

Executive summary

Il 2019 si è aperto positivamente per la comunità delle persone con malattia rara con l'annuncio, nella seconda metà del mese di febbraio, da parte dell'allora Ministro della Salute Giulia Grillo della costituzione di un **gruppo di lavoro, nel quale era prevista anche la rappresentanza della comunità delle persone con malattia rara riconoscendo ad UNIAMO questo fondamentale ruolo di advocacy, per l'elaborazione del secondo Piano Nazionale delle Malattie Rare**. Il Decreto del Direttore Generale della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute del 20.6.2019 ha successivamente istituito presso il Ministero della Salute il Gruppo di lavoro per l'aggiornamento del PNMR 2013-2106 formato da Ministero della Salute, Regioni, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas), Istituto Superiore di Sanità (ISS), AIFA, UNIAMO F.I.M.R., Fondazione Telethon, Comitato European Medicines Agency (EMA), Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Fra i compiti affidati al Gruppo di lavoro anche l'individuazione di indicatori e strumenti per il monitoraggio delle azioni previste dallo stesso PNMR, anche nell'ottica della verifica del PNMR 2013-2016. **Al gruppo di lavoro è stata affidata anche la funzione di svolgere i compiti di coordinamento e monitoraggio del precedente Organismo di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo delle ERNs** (DM 27.07.2015 di cui all'Art. 13 comma 2 del D. Lgs. 4/3/2014 n. 38) che era venuto a scadenza nel corso del 2018 e nel quale, fino a quel momento, i rappresentanti associativi delle persone con malattia rara non erano stati coinvolti.

A più di un anno di distanza, però, non si riscontrano ancora evidenze tangibili degli esiti di questo lavoro: a tutt'oggi, infatti, **manca ancora una valutazione del PNMR 2013-2016, prescindendo da quanto UNIAMO ha fatto in questi anni attraverso il rapporto Monitorare e non vi è ancora traccia della nuova programmazione nazionale di settore**, ancorché vada tenuto conto del fatto che l'emergenza epidemiologica da COVID-19 ha comportato l'interruzione anche delle attività del gruppo di lavoro.

Non tutto è rimasto fermo comunque: sul versante legislativo, infatti, sta proseguendo, su un testo ora unificato delle diverse proposte precedentemente avanzate, la discussione del disegno di legge sulle malattie rare dal titolo "*Norme per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani e della cura delle malattie rare. C. 164 Paolo Russo, C. 1317 Bologna, C. 1666 De Filippo, C. 1907 Bellucci e C. 2272 Panizzut.*". In tema di screening neonatale va positivamente ricordato l'allargamento alle malattie neuromuscolari di origine genetica, alle immunodeficienze congenite severe e a malattie da accumulo lisosomiale avvenuto con la Legge di Bilancio 2019 con una dotazione di ulteriori 4 milioni di euro. Inoltre a febbraio 2020, è intervenuto il cosiddetto emendamento Noja, in sede di conversione del Decreto Legge Milleproroghe del 30 dicembre 2019 che, modificando la Legge n. 167/2016 ha stabilito un termine preciso (fine giugno 2020) entro cui il Ministero della Salute avrebbe dovuto completare il processo di revisione e ampliamento del panel di malattie diagnosticabili tramite screening e prevede un aumento di fondi pari a 2 milioni di euro in più per l'anno 2020 e ulteriori 2 milioni per il 2021 per la diagnosi precoce tramite screening.

La **progressiva implementazione dei sistemi regionali di screening neonatale esteso (SNE)** delle malattie metaboliche ereditarie come disciplinato dalla Legge n. 167/2016 e ss.mm.ii. e dal Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016 "Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie" è stato uno dei fronti di principale impegno delle

Regioni/PPAA che ha trovato nel Centro di coordinamento sugli screening neonatali un efficace luogo e strumento di crescita del sistema che ha reso possibile il fatto che a fine 2019 il programma SNE regionale sia in via di finalizzazione anche nelle ultime 3 Regioni che non lo avevano ancora attivato. In Lazio e Toscana, in particolare, è partita una sperimentazione per l'allargamento dello SNE alla SMA (Atrofia muscolare spinale) fin dalla seconda metà del 2019.

Il programma nazionale di SNE rappresenta un fiore all'occhiello della rete italiana malattie rare come i dati aggiornati sul confronto con gli altri Stati Membri dell'Unione Europea confermano. Altri punti di forza della rete nazionale malattie rare sono rappresentati dal modello organizzativo delle reti regionali delle malattie rare, in accordo con la policy nazionale, e all'eccellenza di diversi centri di competenza confermato anche dai dati sulla partecipazione agli *European Reference Networks*; dall'accessibilità del farmaco anche attraverso i diversi percorsi definiti nel tempo; dal sistema di sorveglianza e monitoraggio implementato su base regionale/interregionale e nazionale e dall'esistenza di più help-line istituzionali di riferimento per le malattie rare.

