

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

Analisi dei dati di attività
2007-2015
e confronto con altri flussi
informativi

- SETTIMA EDIZIONE -

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

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

Febbraio 2016

In occasione della settima edizione del convegno "Formazione, informazione ed ascolto in Emilia-Romagna", organizzato nell'ambito della Giornata mondiale delle malattie rare, viene presentato il nuovo report di analisi dei dati desunti dal Sistema Informativo malattie rare, confrontati con i dati provenienti da altre fonti (flusso esenzioni, Registro malformazioni congenite, flusso Assistenza Farmaceutica Ospedaliera AFO).

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

Il Sistema Informativo dell'Emilia-Romagna ha messo in rete gli attori principali coinvolti nell'assistenza al paziente, ovvero i centri clinici autorizzati alla diagnosi e i servizi preposti al rilascio del certificato di esenzione dal pagamento del ticket per le prestazioni ritenute correlabili alla specifica patologia.

Dal 2011 il sistema è stato integrato con un nuovo modulo che ha coinvolto i Servizi Farmaceutici delle Aziende sanitarie, permettendo la completa informatizzazione dei piani terapeutici per i pazienti. Dal 2015 un'ulteriore integrazione del sistema ha consentito la prescrizione di alimenti speciali per i pazienti con malattie metaboliche ereditarie che prevedono regimi dietetici specifici.

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

Il Piano Sanitario Regionale prevede la concentrazione dell'assistenza di maggiore complessità in centri di eccellenza (Hub) e centri periferici (Spoke). Il livello di attività dei centri Hub e dei centri Spoke è periodicamente monitorato da gruppi di lavoro appositamente istituiti.

Complessivamente le reti Hub & Spoke già istituite hanno in carico oltre il 40% dei pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna.

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

Dal 2011 è stato avviato il progetto regionale di allargamento dello screening neonatale per malattie metaboliche ereditarie. Tale progetto non si limita a strutturare esclusivamente il percorso diagnostico, ma prevede l'organizzazione della rete assistenziale dei pazienti e delle loro famiglie.

Attualmente il centro regionale di screening neonatale, costituito dal laboratorio centralizzato e dal centro clinico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, ha sviluppato un'importante competenza sia laboratoristica che clinica. Oltre alle diagnosi delle patologie precedentemente oggetto di screening, dall'avvio dell'allargamento nel 2011, 1137 neonati sono stati richiamati e la diagnosi di malattia metabolica è stata confermata in 57 bambini, attualmente inseriti in un percorso assistenziale integrato. 40 bambini sono tuttora in follow-up presso il centro screening per il definitivo accertamento diagnostico.

I dati presentati nel report si riferiscono al periodo giugno 2007-dicembre 2015.

I casi di malattia rara registrati dai centri autorizzati dell'Emilia-Romagna e dai Dipartimenti delle Cure Primarie (questi ultimi per i certificati di diagnosi rilasciati da altre Regioni) sono 20.828.

L'analisi ha evidenziato che:

- il 28,64% delle certificazioni di malattia rara viene effettuata in età pediatrica (da 0 a 14 anni);
- quattro gruppi di patologie rare (sangue, sistema nervoso, malattie delle ghiandole endocrine e malformazioni congenite) rappresentano il 48,21% del totale delle diagnosi;
- il 17,72% dei pazienti certificati dai Centri della Regione Emilia-Romagna è residente in altre Regioni, a dimostrazione di una forte attrattività dei centri dell'Emilia-Romagna, all'interno della quale la mobilità attiva prevale nettamente su quella passiva; le Regioni di provenienza sono principalmente quelle limitrofe e la Puglia.

I piani terapeutici inseriti sul Sistema Informativo restano attivi per il tempo stabilito dal clinico o comunque non oltre i 12 mesi e dopo la scadenza devono essere rinnovati.

Ad oggi sono stati inseriti 13.303 piani terapeutici individuali, di cui 11.154 già scaduti e 2.149 attivi.

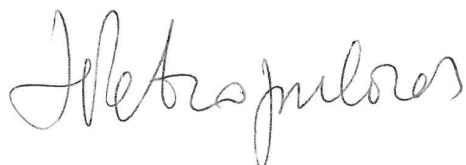
Nel report vengono presentati i dati relativi alle attività del Gruppo Tecnico Regionale per le Malattie Rare. Tale Gruppo ha il compito di valutare le richieste di erogazione gratuita di farmaci di fascia C, parafarmaci, alimenti e dispositivi per i pazienti con malattie rare.

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

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

Kyriakoula Petropulacos

Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali e per l'Integrazione



1	INTRODUZIONE	1
2	METODOLOGIA DI RILEVAZIONE DATI - SISTEMA INFORMATIVO	3
3	ESTENSIONE DEI LIVELLI ESSENZIALI DI ASSISTENZA PER PAZIENTI CON MALATTIA RARA .	5
4	RISULTATI	6
4.1	REGISTRAZIONE DEI CASI.....	6
4.2	CASISTICA.....	7
4.2.1	<i>Azienda certificatrice</i>	7
4.2.2	<i>Indice di dipendenza della struttura dalla popolazione</i>	8
4.2.3	<i>Indice di dipendenza della popolazione dalla struttura</i>	9
4.2.4	<i>Età alla certificazione</i>	10
4.2.5	<i>Residenza</i>	11
4.3	GRUPPI DI PATOLOGIE	12
4.3.1	<i>Casistica differenziata per gruppi di patologie: Età</i>	13
4.3.2	<i>Casistica differenziata per gruppi di patologie: Sesso</i>	14
4.4	PATOLOGIE MAGGIORMENTE CERTIFICATE	15
4.5	PIANI TERAPEUTICI.....	26
4.5.1	<i>Dati generali</i>	26
4.5.2	<i>Dati relativi alle autorizzazioni del GTMR</i>	29
5	RETI HUB & SPOKE	32
6	LO SCREENING NEONATALE PER LE MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE	34
7	COLLEGAMENTO CON ALTRI FLUSSI INFORMATIVI	36
7.1	REGISTRO REGIONALE PER LE MALFORMAZIONI CONGENITE (IMER)	36
7.2	FLUSSO INFORMATIVO DELLE ESENZIONI	38
7.3	FARMACEUTICA - FLUSSO AFO	39
8	RIFERIMENTI NORMATIVI	42

1 Introduzione

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Il centro Hub è il centro regionale di eccellenza;
- I centri Spoke sono i centri diffusi sul territorio con competenze ed esperienze nel trattamento della patologia; i casi più complessi vengono inviati dai centri Spoke al centro Hub.

La rete Hub & Spoke è costituita dai centri con la maggiore esperienza, la cui collaborazione porta alla definizione di percorsi diagnostico-terapeutici condivisi al fine di raggiungere l'uniformità nella presa in carico di pazienti con malattia rara.

Dopo l'esperienza dei primi anni è stata effettuata una revisione della rete regionale dei centri di riferimento con Determina del Direttore Generale n. 3640/2011.

Attualmente, a garanzia della migliore qualità dell'assistenza e appropriatezza prescrittiva, si è provveduto ad una ulteriore revisione della rete, approvata con Determinazione del Direttore Generale n. 2128/2014.

La Determinazione n.8620 del 28 giugno 2004, come indicato nella Delibera n. 160/04, provvede alla costituzione del **Gruppo tecnico per le malattie rare (GTMR)**. Il gruppo è costituito da un

neurologo, un genetista, un pediatra, un farmacologo, un medico di organizzazione ospedaliera e rappresentanti dei Servizi Presidi Ospedalieri e Politica del Farmaco della Direzione Generale Sanità e Politiche sociali della Regione Emilia-Romagna.

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

2 Metodologia di rilevazione dati - Sistema Informativo

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

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

Dall'aprile 2011 sono stati collegati in rete i Servizi Farmaceutici aziendali ed è stato informatizzato il piano terapeutico.

I vantaggi legati all'implementazione di questo sistema sono molteplici: in primo luogo semplifica il percorso del paziente in quanto lo stesso può ricevere a casa sia l'attestato di esenzione che le prescrizioni farmacologiche; inoltre il Servizio sanitario regionale ha a disposizione dati epidemiologici sulle malattie rare – finora assenti – per la pianificazione e la valutazione di interventi sanitari. I dati del Registro della Regione Emilia-Romagna andranno poi ad alimentare il Registro Nazionale Malattie Rare.

A più di otto anni dall'attivazione del Sistema sono stati registrati più di 20.000 pazienti (con l'esclusione delle certificazioni inserite per malattia celiaca, ritenuta una condizione non rara e quindi da non considerare nell'analisi descritta nel presente report).

Nel presente report vengono riportati i dati registrati dalla data di avvio del Sistema Informativo (18 giugno 2007) alla data del 31 dicembre 2015: tali dati si riferiscono sia ai nuovi pazienti diagnosticati dall'avvio del Sistema che ai pazienti pregressi (pur essendo quest'ultimo dato parziale in quanto è stata data indicazione ai centri di inserire con priorità i casi incidenti per poi procedere all'inserimento dei casi prevalenti).

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

Le elaborazioni presentate seguono due diversi filtri di raccolta dati:

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

- per "Azienda USL di competenza": le elaborazioni effettuate con questo filtro permettono di censire tutti i pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna, compresi quelli in carico ad altre Regioni, ma non i pazienti residenti in altre Regioni presi in carico dai centri della Regione Emilia-Romagna.

Per ogni elaborazione, viene indicato quale filtro è stato utilizzato.

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

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

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

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

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

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

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

Oltre al lavoro effettuato sulle malattie rare neurologiche – il cui protocollo farmacologico è stato approvato con delibera di Giunta regionale n. 1832/2010 – si sono conclusi i lavori relativi ai protocolli farmacologici per la cistite interstiziale, per le patologie rare oculari, per le patologie rare dermatologiche e per le malattie metaboliche ereditarie. La condivisione dei protocolli ha portato all'approvazione degli stessi con la delibera di Giunta regionale n. 54/2013.

