianza epidemiologica. In particolare, le azioni del Gruppo mirano a:

- armonizzare le scelte attuate in ciascuna area del Paese, nel rispetto dell'autonomia programmatica e organizzativa di ogni Amministrazione regionale;
- rendere gradualmente più omogenea la procedura di accreditamento dei Presidi; in effetti, essi, oltre alla presa in carico dei pazienti, svolgono anche attività di sorveglianza e sono tenuti ad inviare i dati dei pazienti ai Registri regionali/interregionali.

Nel successivo Piano Sanitario Nazionale (2006-2008) si trova l'ammissione che, sebbene le Regioni abbiano formalmente indicato i Presidi per la gestione delle malattie rare, la realizzazione della Rete era ancora assolutamente allo stato

embrionale e la collaborazione ed il coordinamento tra Presidi non ancora pienamente realizzata. Sulla base delle suddette premesse, il Piano affermò che era, dunque, necessario:

- sviluppare i rapporti tra i Presidi della Rete per diffondere e consolidare protocolli diagnostici e terapeutici per le malattie rare;
- diffondere nella popolazione le informazioni sui presidi della Rete, anche attraverso le associazioni dei malati e dei loro familiari, per garantire una diagnosi ed una presa in carico tempestiva ed evitare gli accessi ripetuti presso strutture sanitarie prive della necessaria esperienza specifica;
- sviluppare programmi di ricerca sulla diagnosi ed il trattamento delle malattie rare e favorire la disponibilità dei farmaci orfani;
- promuovere la formazione e l'aggiornamento degli operatori.

A sostegno delle indicazioni contenute nel PSN 2006-2008 è intervenuto anche l'Accordo Stato-Regioni del 10 Maggio 2007, integrando gli obiettivi della Rete Nazionale delle malattie rare previsti dal Decreto 279/2001. In particolare, l'Accordo stabilì che le Regioni, entro la fine di marzo 2008, si dovessero impegnare ad attivare Registri regionali (o interregionali) collegati con il Registro nazionale; le Regioni, inoltre, avrebbero dovuto farsi carico dell'impegno di alimentare i Registri con un *set* minimo di dati riguardanti il paziente al momento del riconoscimento dell'esenzione per malattia rara. I Registri regionali, così strutturati, avrebbero dovuto rappresentare un valido strumento a supporto della programmazione locale, nonché della gestione dei servizi e dell'assistenza ai pazienti.

L'Accordo prevede anche l'identificazione dei Centri di coordinamento regionali

o interregionali ai quali affidava i seguenti compiti:

- gestione del Registro regionale che deve risultare, in ogni caso, in collegamento con il Registro nazionale e con i registri territoriali;
- scambio delle informazioni e della documentazione sulle malattie rare con gli altri Centri regionali o interregionali e con gli altri organismi internazionali competenti in materia di malattie rare; in pratica, essi dovevano garantire la presenza di una struttura che raccolga e smisti le informazioni attraverso, ad esempio, linee telefoniche dedicate oppure per mezzo dell'inserimento in rete di notizie;
- coordinamento e gestione dei Presidi della Rete;
- raccolta delle richieste di medici e/o pazienti, e l'indirizzamento verso i Presidi della Rete.

L'Accordo, inoltre, richiedeva lo sviluppo di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) basati sull'adozione di un approccio interdisciplinare al paziente, l'integrazione dei servizi territoriali per l'erogazione di assistenza domiciliare, etc...

Infine, specificava le caratteristiche che devono possedere i Presidi che devono prendere in carico pazienti con patologie con prevalenza inferiore a 1 per milione:

1. far parte di reti regionali e/o sovra regionali di assistenza per le malattie rare;
2. avere esperienza documentata nel campo delle malattie rare;
3. dotazione di protocolli diagnostico-terapeutici che definiscano i percorsi assistenziali che devono essere implementati.

Il Ministero della Salute è ancora intervenuto con Decreto del 15 Aprile 2008 "*Individuazione dei Centri interregionali per le malattie rare a bassa prevalenza*",

individuando, nell'attesa della piena attivazione dei Registri regionali, i Centri interregionali di riferimento per le MR a bassa prevalenza (<1 per milione).