Per gli aspetti più puntuali sono anche quest'anno numerosi gli spunti di riflessione che emergono dalla lettura del rapporto "MonitoRare" e che ben si prestano a successivi approfondimenti. In queste prime pagine ci cimentiamo con l'arduo compito di provare a fare efficacemente sintesi della fotografia di questa sesta edizione del rapporto: ci proviamo con l'unico intento di offrire alla riflessione alcuni elementi che, più di altri, assumono un ruolo strategico per il futuro dell'assistenza alle persone con malattia rara (PcMR) e alle loro famiglie a livello internazionale, nazionale e locale.

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

- **l'accessibilità del farmaco**

- **il numero di farmaci orfani complessivamente disponibili in Italia a fine 2018 è pari a 109¹ (su 135 autorizzati dall'EMA). Le nuove autorizzazioni da parte di AIFA nel corso del 2018 sono state 17, in leggera crescita rispetto al dato medio del triennio 2015-2017 (pari a 15);**
- **i consumi di farmaci orfani, dal 2014 al 2018, sono aumentati del 43,5% in termini assoluti e del 66,6% in termini relativi sul totale dei consumi di farmaci;**
- **la spesa per i farmaci orfani è salita dai 1.060 milioni di € del 2014 ai 1.781 milioni di € del 2018 (+68,0%): nello stesso periodo di tempo l'incidenza della spesa per i farmaci orfani sul totale della spesa farmaceutica è salita dal 5,3% al 8,1% (+52,5%);**
- **il numero di farmaci per le malattie rare compresi nell'elenco della Legge n. 648/1996 è cresciuto dai 13 del 2012 ai 29 del 2019;**
- **le richieste di accesso al fondo AIFA (di cui alla Legge 326/2003, Art. 48) aumentano in maniera esponenziale passando dalle 82 del 2017 alle 991 del 2019 (erano appena 20 nel 2016), con un tasso di approvazione delle richieste che sale dal 65,1% del 2017 al 79,4% del 2019 (il numero di beneficiari sale a 1.751 includendo anche i tumori rari).**

¹ I dati 2019 non sono ancora disponibili.

- **l'accesso alle informazioni**

- **18 Regioni/PPAA** hanno un **sistema istituzionale di informazione dedicato alle malattie rare**, 16 delle quali sotto forma di help-line telefonica strutturata (oltre 11.000 le PcMR con le quali sono entrate in contatto nel 2019). Recentemente anche il Servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento sulle malattie rare di UNIAMO è entrato nell'European Network of Rare Diseases Help-lines di cui fanno parte a livello europeo 25 servizi di help-line, andandosi ad aggiungere al Telefono Verde Malattie Rare del Centro Nazionale Malattie Rare dell' Istituto Superiore di Sanità (CNMR-ISS), al Coordinamento delle malattie rare della Regione Veneto e alle altre due help line entrate nel network nel 2018 ovvero Centro di Ascolto Malattie Rare della Regione Toscana e il Centro di ascolto per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta;
- Ad inizio 2020 è stato lanciato il nuovo portale inter-istituzionale - www.malattierare.gov.it - frutto di un grande lavoro di collaborazione tra Ministero della Salute e Istituto Superiore di sanità e realizzato col sostegno economico del Ministero dell'Economia e delle Finanze e il supporto tecnico dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato che nella recente emergenza da COVID-19 è già risultato essere uno dei siti più utilizzati per la ricerca delle informazioni dalle persone con malattia rara.

- **la formazione**

- 17 Regioni/PPAA hanno inserito il tema delle malattie rare nei contenuti della formazione ECM regionale/provinciale;
- 17 Regioni PPAA hanno inserito il tema delle malattie rare nei piani formativi delle Aziende sanitarie della regione/PA;
- **crece il numero di eventi formativi dedicato alle malattie rare**. Il numero di corsi ECM dedicati alle malattie rare arriva a 73 nel 2019 dai 67 del 2018 (erano mediamente una quarantina nei 3 anni precedenti) di cui ben 6 in modalità FAD (formazione a distanza, parole chiave: malattia/e rara/e);

- **screening neonatale e laboratori clinici**

- nel quinquennio 2014-2018 si osserva una **crescita decisa della copertura dello screening neo-natale esteso per le malattie metaboliche ereditarie, aumentato di oltre 50 punti percentuali (dal 43,1% del 2014 al 98,3% del 2018)**, ancorché il numero di patologie presenti nel pannello di screening nelle diverse Regioni presenti ancora alcune differenze per il diverso grado di attivazione sul tema precedentemente alla Legge n. 167/2016 nonché per la diversa velocità di implementazione delle previsioni della nuova normativa;
- **costante crescita nell'ultimo quinquennio del numero di malattie rare testate nei laboratori clinici italiani** considerati nel database di Orphanet che, a fronte della sostanziale stabilità del numero di laboratori, **praticamente quasi raddoppiano**: da 1.165 nel 2014 a 2.282 nel 2019 (+95,9%);