Nel 2015, con la delibera di Giunta regionale n. 1503 è stato aggiornato il protocollo per la cistite interstiziale sulla base dei nuovi lavori di letteratura scientifica disponibili.

4 Risultati

4.1 Registrazione dei casi

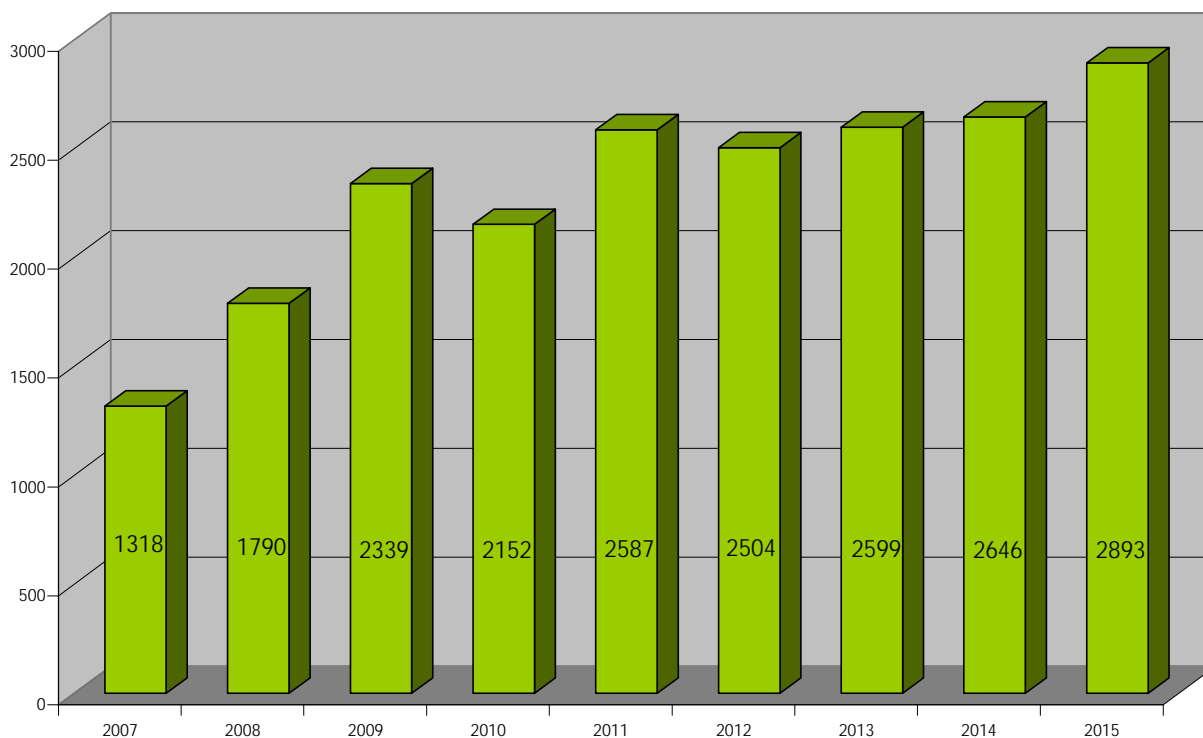


Figura 1 Andamento della registrazione dei casi per anno (2007-2015)

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

4.2 Casistica

4.2.1 Azienda certificatrice

Tabella 1 Distribuzione dei casi per Azienda certificatrice

Azienda certificatrice	No. casi
Azienda USL di Piacenza	1.093
Azienda USL di Parma	197
Azienda USL di Reggio Emilia	145
Azienda USL di Modena	884
Azienda USL di Bologna	2.779
Azienda USL di Imola	221
Azienda USL di Ferrara	72
Azienda USL della Romagna	1.837
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma	1.820
Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia	2.136
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena	1.775
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna	5.297
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara	1.829
Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna	743
Totale	20.828

I casi registrati nel periodo in esame sono stati 20.828.

I dati, filtrati per "Centro curante", si riferiscono all'attività certificatrice dei Centri della Regione Emilia-Romagna.

Tra i casi registrati dalle Aziende USL sono compresi i casi registrati dai Distretti, riferiti ai pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna seguiti in centri al di fuori della Regione.

La maggior parte delle certificazioni (65,3%) viene effettuata dalle Aziende Ospedaliere e Ospedaliero-Universitarie.

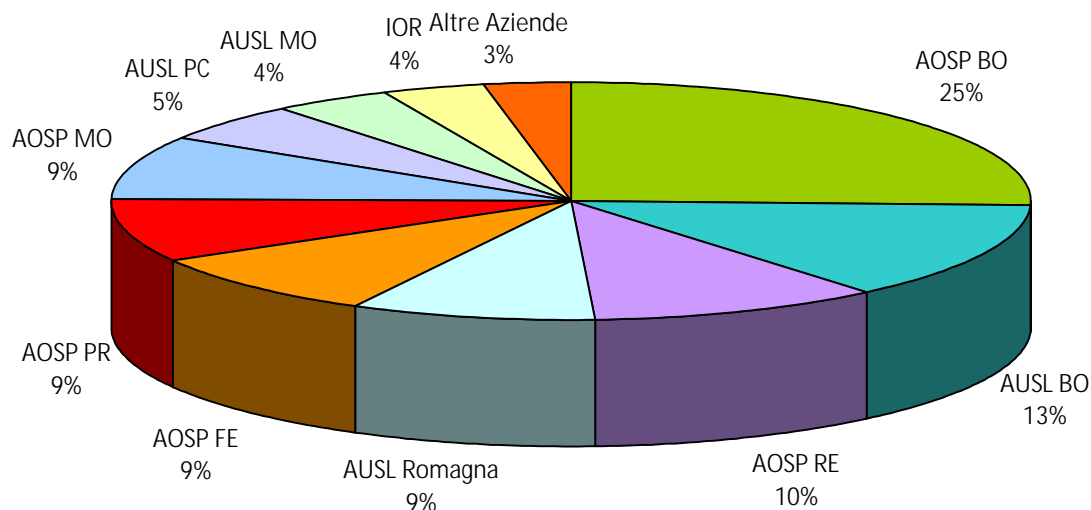


Figura 2 Distribuzione percentuale dei casi per Azienda certificatrice

4.2.2 Indice di dipendenza della struttura dalla popolazione

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

Territorio su cui insistono le strutture	totale casi	% residenti	% residenti altre aziende RER	% extra RER
Piacenza	892	88,8%	3,8%	7,4%
Parma*	1.834	51,4%	27,2%	21,5%
Reggio Emilia*	2.136	62,7%	25,6%	11,8%
Modena*	2.499	71,1%	21,6%	7,3%
Bologna**	8.671	43,5%	29,3%	27,2%
Imola	179	46,4%	45,8%	7,8%
Ferrara*	1.829	55,1%	25,9%	19,0%
Romagna	1.520	89,9%	5,6%	4,5%

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

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

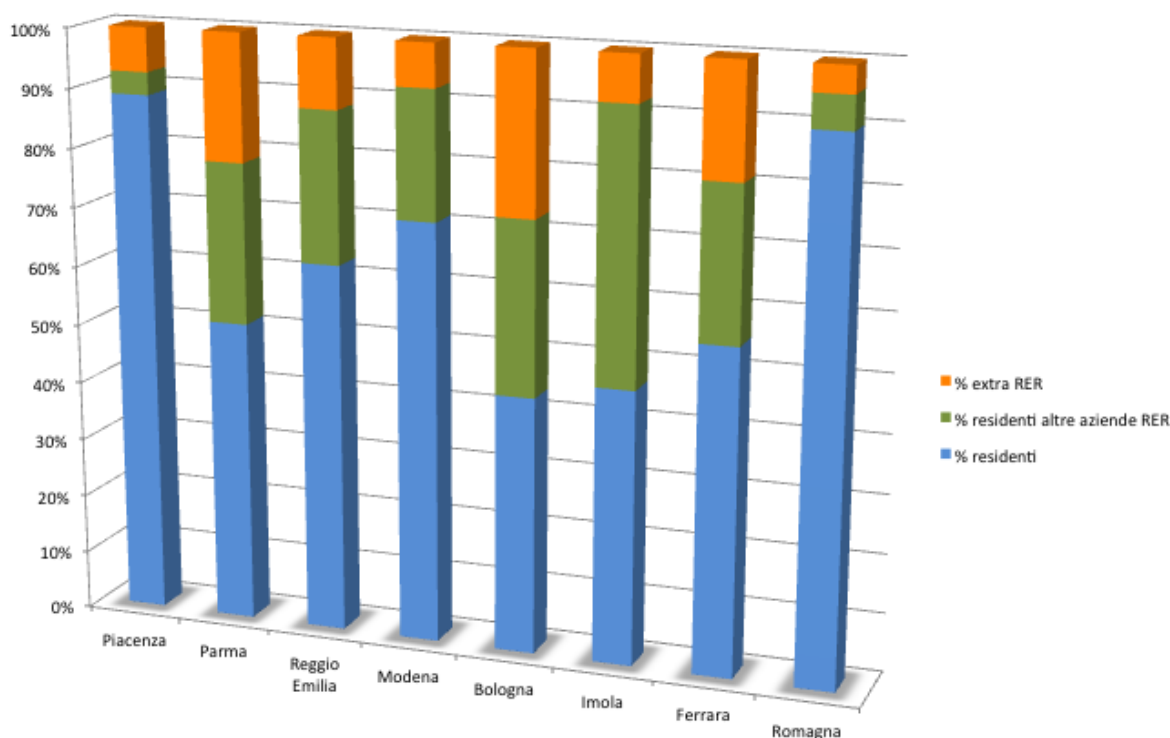


Figura 3 Indice di dipendenza della struttura della popolazione per Azienda USL

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

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

Nella provincia di Bologna insistono due IRCCS (Istituto Ortopedico Rizzoli e l'Istituto delle Scienze Neurologiche) che rappresentano importanti centri di attrazione anche per i residenti in altre Regioni.