Finalmente, nel Dicembre del 2012 è stata presentata in Italia la bozza del Piano Nazionale delle Malattie Rare 2013-2016 redatta dal Ministero della Salute, in ottemperanza a quanto previsto dalla Raccomandazione europea del 2009. Di tale Piano, peraltro, è arrivata la versione definitiva, come ricordato in premessa, in sede di Conferenza StatoRegioni del 16 Ottobre 2014.

Obiettivo principale del Piano è la realizzazione di una strategia di tipo globale per affrontare le malattie rare; tale strategia, anzitutto, si deve fondare sui bisogni assistenziali del soggetto affetto da malattia rara e della famiglia che lo assiste, e deve costituire un progetto assolutamente condiviso tra tutti i portatori di interesse, anche alla luce delle esperienze già maturate sia in ambito nazionale che internazionale. Per il raggiungimento di tale obiettivo, prevede l'istituzione di un Comitato Nazionale al quale aderiscano il Ministero della Salute e gli altri Ministeri per competenza, le Regioni, l'AIFA, l'ISS e le Associazioni dei pazienti; il Comitato avrà il compito precipuo di precisare le linee strategiche che devono essere attuate nei campi della diagnosi e dell'assistenza, della ricerca, della tutela e della promozione sociale, della formazione e dell'informazione.

Il Piano conferma, poi, precisandone ruoli e funzioni, alcuni dei capisaldi della normativa nel frattempo consolidatasi, aggiungendo ulteriori elementi. In particolare:

- il Piano prevede che la rete sia il frutto di una pianificazione condivisa tra le Regioni, nel rispetto delle regole dettate dal livello centrale; anche l'individuazione

- zione dei Presidi deve avvenire seguendo criteri oggettivi, comuni e condivisi tra le Regioni. I Presidi così identificati dovranno avere ampi bacini di utenza e volumi di attività significativi; andrà, inoltre, incentivata la cooperazione tra le strutture e i servizi coinvolti e saranno utilizzate soluzioni tecnologiche per condividere le informazioni cliniche (telemedicina, teleconsulti) e ridurre la mobilità dei pazienti. Una particolare attenzione dovrà essere dedicata allo sviluppo di programmi assistenziali in grado di garantire la transizione dall'età pediatrica all'età adulta. Per valutare l'implementazione dei richiamati obiettivi, il Piano afferma che «sono individuati degli indicatori per misurare: il funzionamento della rete in relazione a copertura e capacità di attrazione dei Presidi per la diagnosi di malattie o gruppi di malattie; la disponibilità di collegamenti funzionali delle strutture/presidi tra loro e con le altre strutture e servizi coinvolti nelle presa in carico dei pazienti»;
- il Registro nazionale, i Registri regionali e il flusso informativo dovranno aumentare la qualità della raccolta dei dati epidemiologici; allo scopo sarà necessario uniformare e standardizzare le procedure, i contenuti e le scadenze della raccolta dei dati dai Registri regionali/interregionali al Registro nazionale. Anche in questo caso, il Piano predispose l'identificazione di indicatori per il monitoraggio della completezza e della qualità dei dati inviati al Registro nazionale;
 - il Piano stabilisce che si proceda ad una standardizzazione della codifica delle malattie rare allo scopo di rendere più agevole la loro identificazione; a tale scopo viene offerta la possibilità di ricorrere al sistema di classificazione in uso a livello internazionale (*l'Orphan code*), in aggiunta all'ICD attualmente impiegato in Italia;
 - per quel che riguarda la definizione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA), il Piano afferma la necessità di mettere in campo tutte le azioni ritenute necessarie per ridurre il ritardo diagnostico, dotando allo scopo i medici degli strumenti necessari per orientarli velocemente verso il sospetto di malattia rara; inoltre, il citato documento sottolinea anche la necessità di definire a livello regionale o interregionale i protocolli diagnostici, puntando sulla massima condivisione; risulta altrettanto necessario promuovere la sperimentazione di trattamenti innovativi evitando qualsiasi forma di discriminazione nell'accesso ai trattamenti. Infine, si sottolinea come il coordinamento degli interventi multidisciplinari debba essere assicurato da un *case manager* e che debba essere fornito sostegno alle famiglie che si prendono cura di persone con MR;
 - il Piano stabilisce la partecipazione delle Associazioni, ovvero l'impegno ad assicurare il coinvolgimento attivo dei Pazienti e delle loro Associazioni in tutti i processi decisionali atti a definire gli interventi idonei per la gestione del malato raro. Tale attività sarà monitorata mediante un indicatore volto a misurare la partecipazione formale dei rappresentanti delle Associazioni dei malati in attività di programmazione regionale e nazionale in materia di malattie rare;
 - per quanto concerne le attività di ricerca, il Piano afferma che le risorse dedicate alla ricerca nel campo delle malattie rare devono essere indirizzate innanzitutto verso le aree meno indagate (quali la clinica, la sanità pubblica