- **la qualità e la copertura dei sistemi di sorveglianza**

- **aumenta la copertura dei registri regionali delle malattie rare:** la **prevalenza stimata sulla popolazione** delle persone inserite nei RRMR al 31.12.2019 sale a **0,61% (0,72% nei minori di 18 anni)** dallo 0,30% di MonitoRare 2015;
- per la prima volta **i dati sono relativi a tutte le malattie rare di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017:** sulla base delle oltre 345.000 PcMR registrate nei RRMR a fine 2019 (+ 35.000 unità rispetto all'anno precedente) il gruppo più presente è quello delle **malattie del sistema nervoso centrale e periferico (16%), a seguire il gruppo delle malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi generiche (14%), quindi le malattie del sangue e degli organi ematopoietici (13%); poi le malattie dell'apparato visivo (10%), del metabolismo (8%), del sistema osteo-muscolare e del tessuto connettivo (7%) e del sistema circolatorio (6%).** Gli altri gruppi di patologie non superano la soglia del 5%;
- sulla base dei dati dei RRMR il **numero di persone con malattia rara esenti** nel nostro Paese potrebbe arrivare a superare le **600.000** unità con una prevalenza stimata dell'1,0% sulla popolazione;
- **1 persona con malattia su 5 ha meno di 18 anni;**
- **molto significative le differenze per età:** nei **bambini/ragazzi quasi il 40% delle malattie rare sono ascrivibili al gruppo delle "Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche"**, il cui peso percentuale si riduce a meno del 10% **negli adulti** per i quali la classe modale risulta, invece, essere il gruppo delle **"Malattie del sistema nervoso centrale e periferico" (quasi il 20%);**

- **la ricerca**

- **aumenta ancora il peso degli studi clinici autorizzati sulle malattie rare sul totale delle sperimentazioni cliniche:** dal **20,0% del 2013 al 32,1% del 2019** (+2% sul 2018), dato reso ancora più significativo dal fatto che nell'ultimo anno si è osservato un ulteriore incremento del numero assoluto degli studi (216 nel 2019 a fronte dei 117 del 2013);
- **praticamente 6 sperimentazioni cliniche relative alle malattie rare su 10 (58,3%) nel 2019 sono relative a studi di Fase I o II** (48,9% nel 2018);
- cresce leggermente il peso dei **principi attivi di natura biologica/bio-tecnologica** che **rappresentano il 31,5% del totale delle sperimentazioni cliniche sulle malattie rare** nel 2019 (rispetto al 29,4% del 2018), mentre i principi attivi di natura chimica si assestano al 59,2% (rispetto al 58,5% del 2018);
- prosegue il trend di riduzione della presenza dei **gruppi di ricerca italiani nei progetti relativi alle malattie rare inseriti nella piattaforma Orphanet: 13,6% nel 2019** (a fronte del 15,8% del 2018);
- **380 i progetti di ricerca corrente sulle malattie rare condotti dagli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) nel 2019** (12,6% del totale, in

crescita rispetto all'anno precedente) **per un valore di oltre 15 milioni di euro** (13,5% del totale, in crescita rispetto all'anno precedente);

- **7,7 milioni di euro (16,3%** del totale) le risorse della **ricerca sanitaria finalizzata** investite su progetti per le malattie rare (in aumento rispetto all'anno precedente);
- aumentano il numero di centri partecipanti, il numero di persone coinvolte e il numero di diagnosi perfezionate dai vari programmi implementati per le malattie senza diagnosi;
- 7 dei 12 progetti finanziati dal Bando AIFA 2017 per la ricerca indipendente sono relativi alle malattie rare (58,3%). Per il bando 2018 sono stati presentati 105 progetti di cui 74 sulle malattie rare (70,5%) 53 dei quali sono stati ammessi alla fase di valutazione da parte dei revisori internazionali (su 68; 77,9%);

- **la qualità dei centri di competenza**

- sono **221 i centri di riferimento per le malattie rare** identificati da Regioni/PPAA (3,7 per 1 milione di abitanti);
- **l'Italia è al primo posto per numero di health care providers (HCPs) membri delle ERNs:** 189 sui 953 totali (19,8%) e gli HCPs italiani sono presenti in tutte le ERNs eccetto una (solo Francia, Olanda e Belgio sono presenti in tutte e 24 le ERNs). Mediamente vi sono 6 HCPs italiani per ciascuna ERN;
- oltre **240 i Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali** definiti a fine 2019.