4.2.3 Indice di dipendenza della popolazione dalla struttura

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

Azienda USL di residenza	Totale casi	% assistiti in strutture insistenti sullo stesso territorio della USL di residenza	% assistiti in strutture insistenti su altri territori RER	% assistiti in strutture extra RER
Azienda USL di Piacenza	1.205	65,7%	16,1%	18,2%
Azienda USL di Parma	1.510	62,4%	22,3%	15,4%
Azienda USL di Reggio Emilia	2.279	58,7%	32,5%	8,8%
Azienda USL di Modena	2.703	65,7%	25,4%	8,9%
Azienda USL di Bologna	4.291	87,9%	6,6%	5,5%
Azienda USL di Imola	589	14,1%	76,4%	9,5%
Azienda USL di Ferrara	1.514	66,5%	22,8%	10,7%
Azienda USL della Romagna	3.593	38,0%	49,1%	12,9%

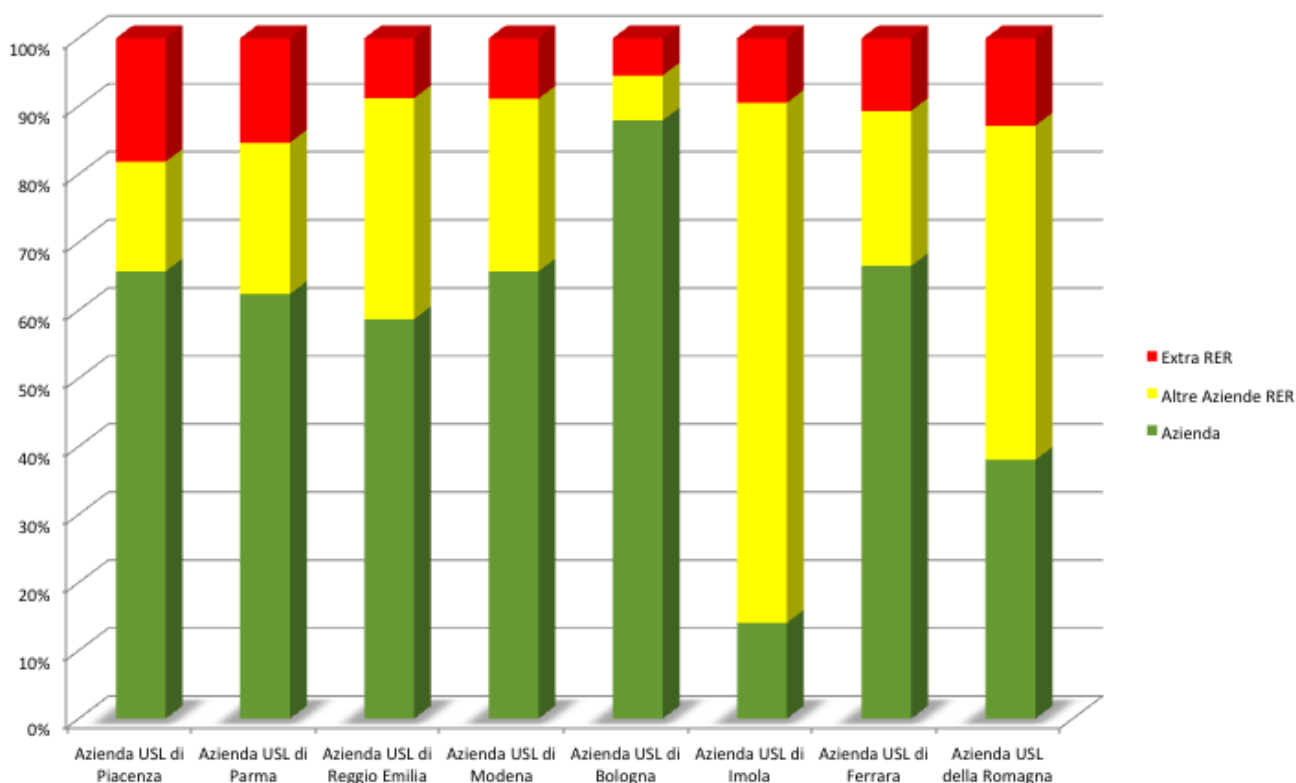


Figura 4 Indice di dipendenza della struttura della popolazione per Azienda USL

La Tabella 3 e la Figura 4 mettono in relazione le aziende USL di residenza dei pazienti emiliano-romagnoli con i territori a cui afferiscono le strutture di certificazione.

Si evidenzia che nella maggior parte dei casi più della metà dei pazienti viene certificata da strutture che insistono sulla stessa Azienda di competenza. Tale fenomeno è particolarmente rilevante nel territorio di Bologna dove la percentuale di assistiti in strutture insistenti sullo stesso territorio della USL di residenza raggiunge l'87,9%. La mobilità dei pazienti residenti a Imola e nella Romagna avviene prevalentemente verso i centri di Bologna.

4.2.4 Età alla certificazione

La Figura 5 illustra la distribuzione dei casi per età alla certificazione.

L'analisi di questo dato conferma quanto riportato nelle elaborazioni degli anni passati e cioè che il 28,64% delle diagnosi di malattia rara viene effettuata in età pediatrica (da 0 a 14 anni).

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

Il picco maggiore di certificazioni si osserva nella fascia 5-9 anni.

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

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

Un ulteriore picco nelle certificazioni si osserva nella fascia di età compresa tra i 35 e i 49 anni (21,56%), in cui le malattie degenerative vengono maggiormente diagnosticate in relazione alla manifestazione clinica.

Questi dati sono stati filtrati per "Azienda USL di competenza".

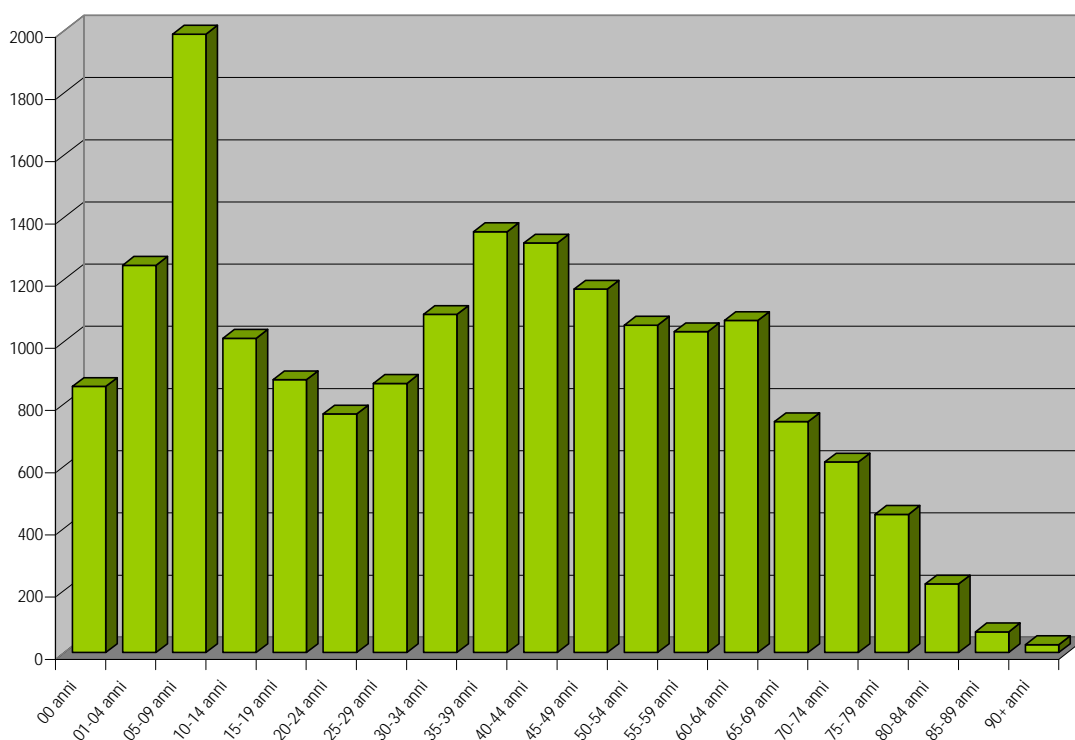


Figura 5 Distribuzione dei casi per età alla certificazione

4.2.5 Residenza

Nella Tabella 4 e nella Figura 6 vengono riportati i dati relativi alla residenza dei pazienti certificati dai centri della Regione Emilia-Romagna. Il 17,72% dei pazienti seguiti nei centri della Regione provengono da altre Regioni, in particolare da quelle limitrofe e dalla Puglia. Tale dato conferma quanto emerso negli anni precedenti, evidenziando la forte attrattività dei centri emiliano-romagnoli.

Dei 17.810 pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna 1.703 (9,56%) sono in carico presso strutture di altre Regioni. Nella Figura 7 vengono riportate le Regioni a cui afferiscono in i pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna.