e l'area sociale) e ai bisogni dei pazienti. Risulta anche necessario realizzare un sistema di tracciabilità delle ricerche e di valutazione a consuntivo dei risultati ottenuti, permettendo, tra l'altro, anche la loro trasferibilità nella pratica clinica. Infine, deve essere previsto lo stanziamento di fondi *ad hoc* sia a livello nazionale che regionale dedicati alle attività di ricerca. La valutazione dell'implementazione dell'attività di ricerca si basa sulla considerazione del numero di nuovi progetti di ricerca sulle MR finanziati dal Ministero della Salute, dalle Regioni, dall'AIFA, etc...;

- la formazione in tema di malattie rare deve essere rivolta a tutti i soggetti coinvolti nell'assistenza di un malato raro: *caregiver*, familiari, professionisti, pazienti e loro associazioni. Particolare attenzione deve essere data alla formazione dei MMG e dei PLS; ciò al fine di assicurare che questi ultimi siano in grado di indirizzare il soggetto allo specialista e/o al Presidio di riferimento in grado di formulare nel minor tempo possibile la diagnosi di malattia rara;
- deve essere assicurata l'informazione, per garantire il potenziamento e una più capillare diffusione delle fonti informative attualmente disponibili (*Orphanet*, *OrphaNews Europe*, Supplemento al Notiziario dell'ISS *Malattie Rare e Farmaci Orfani*, etc...), promuovendone l'utilizzo da parte di tutti i portatori d'interesse.

Per quanto attiene la prevenzione primaria, è necessario promuovere innanzitutto l'adozione di corretti stili di vita durante tutto il periodo della gravidanza; è anche fondamentale valutare le conseguenze degli *screening* "a cascata" e favorire la consulenza di tipo genetico. Infine, appare oltremodo vantaggioso facilitare

e incoraggiare la partecipazione attiva al dibattito internazionale teso ad identificare quali malattie rare potrebbero maggiormente beneficiare di programmi di prevenzione primaria, etc...;

- dalla lettura del Piano si evince che obiettivo principale della prevenzione secondaria è il miglioramento della diagnosi precoce. Allo scopo è necessario realizzare modelli operativi di screening, compresi quelli per la fase neonatale, basati su evidenze scientifiche, su terapie di comprovata efficacia, etc...; inoltre, per le MR genetiche il Piano prevede di intraprendere indagini sui familiari delle persone affette per individuare precocemente i soggetti presintomatici e valutare il rischio riproduttivo; ancora, nel Piano viene ravvisata la necessità rafforzare la formazione dei MMG e PLS sui sintomi clinici in grado di determinare il sospetto di MR, facilitando e accelerando così l'invio del paziente con sospetto diagnostico ai servizi clinici specialistici;
- il Piano dedica anche uno spazio alla diagnosi prenatale, il cui scopo è quello di individuare precocemente i feti affetti da malattie rare e di indirizzare i genitori verso strutture competenti in grado di somministrare terapie che possano cambiare la storia naturale della malattia;
- in chiusura, il Piano sottolinea la necessità di una riduzione dei tempi di attesa per la disponibilità e l'effettivo utilizzo dei farmaci destinati alla cura delle patologie rare; nello specifico, bisogna semplificare e omogeneizzare le modalità prescrittive, di approvvigionamento, di erogazione e somministrazione dei trattamenti.

10. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Eurordis. EurordisCare2: survey of diagnostic delays, 8 diseases, Europe. http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_Eurordiscare2.pdf
2. Font C, Cid MC, Coll-Vinent B, López-Soto A, Grau JM. Clinical features in patients with permanent visual loss due to biopsy-proven giant cell arteritis. *Br J Rheumatol.* 1997 Feb;36(2):251-4.
3. Ghislandi S, Crosignani PG, Negri E., La Vecchia C., Zocchetti C.; Sex and age differences in health expenditure in northern Italy. *Epidemiology Biostatistics and Public Health* - 2014, Volume 11, Number 4
4. Koldingsnes W, Nossent H. Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2002 May;41(5):572-81.
5. Wilson N, Heaton P, Calder L, Nicholson R, Stables S, Gavin R. Kawasaki disease with severe cardiac sequelae: lessons from recent New Zealand experience. *J Paediatr Child Health.* 2004 Sep-Oct;40(9-10):524-9.
6. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, Finkel R, Packman S, Bichet DG, Warnock DG, Desnick RJ; Fabry Disease Clinical Trial Study Group. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 Jan 16;146(2):77-86.

Adv, grafica e infografica

Freskiz Comunicare
Fratta Polesine (RO)

Base cartografia

3D GIS
Rovigo (RO)

Stampa

Xxxxxx
Yyyyyy (ZZ)

Copyright e diritti di riproduzione

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

Stampato su carte Favini

Copertina

Burano Blu Cobalto, carta colorata di elevata qualità, adatta ad ogni tipo di applicazione, ideale per rendere eleganti ed esclusivi il packaging di lusso e i progetti di pregio.

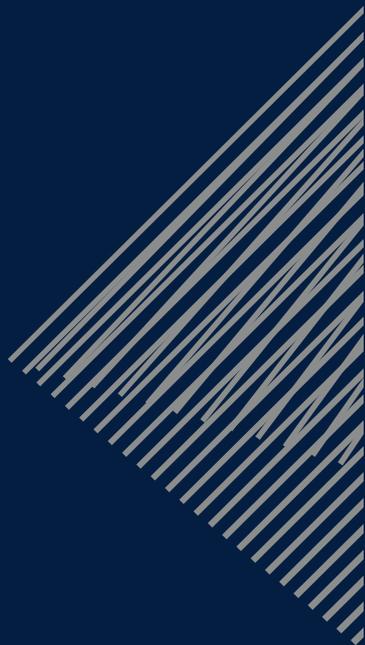
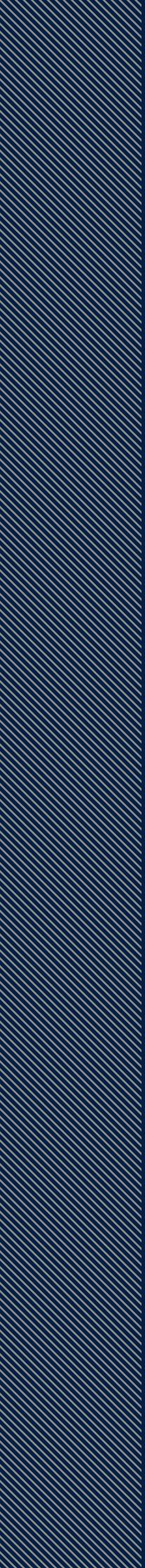
Interno

Dolce Vita, carta di nuova generazione con un inedito aspetto tattile, ottima resa di stampa e prodotta con 100% Energia Verde.

FAVINI

www.favini.com

Finito di stampare Marzo 2015
in 300 copie





CRISP Centro di Ricerca
interuniversitario
per i Servizi
di Pubblica Utilità