- **l'attiva partecipazione delle persone con malattie rare e dei loro rappresentanti associativi**

- sale a **615** il numero di **associazioni italiane di persone con malattia rara** (1 ogni 100.000 abitanti). Il lavoro congiunto promosso da UNIAMO con le associazioni e le istituzioni di settore ha portato nel corso del 2019 all'elaborazione di due importanti documenti di riferimento per le PcMR:
 - **un position paper sullo screening neonatale esteso;**
 - **un position paper sulle help line istituzionali per le malattie rare.**
- come sopra ricordato, **un rappresentante delle persone con malattia rara è stato individuato fra i componenti del nuovo Gruppo di Lavoro** che dovrà portare all'aggiornamento del **PNMR** e che assume anche la funzione dell'**Organismo di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo delle ERNs;**
- **17** le **Regioni/PPAA** che prevedono la **presenza dei rappresentanti delle associazioni delle persone con malattia rara negli organismi di partecipazione a livello regionale sulle malattie rare;**
- cresce il numero di persone coinvolte **nei 24 european patient advocacy groups (ePAGs)** e aumenta la partecipazione dei **rappresentanti delle PcMR italiane:** nel 2019 sono 50 sui 306 complessivi (**16,3%**) rispetto ai 36 su 263 (13,7%) dell'anno

precedente; aumenta anche il **numero di ePAGs in cui è presente almeno un rappresentante italiano (20 su 24, 83,3% vs. 66,7% dell'anno precedente)**;

- è stato **creato, con il supporto della Federazione UNIAMO, il gruppo di coordinamento “ePAG Italia”** che raggruppa 46 rappresentanti delle PcMR italiane negli ePAGs;
- **3 rappresentanti delle persone con malattia rara sono componenti del “Centro di coordinamento sugli screening neonatali”** previsto dall'art. 3 della Legge n. 167 del 19 agosto 2016 *“Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie”*;
- **un rappresentante delle persone con malattia rara è componente del centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali** previsto dalla Legge 11 gennaio 2018, n. 3 *“Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute”*.

Da registrare positivamente anche il fatto che, a fine 2019, sono **16 le Regioni/PPAA che hanno inserito il tema delle malattie rare nell'ambito degli strumenti generali di programmazione sanitaria** (vigenti o in via di approvazione nel 2019) o che hanno definito un Piano Regionale Malattie Rare.

Una citazione a sé merita anche lo sforzo che l'Istituto Nazionale Previdenza Sociale (INPS) sta approfondendo per **l'adeguata valutazione della complessità delle malattie rare in sede di commissione di riconoscimento dell'invalidità civile**. Il positivo impatto delle linee guida e delle comunicazioni tecnico-scientifiche elaborate sul tema dall'INPS – diverse delle quali negli ultimi anni – sono evidenti dai dati relativi al **riconoscimento dell'invalidità civile per le malattie rare nel periodo 2015-2019**. Sono oltre 15.000 i riconoscimenti di invalidità civile (indennità di frequenza, assegno di invalidità, pensione di invalidità, indennità di accompagnamento) avvenuti nel quinquennio per le 16 malattie rare considerate con una **media di poco inferiore ai 3.050 casi annui**. I riconoscimenti sanitari per malattia rara nel periodo 2014-2018 hanno rappresentato mediamente lo 0,40% del totale.

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

- le diseguità nella distribuzione geografica degli ospedali italiani che partecipano alle ERNs: 8 Regioni/PPAA non hanno alcuna centro partecipante alle ERN e il 66,7% (n= 44) degli ospedali che partecipano ad almeno una ERN si trova nelle regioni settentrionali, il 19,7% (n=13) al centro e appena il 13,6% (n=9) nel mezzogiorno;
- l'ancora incompleta attivazione dello screening neonatale esteso di cui alla Legge n. 167/2016;
- il diverso grado di regolamentazione della somministrazione di terapie farmacologiche e non in ambito scolastico oggetto di specifica disciplina in 10 Regioni/PPAA;
- la carenza di programmi di sollievo presso strutture di degenza competenti non ospedaliere per le persone con malattia rara previsti o *in fieri* solo in 11 Regioni/PPAA;
- la mancata definizione dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali delle persone con malattia rara in alcuni territori e la diversità dei modelli adottati per la definizione;

- **la mancata adozione di soluzioni gestionali ed amministrative tendenti a valutare la fattibilità di modalità di remunerazione che considerino la complessità della gestione assistenziale della persona con malattia rara nel *setting* ospedaliero e territoriale;**
- **la mancata adozione dei necessari strumenti amministrativi per valutare l'efficacia, riconoscere e garantire l'adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza da parte dei presidi/centri di competenza.**