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

Tabella 4 Azienda USL di residenza

Azienda/Regione di residenza	Numero casi
AUSL di Bologna	4.201
AUSL della Romagna	3.447
AUSL di Modena	2.620
AUSL di Reggio Emilia	2.225
AUSL di Parma	1.459
AUSL di Ferrara	1.423
AUSL di Piacenza	1.186
AUSL di Imola	577
Altre Regioni	3.690
Totale	20.828

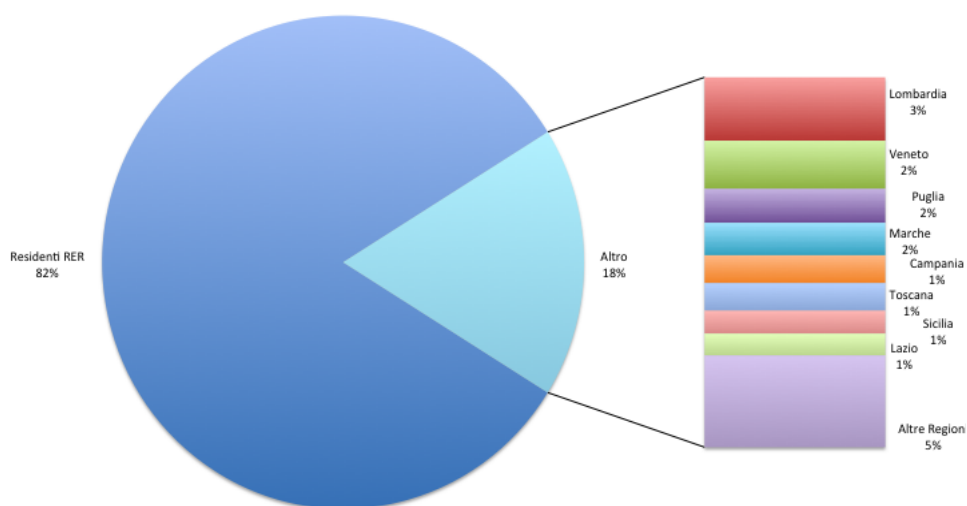


Figura 6 Distribuzione per residenza dei pazienti delle certificazioni effettuate dai centri della Regione Emilia-Romagna (mobilità attiva)

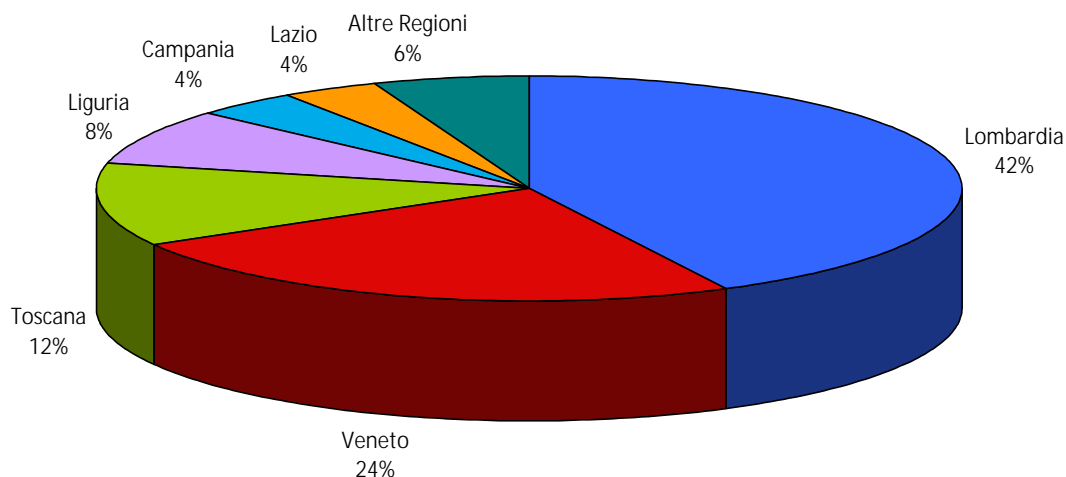


Figura 7 Regioni a cui afferiscono i centri in cui si recano i pazienti della Regione Emilia-Romagna (mobilità passiva)

4.3 Gruppi di patologie

Tabella 5 Patologie suddivise per gruppi

Gruppi di patologie	Numero casi	% assoluta	% cumulata
Malformazioni congenite	3.189	17,91%	17,91%
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	2.231	12,53%	30,43%
Malattie dell'apparato visivo	1.624	9,12%	39,55%
Malattie del sistema nervoso-SNC	1.543	8,66%	48,21%
Malattie delle ghiandole endocrine	1.534	8,61%	56,83%
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	1.426	8,01%	64,83%
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	1.243	6,98%	71,81%
Malattie del sistema nervoso-SNP	1.127	6,33%	78,14%
Malattie del sistema circolatorio	850	4,77%	82,91%
Tumori	573	3,22%	86,13%
Disturbi immunitari	550	3,09%	89,22%
Malattie del metabolismo (minerali)	533	2,99%	92,21%
Malattie del sistema digerente	373	2,09%	94,31%
Malattie del metabolismo (aminoacidi)	319	1,79%	96,10%
Malattie del metabolismo (lipidi)	199	1,12%	97,22%
Malattie del metabolismo	138	0,77%	97,99%
Malattie dell'apparato genito-urinario	131	0,74%	98,73%
Malattie del metabolismo (carboidrati)	81	0,45%	99,18%
Malattie del metabolismo (proteine)	68	0,38%	99,56%
Malattie infettive e parassitarie	58	0,33%	99,89%
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	20	0,11%	100,00%

L'analisi del dato conferma che il gruppo delle Malformazioni congenite è quello più rappresentato e che quattro gruppi di patologie (Sangue, Sistema nervoso, Malattie delle ghiandole endocrine e Malformazioni congenite) rappresentano poco meno del 50% delle diagnosi. L'analisi del dato è filtrata per Azienda USL di competenza.

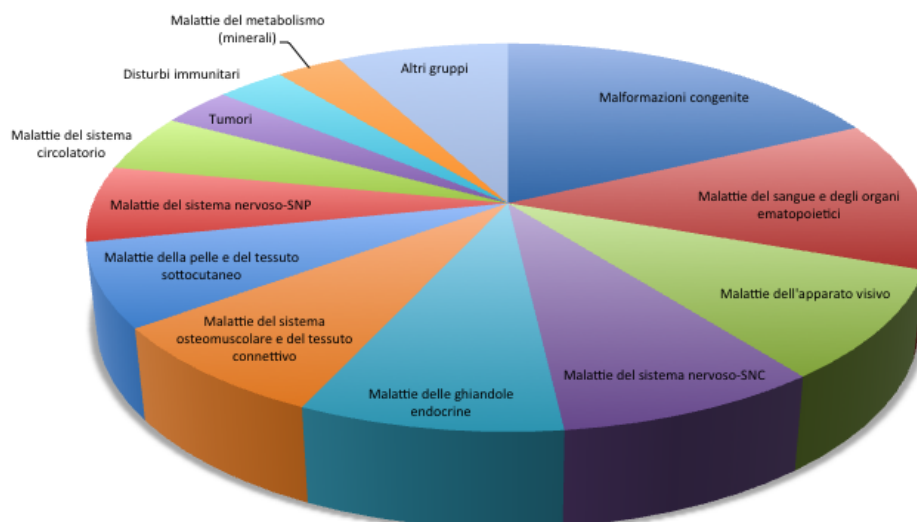


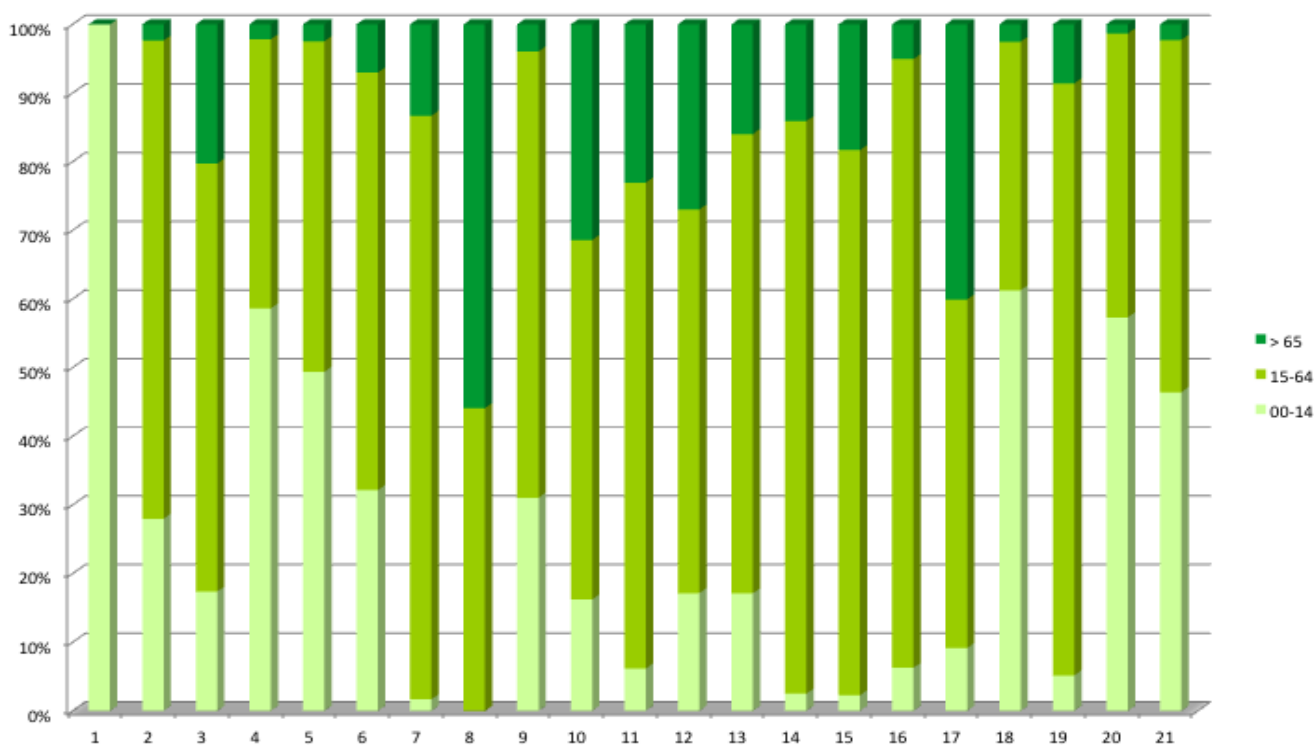
Figura 8 Patologie suddivise per gruppi

4.3.1 Casistica differenziata per gruppi di patologie: Età

La Figura 9 illustra l'età alla certificazione differenziata per gruppi di patologie.

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

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



- | | | | |
|----|--|----|--|
| 1 | Alcune condizioni morbose di origine perinatale | 11 | Malattie del sistema digerente |
| 2 | Disturbi immunitari | 12 | Malattie del sistema nervoso-SNC |
| 3 | Malattie del metabolismo | 13 | Malattie del sistema nervoso-SNP |
| 4 | Malattie del metabolismo (aminoacidi) | 14 | Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo |
| 5 | Malattie del metabolismo (carboidrati) | 15 | Malattie dell'apparato genito-urinario |
| 6 | Malattie del metabolismo (lipidi) | 16 | Malattie dell'apparato visivo |
| 7 | Malattie del metabolismo (minerali) | 17 | Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo |
| 8 | Malattie del metabolismo (proteine) | 18 | Malattie delle ghiandole endocrine |
| 9 | Malattie del sangue e degli organi ematopoietici | 19 | Malattie infettive e parassitarie |
| 10 | Malattie del sistema circolatorio | 20 | Malformazioni congenite |
| | | 21 | Tumori |

Figura 9 Distribuzione per gruppi di patologia ed età alla certificazione

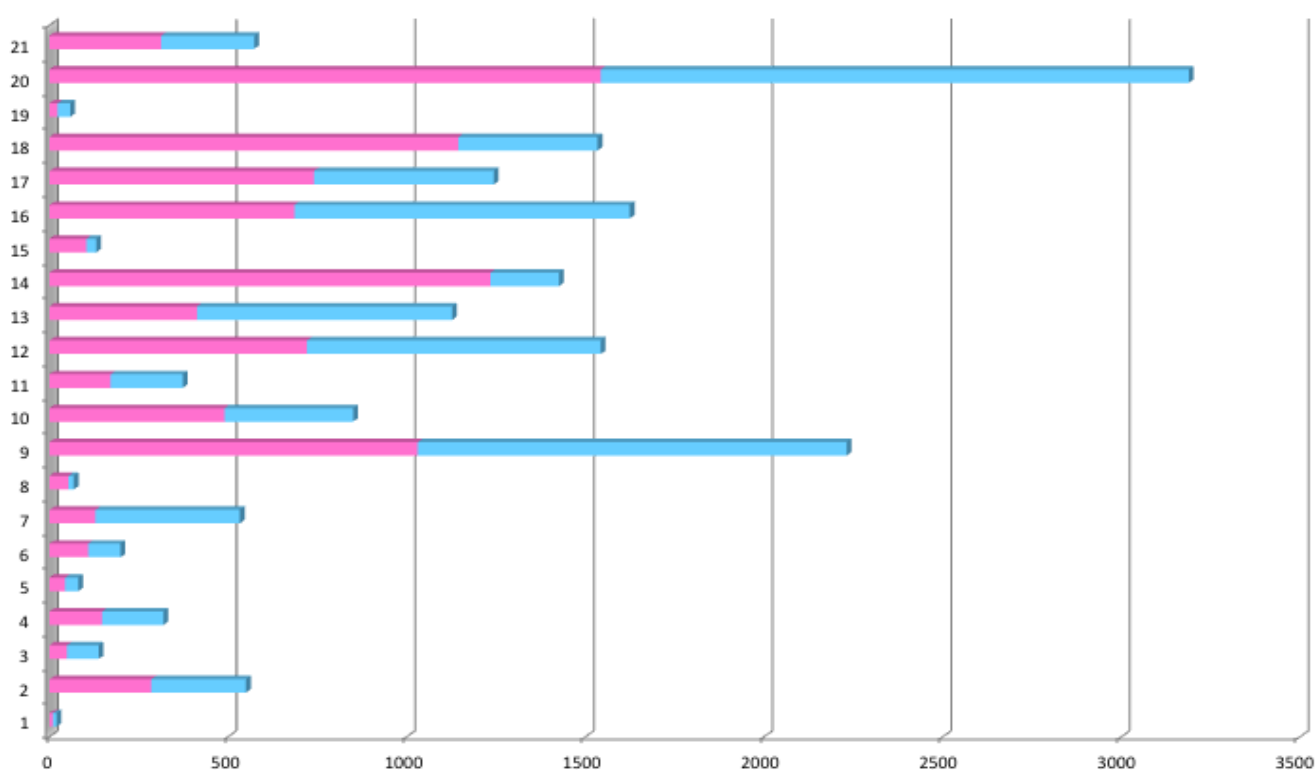
4.3.2 Casistica differenziata per gruppi di patologie: Sesso

La Figura 10 illustra la relazione tra gruppo di patologia e sesso.

Le malattie delle ghiandole endocrine, della pelle e del tessuto sottocutaneo, del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo e dell'apparato genito-urinario interessano maggiormente il sesso femminile.

Ad esclusione delle malattie delle ghiandole endocrine, le patologie afferenti a questi gruppi vengono certificate nell'età adulta.

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



- | | | | |
|----|--|----|--|
| 1 | Alcune condizioni morbose di origine perinatale | 11 | Malattie del sistema digerente |
| 2 | Disturbi immunitari | 12 | Malattie del sistema nervoso-SNC |
| 3 | Malattie del metabolismo | 13 | Malattie del sistema nervoso-SNP |
| 4 | Malattie del metabolismo (aminoacidi) | 14 | Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo |
| 5 | Malattie del metabolismo (carboidrati) | 15 | Malattie dell'apparato genito-urinario |
| 6 | Malattie del metabolismo (lipidi) | 16 | Malattie dell'apparato visivo |
| 7 | Malattie del metabolismo (minerali) | 17 | Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo |
| 8 | Malattie del metabolismo (proteine) | 18 | Malattie delle ghiandole endocrine |
| 9 | Malattie del sangue e degli organi ematopoietici | 19 | Malattie infettive e parassitarie |
| 10 | Malattie del sistema circolatorio | 20 | Malformazioni congenite |
| | | 21 | Tumori |

Figura 10 Distribuzione per gruppi di patologia e sesso

4.4 Patologie maggiormente certificate

La Tabella 6 riporta le 30 patologie più certificate, filtrando i dati per Azienda USL di competenza, quindi riferiti ai residenti nella Regione Emilia-Romagna.

Tabella 6 Patologie più frequentemente certificate (Azienda USL di competenza)

Patologia	Numero totale casi
CHERATOCONO	1.061
CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	1.051
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	794
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	709
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	578
EMOCROMATOSI EREDITARIA	480
NEUROFIBROMATOSI	461
TALASSEMIE	452
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	307
DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI	293
SINDROME DI KLINEFELTER	280
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	261
ACALASIA	245
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	244
FAVISMO	238
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	231
ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI	224
PEMFIGOIDE BOLLOSO	222
PEMFIGO	220
POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI	218
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	210
MALATTIA DI BEHCET	200
DEFICIENZA CONGENITA DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE	193
RETINITE PIGMENTOSA	190
IPERPLASIA ADRENALICA CONGENITA	185
SINDROME DI TURNER	181
EMOFILIA A	175
SINDROME DI ARNOLD-CHIARI	174
IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE	167
MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH	162

La Tabella 7 riporta le 20 patologie più certificate, filtrando i dati per Centro curante, quindi riferiti ai certificati emessi dai centri della Regione Emilia-Romagna, e comprendenti i certificati dei pazienti residenti in altre Regioni. Il dato che emerge è sovrapponibile a quello riportato nella tabella precedente.

Tabella 7 Patologie più frequentemente certificate (Centro certificante)

Patologia	pazienti	% riga	% cumulata
CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	1.160	5,6	5,6
CHERATOCONO	1.113	5,3	10,9
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	910	4,4	15,3
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	734	3,5	18,8
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	624	3,0	21,8
ESOSTOSI MULTIPLA	555	2,7	24,5
TALASSEMIE	538	2,6	27,1
EMOCROMATOSI EREDITARIA	490	2,4	29,4
NEUROFIBROMATOSI	487	2,3	31,7
NARCOLESSIA	480	2,3	34,0
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	315	1,5	35,6
DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI	303	1,5	37,0
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	284	1,4	38,4
SINDROME DI KLINEFELTER	281	1,3	39,7
SINDROME DI TURNER	281	1,3	41,1
MALATTIA DI BEHCET	278	1,3	42,4
IPERPLASIA ADRENALICA CONGENITA	274	1,3	43,7
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	270	1,3	45,0
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	265	1,3	46,3
FAVISMO	245	1,2	47,5
ALTRE PATOLOGIE	10.941	52,5	100
TOTALE	20.828	100	

Per un confronto tra le patologie più certificate dai singoli centri, si riporta nelle Tabelle successive (dalla Tabella 8 alla Tabella 18) l'elenco delle 20 patologie maggiormente certificate dai centri afferenti a ciascuna Azienda.

Dall'analisi emerge che:

- le prime 20 patologie descrivono nelle diverse Aziende quote differenti di casistica; infatti in alcune Aziende le prime 20 rappresentano quasi la totalità della casistica, mentre in altre rappresentano poco più della metà. Il primo dei due fenomeni è legato all'alta specializzazione (Istituto Ortopedico Rizzoli) o al numero limitato di patologie che l'Azienda tratta, il secondo è legato invece alla presenza all'interno della stessa Azienda di centri specializzati in branche diverse;
- patologie come le connettiviti indifferenziate, il cheratocono e la sclerosi laterale amiotrofica sono certificate in pressoché tutte le Aziende in quanto si tratta di patologie più frequenti pur nell'ambito delle malattie rare;
- patologie come le neurofibromatosi e le talassemie sono certificate in alcuni centri selezionati in quanto nei medesimi insistono centri Hub delle reti regionali come descritto nel capitolo 5;

- patologie come la narcolessia e l'esostosi multipla sono di pertinenza pressoché esclusiva rispettivamente dell'Azienda USL di Bologna e dell'Istituto Ortopedico Rizzoli: la casistica così elevata in relazione alla rarità delle due condizioni conferma una particolare eccellenza a livello nazionale con una conseguente forte mobilità attiva di questi Centri, come confermato dalla Tabella 21;
- la maggior parte dei casi di pubertà precoce idiopatica sono certificati dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, a conferma dell'alta specializzazione di tale Azienda nell'ambito delle patologie pediatriche.

Tabella 8 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda USL di Piacenza

Patologia	pazienti	% riga	% cumulata
CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	162	9,1	9,1
EMOCROMATOSI EREDITARIA	118	6,6	15,7
CHERATOCONO	80	4,5	20,2
TALASSEMIE	63	3,5	23,7
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	51	2,9	26,6
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	38	2,1	28,7
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	36	2,0	30,7
DISTROFIA ENDOTELIALE DI FUCHS	32	1,8	32,5
DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI	28	1,6	34,1
DEFICIENZA CONGENITA DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE	26	1,5	35,5
ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI	21	1,2	36,7
EMOFILIA A	18	1,0	37,7
PEMFIGO	16	0,9	38,6
COREA DI HUNTINGTON	11	0,6	39,2
DERMATOMIOSITE	11	0,6	39,9
MALATTIA DI BEHCET	11	0,6	40,5
FAVISMO	10	0,6	41,0
CONNETTIVITE MISTA	9	0,5	41,5
CRIOGLOBULINEMIA MISTA	9	0,5	42,0
PEMFIGOIDE BOLLOSO	9	0,5	42,5
ANEMIE EREDITARIE	8	0,4	43,0
ALTRE PATOLOGIE	1.017	57,0	100
TOTALE	1.784	100	

Tabella 9 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Patologia	pazienti	% riga	% cumulata
CHERATOCONO	176	4,8	4,8
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	107	2,9	7,8
NEUROFIBROMATOSI	99	2,7	10,5
SINDROME DI COGAN	71	2,0	12,4
FIBROSI RETROPERITONEALE	70	1,9	14,4
MALATTIA DI BEHCET	59	1,6	16,0
CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	57	1,6	17,6
DEFICIENZA CONGENITA DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE	55	1,5	19,1
DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI	52	1,4	20,5
PEMFIGOIDE BENIGNO DELLE MUCOSE	49	1,3	21,8
EMOFILIA A	44	1,2	23,0
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	44	1,2	24,3
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	42	1,2	25,4
ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI	40	1,1	26,5
SINDROME DI CHURG STRAUSS	40	1,1	27,6
ANOMALIE CONGENITE DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA	39	1,1	28,7
MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH	37	1,0	29,7
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	31	0,9	30,5
PEMFIGOIDE BOLLOSO	26	0,7	31,3
GRANULOMATOSI DI WEGENER	24	0,7	31,9
SFEROCITOSI EREDITARIA	22	0,6	33
ALTRE PATOLOGIE	2.456	67,5	100
TOTALE	3.640	100	

Tabella 10 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia

Patologia	pazienti	% riga	% cumulata
EMOCROMATOSI EREDITARIA	142	3,3	3,3
TALASSEMIE	113	2,6	6,0
MALATTIA DI BEHCET	89	2,1	8,1
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	87	2,0	10,1
CHERATOCONO	78	1,8	11,9
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	72	1,7	13,6
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	61	1,4	15,0
MALATTIA DI TAKAYASU	49	1,1	16,2
NEUROFIBROMATOSI	47	1,1	17,3
SINDROME DI DOWN	47	1,1	18,4
DEFICIENZA CONGENITA DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE	41	1,0	19,3
CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	38	0,9	20,2
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	37	0,9	21,1
GRANULOMATOSI DI WEGENER	36	0,8	21,9
DERMATOMIOSITE	35	0,8	22,8
OSTEODISTROFIE CONGENITE	35	0,8	23,6
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	34	0,8	24,4
SINDROME DI LENNOX GASTAUT	33	0,8	25,1
FAVISMO	31	0,7	25,9
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	29	0,7	26,5
ALTRE PATOLOGIE	3.138	73,5	100
TOTALE	4.272	100	

Tabella 11 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda USL di Modena

Patologia	pazienti	% riga	% cumulata
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	144	9,9	9,9
ACALASIA	106	7,3	17,3
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	102	7,0	24,3
SINDROME DI KLINFELTER	58	4,0	28,3
SINDROME DI KALLMANN	24	1,7	30,0
SINDROME DI TURNER	24	1,7	31,6
MALATTIA DI GAUCHER	22	1,5	33,1
SCLEROSI LATERALE PRIMARIA	19	1,3	34,5
PARAPLEGIA SPASTICA EREDITARIA	18	1,2	35,7
SINDROME DI ARNOLD-CHIARI	18	1,2	36,9
DISTROFIE MUSCOLARI	14	1,0	37,9
MALATTIA DI STEINERT	13	0,9	38,8
DISTROFIA DI LANDOUZY DEJERINE	11	0,8	39,6
NEUROPATIA TOMACULARE	11	0,8	40,3
NEUROPATIE EREDITARIE	11	0,8	41,1
SINDROME MELAS	11	0,8	41,9
SINDROME ADRENOGENITALE CONGENITA	9	0,6	42,5
NEUROFIBROMATOSI	8	0,6	43,0
ATASSIA CEREBELLARE EREDITARIA DI MARIE	7	0,5	43,5
GLICOGENOSI	7	0,5	44,0
ALTRE PATOLOGIE	811	56,0	100
TOTALE	1.448	100	

Tabella 12 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Patologia	pazienti	% riga	% cumulata
CHERATOCONO	167	9,4	9,4
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	146	8,2	17,6
ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI	99	5,6	23,2
EMOCROMATOSI EREDITARIA	98	5,5	28,7
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	81	4,6	33,3
TALASSEMIE	79	4,5	37,7
CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	67	3,8	41,5
POLIPOSI FAMILIARE	57	3,2	44,7
PEMFIGO	55	3,1	47,8
NEUROFIBROMATOSI	46	2,6	50,4
PEMFIGOIDE BOLLOSO	46	2,6	53,0
FAVISMO	39	2,2	55,2
PORFIRIE	38	2,1	57,4
CRIOGLOBULINEMIA MISTA	27	1,5	58,9
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	26	1,5	60,3
GRANULOMATOSI DI WEGENER	25	1,4	61,7
POLIANGIOITE MICROSCOPICA	25	1,4	63,2
MALATTIA DI BEHCET	24	1,4	64,5
SFEROCITOSI EREDITARIA	23	1,3	65,8
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	22	1,2	67,0
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	19	1,1	68
ALTRE PATOLOGIE	566	31,9	100
TOTALE	1.775	100	

Tabella 13 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda USL di Bologna

Patologia	pazienti	% riga	% cumulata
NARCOLESSIA	471	17,9	17,9
CHERATOCONO	315	12,0	29,9
ATROFIA OTTICA DI LEBER	220	8,4	38,2
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	117	4,4	42,7
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	97	3,7	46,4
CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	91	3,5	49,8
MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH	81	3,1	52,9
MALATTIA DI STEINERT	80	3,0	55,9
SINDROME DI LENNOX GASTAUT	75	2,9	58,8
SINDROME DI ARNOLD-CHIARI	60	2,3	61,1
DISTROFIE MUSCOLARI	52	2,0	63,1
COREA DI HUNTINGTON	48	1,8	64,9
NEUROFIBROMATOSI	48	1,8	66,7
SINDROME DI KEARNS SAYRE	46	1,7	68,5
DISTROFIA DI DUCHENNE	45	1,7	70,2
MALATTIE SPINOCEREBELLARI	45	1,7	71,9
SCLEROSI TUBEROSA	42	1,6	73,5
AMILOIDOSI PRIMARIE E FAMILIARI	41	1,6	75,0
NEUROPATIE EREDITARIE	41	1,6	76,6
MIOPATIE CONGENITE EREDITARIE	36	1,4	78,0
DISTONIA DI TORSIONE IDIOPATICA	32	1,2	79
ALTRE PATOLOGIE	548	20,8	100
TOTALE	2.631	100	

Tabella 14 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Patologia	pazienti	% riga	% cumulata
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	518	9,8	9,8
IPERPLASIA ADRENALICA CONGENITA	244	4,6	14,4
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	210	4,0	18,4
SINDROME DI TURNER	209	3,9	22,3
POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI	200	3,8	26,1
NEUROFIBROMATOSI	180	3,4	29,5
DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI	149	2,8	32,3
SINDROME DI MARFAN	141	2,7	34,9
CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	134	2,5	37,5
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	131	2,5	39,9
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	129	2,4	42,4
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	124	2,3	44,7
IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE	119	2,2	47,0
SINDROME DI KLINEFELTER	100	1,9	48,9
EMOCROMATOSI EREDITARIA	93	1,8	50,6
SINDROME DA PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE	91	1,7	52,3
SINDROME DI NOONAN	90	1,7	54,0
RETINITE PIGMENTOSA	89	1,7	55,7
ACALASIA	87	1,6	57,4
FAVISMO	78	1,5	58,8
PEMFIGO	73	1,4	60
ALTRE PATOLOGIE	2.108	39,8	100
TOTALE	5.297	100	

Tabella 15 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda USL di Imola

Patologia	pazienti	% riga	% cumulata
CHERATOCONO	65	36,3	36,3
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	49	27,4	63,7
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	19	10,6	74,3
NEUROFIBROMATOSI	16	8,9	83,2
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	7	3,9	87,2
SINDROMI DA ANEUPLOIDIA CROMOSOMICA	7	3,9	91,1
SINDROME DI KLINEFELTER	6	3,4	94,4
SINDROME DI WILLIAMS	4	2,2	96,6
SINDROME DI DI GEORGE	3	1,7	98,3
SINDROME DI PRADER WILLI	2	1,1	99,4
SINDROME DI ANGELMAN	1	0,6	100
TOTALE	179	100	

Tabella 16 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

Patologia	pazienti	% riga	% cumulata
CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	460	25,2	25,2
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	250	13,7	38,8
TALASSEMIE	206	11,3	50,1
CHERATOCONO	95	5,2	55,3
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	56	3,1	58,3
ANOMALIE CONGENITE DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA	54	3,0	61,3
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	50	2,7	64,0
MALATTIA DI BEHCET	38	2,1	66,1
SINDROME DI KLINEFELTER	38	2,1	68,2
DISTONIA DI TORSIONE IDIOPATICA	35	1,9	70,1
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	32	1,7	71,8
DERMATOMIOSITE	32	1,7	73,6
POLIMIOSITE	30	1,6	75,2
GRANULOMATOSI DI WEGENER	28	1,5	76,8
FAVISMO	23	1,3	78,0
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	21	1,1	79,2
CONNETTIVITE MISTA	19	1,0	80,2
SINDROME DI CHURG STRAUSS	19	1,0	81,2
DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI	18	1,0	82,2
PEMFIGO	18	1,0	83,2
MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH	15	0,8	84,0
ALTRE PATOLOGIE	292	16,0	100
TOTALE	1.829	100	

Tabella 17 Patologie maggiormente certificate dall'Azienda USL della Romagna

Patologia	pazienti	% riga	% cumulata
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	122	8,0	8,0
CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	96	6,3	14,3
CHERATOCONO	87	5,7	20,1
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	67	4,4	24,5
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	67	4,4	28,9
CISTITE INTERSTIZIALE	63	4,1	33,0
PEMFIGOIDE BOLLOSO	61	4,0	37,0
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	58	3,8	40,9
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	50	3,3	44,1
FAVISMO	47	3,1	47,2
MALATTIA DI LYME	44	2,9	50,1
DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI	43	2,8	53,0
PEMFIGO	42	2,8	55,7
EMOFILIA A	38	2,5	58,2
ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI	37	2,4	60,7
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	37	2,4	63,1
DEFICIENZA CONGENITA DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE	36	2,4	65,5
MALATTIA DI BEHCET	29	1,9	67,4
MALATTIA DI FABRY	27	1,8%	69,1
POLIMIOSITE	27	1,8%	70,9
GASTROENTERITE EOSINOFILA	25	1,6	72,6
ALTRE PATOLOGIE	417	27,4	100
TOTALE	1520	100	

Tabella 18 Patologie maggiormente certificate dall'Istituto Ortopedico Rizzoli

Patologia	pazienti	% riga	% cumulata
ESOSTOSI MULTIPLA	542	72,9	72,9
OSTEOGENESI IMPERFETTA	61	8,2	81,2
SINDROME DI EHLERS-DANLOS	23	3,1	84,3
NEUROFIBROMATOSI	15	2,0	86,3
SINDROME DI PRADER WILLI	15	2,0	88,3
DISPLASIA FIBROSA	12	1,6	89,9
ARTROGRIPOSI MULTIPLE CONGENITE	11	1,5	91,4
SINDROME DI MAFFUCCI	11	1,5	92,9
ACONDROPLASIA	9	1,2	94,1
MALATTIA DI FAIRBANK	7	0,9	95,0
ISTIOCITOSI X	6	0,8	95,8
SINDROME DI KLIPPEL FEIL	6	0,8	96,6
ATROFIE MUSCOLARI SPINALI	3	0,4	97,0
DISCONDROSTEOSI	3	0,4	97,4
OSTEODISTROFIE CONGENITE	3	0,4	97,8
RACHITISMO IPOFOSFATEMICO VITAMINA D-RESISTENTE	3	0,4	98,3
SINDROME DI ARNOLD-CHIARI	3	0,4	98,7
MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH	2	0,3	98,9
MIOPATIA CENTRAL CORE	2	0,3	99,2
SINDROME DI MCCUNE ALBRIGHT	2	0,3	99,5
DISTROFIA DI LANDOUZY DEJERINE	1	0,1	99,6
ALTRE PATOLOGIE	3	0,4	100,0
TOTALE	743	100,0	

La Tabella 19 illustra, per ciascuna Azienda sanitaria sede di centri autorizzati per la diagnosi e il trattamento delle malattie rare, il numero delle condizioni trattate dalla Azienda rispetto al totale delle condizioni rare registrate in Regione Emilia-Romagna (che ammonta a 389 condizioni, comprendenti singole patologie e gruppi di patologie).

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

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

Tabella 19 Numero di condizioni registrate dalle Aziende sanitarie

Azienda certificatrice	No. Malattie registrate	Percentuale rispetto al totale delle malattie registrate in RER
Azienda USL di Piacenza	69	18%
Azienda USL di Modena	57	15%
Azienda USL di Bologna	107	28%
Azienda USL di Imola	11	3%
Azienda USL della Romagna	88	23%
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma	155	40%
Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia	204	52%
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena	145	37%
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna	252	65%
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara	89	23%
Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna	24	6%

La Tabella 20 riporta le 20 patologie più certificate tra i residenti in altre Regioni. I principali Centri che seguono queste patologie corrispondono in molti casi ai centri Hub identificati nelle reti Hub & Spoke attivate o ai centri afferenti agli IRCCS della Regione.

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

Patologia	Numero casi
ESOSTOSI MULTIPLA	443
NARCOLESSIA	338
ATROFIA OTTICA DI LEBER	167
CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	131
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	121
TALASSEMIE	106
SINDROME DI TURNER	101
CHERATOCONO	99
IPERPLASIA ADRENALICA CONGENITA	88
MALATTIA DI BEHCET	88
SINDROME DA PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE	78
SINDROME DI MARFAN	74
FIBROSI RETROPERITONEALE	58
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	57
SINDROME DI COGAN	53
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	49
OSTEOGENESI IMPERFETTA	45
NEUROFIBROMATOSI	42
ANOMALIE CONGENITE DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA	40
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	38

Per evidenziare la capacità attrattiva regionale la Tabella 21 mostra quali sono le patologie con la quota di pazienti extra RER più alta (superiore al 50%), evidenziando in questo modo, al di là della frequenza assoluta dei casi, la massima richiesta extra regionale. Sono state escluse le patologie con meno di 20 casi complessivi.

Tabella 21 Patologie più frequentemente certificate tra i residenti in altre Regioni

Patologia	Numero totale casi	% pazienti residenti extra RER
SINDROME DA PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE	93	84%
ESOSTOSI MULTIPLA	555	80%
ATROFIA OTTICA DI LEBER	226	74%
NARCOLESSIA	480	70%
SINDROME DI COGAN	76	70%
FIBROSI RETROPERITONEALE	89	65%
RACHITISMO IPOFOSFATEMICO VITAMINA D-RESISTENTE	22	64%
LINFOANGIOLEIOMIOMATOSI	46	59%
SINDROME DI VOGT-KOYANAGI-HARADA	31	58%
OSTEOGENESI IMPERFETTA	84	54%

4.5 Piani terapeutici

4.5.1 Dati generali

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

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

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

Dall'introduzione del piano terapeutico nel Sistema Informativo al 31/12/2015, sono stati inseriti 13.303 piani terapeutici individuali, di cui 2.149 attivi. I pazienti che hanno usufruito di almeno un PTP sono 4.337 pazienti; mediamente i piani terapeutici per paziente sono 3 e ogni piano contiene una media di 3,7 prescrizioni.

Nella Tabella 22 e nella Figura 11 vengono riportati i dati relativi all'Azienda USL di residenza dei pazienti per i quali è stato inserito almeno un PTP.

Tabella 22 Distribuzione dei PTP per Azienda USL di residenza

Azienda USL di residenza	Numero totale piani
Azienda USL di Bologna	3.208
Azienda USL di Modena	2.844
Azienda USL della Romagna	2.781
Azienda USL di Ferrara	1.232
Azienda USL di Reggio Emilia	1.260
Azienda USL di Parma	774
Azienda USL di Piacenza	729
Azienda USL di Imola	509

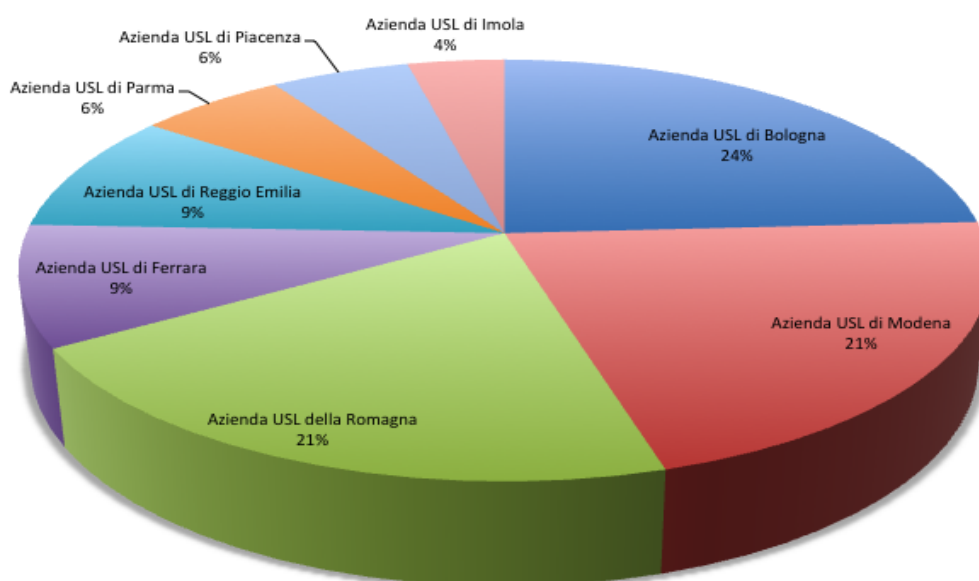


Figura 11 Distribuzione dei PTP per Azienda USL di residenza

Nella Tabella 23 vengono riportati i dati relativi all'età alla prescrizione. Il dato conferma che circa il 30% delle prescrizioni è riferito a pazienti in età pediatrica. La sola fascia di età compresa tra i 5 e i 9 anni copre il 13,98% di tutte le prescrizioni.

Tabella 23 Età alla prescrizione dei PTP

Età alla prescrizione	Numero piani	% assoluta	% cumulata
00a	355	2,67%	2,67%
01-04a	840	6,31%	8,98%
05-09a	1.860	13,98%	22,96%
10-14a	1.017	7,64%	30,61%
15-19a	800	6,01%	36,62%
20-24a	521	3,92%	40,54%
25-29a	561	4,22%	44,76%
30-34a	540	4,06%	48,82%
35-39a	842	6,33%	55,15%
40-44a	894	6,72%	61,87%
45-49a	773	5,81%	67,68%
50-54a	737	5,54%	73,22%
55-59a	709	5,33%	78,55%
60-64a	721	5,42%	83,97%
65-69a	649	4,88%	88,84%
70-74a	676	5,08%	93,93%
75-79a	508	3,82%	97,74%
80-84a	249	1,87%	99,62%
85-89a	44	0,33%	99,95%
90+a	7	0,05%	100,00%

La Tabella 24 riporta le 10 malattie/gruppi di malattie più rappresentate nei PTP, che insieme rappresentano il 61,27% della totalità dei PTP.

Tabella 24 Malattie/Gruppi di malattie maggiormente rappresentati nei PTP

Codice di esenzione	Malattia/Gruppo di riferimento	Numero PTP inseriti
RF0100	Sclerosi laterale amiotrofica	2.168
RC0040	Pubertà precoce idiopatica	1.206
RDG010	Anemie ereditarie	1.088
RCG040	Disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi	897
RCG020	Sindromi adrenogenitali congenite	838
RFG110	Distrofie retiniche ereditarie	467
RF0150	Narcolessia	428
RF0130	Sindrome di Lennox Gastaut	334
RN0690	Sindrome di Klinefelter	296
RC0010	Deficienza di ACTH	198

Tabella 25 Principi attivi maggiormente prescritti

Principio attivo	Totale prescrizioni
Riluzolo	2.033
Tocoferolo Alfa	1.625
Levoacetilcarnitina Cloridrato	1.064
Leuprorelina Acetato	910
Idrocortisone	868
Fludrocortisone Acetato	640
Testosterone	584
Lansoprazolo	553
Acido Ascorbico	518
Deferoxamina Mesilato	516
Colecalciferolo	503
Acido Folico	458
Deferasirox	445
Baclofene	416
Idebenone	397
Acido Acetilsalicilico	395
Modafinil	380
Deferiprone	371
Triptorelina	354
Amitriptilina Cloridrato	348
Pregabalin	307
Levetiracetam	297
Calcifediolo	283
Clobazam	252
Riboflavina (Galenico)	251

La Tabella 25 riporta i 25 principi attivi più prescritti nei PTP, che rappresentano il 48,93% del totale delle prescrizioni.

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

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

4.5.2 Dati relativi alle autorizzazioni del GTMR

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

Al 31.12.2015, il GTMR ha valutato 5.313 PTP comprendenti 10.311 richieste, riferite a 2.180 pazienti.

In Figura 12 è rappresentato l'andamento per anno dei piani valutati. Si osserva che il numero delle richieste è in costante aumento nel tempo: questo fenomeno è ascrivibile alla maggiore disponibilità di letteratura scientifica riferita non solo alla ricerca di nuove molecole, ma anche all'utilizzo di molecole già esistenti nel trattamento delle patologie rare. Tale disponibilità permette ai clinici di prescrivere maggiormente farmaci in fascia C e/o off label.

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

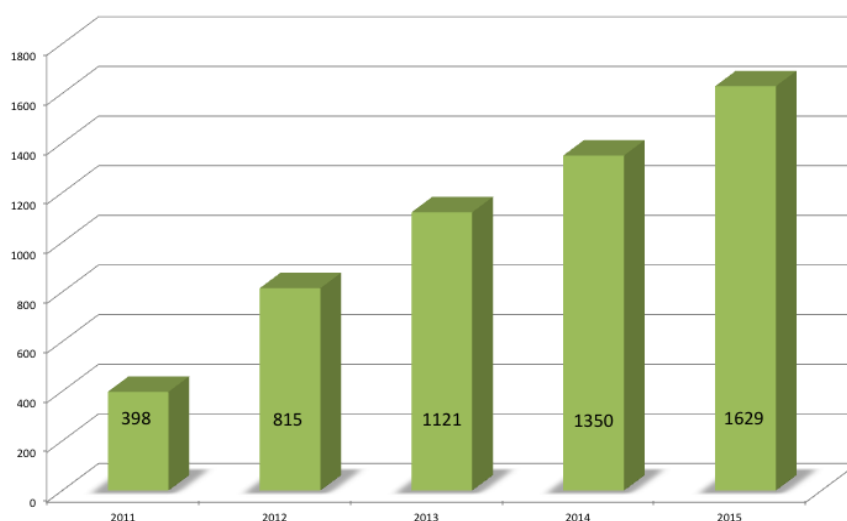


Figura 12 Andamento dei piani valutati dal GTMR

La Figura 13 riporta le categorie dei prodotti per i quali viene richiesta l'erogazione gratuita.

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

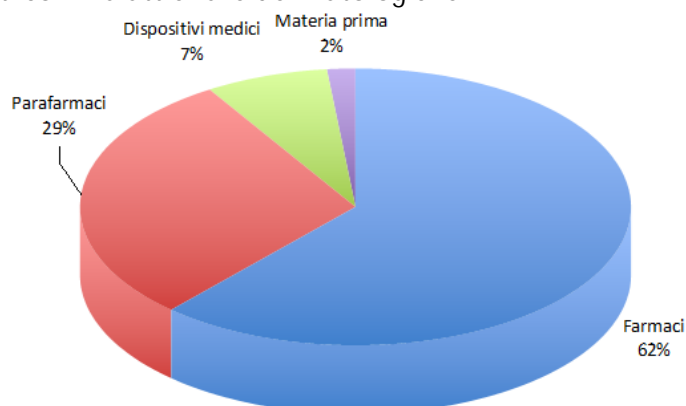


Figura 13 Tipologia dei prodotti richiesti al GTMR

Nella Figura 14 viene riportata la distribuzione per età di prescrizione relativa ai piani attualmente attivi contenenti richieste di valutazione da parte del GTMR. Si può notare che l'andamento dell'età di prescrizione ricalca solo in parte quello dell'età di certificazione delle malattie rare descritto nella Figura 5 e quello relativo all'età alla prescrizione relativo a tutti i PTP descritto nel paragrafo precedente.

Le patologie che vengono certificate in età adulta necessitano di trattamenti che devono essere valutati dal GTMR.

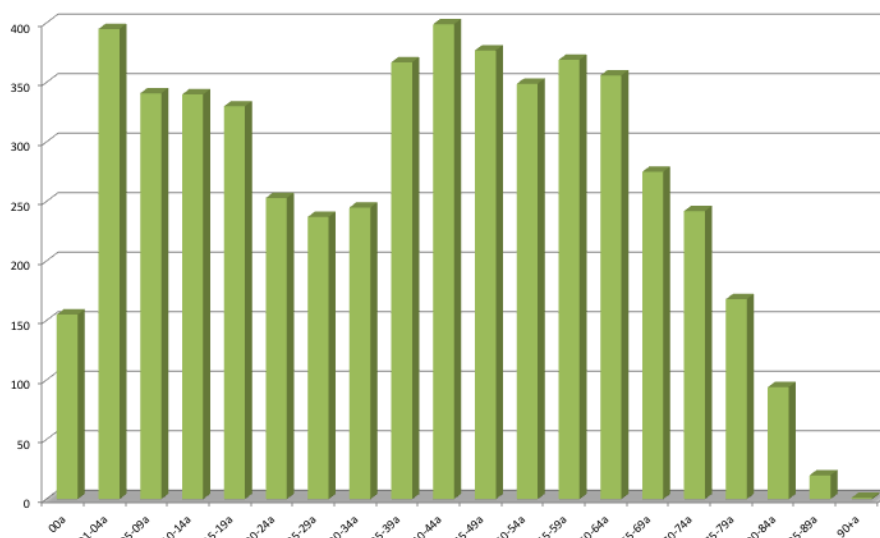


Figura 14 Distribuzione per età di prescrizione relativa ai piani attualmente attivi contenenti richieste di valutazione da parte del GTMR

La Tabella 26 illustra i gruppi di patologie più rappresentati nei piani contenenti richieste al GTMR. Il gruppo che comprende il maggior numero di richieste è quello delle malattie del sistema nervoso centrale (20,95%).

Tabella 26 Distribuzione per gruppi di patologia relativa ai pazienti con piani contenenti richieste di valutazione da parte del GTMR

Gruppi di patologie	no. pazienti con richieste al GTMR	% sul totale dei pazienti con richieste al GTMR
Malattie del sistema nervoso (snc)	463	21,24%
Malattie dell'apparato visivo	197	9,04%
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	185	8,49%
Anomalie cromosomiche	131	6,01%
Malattie delle ghiandole endocrine	118	5,41%
Malattie del metabolismo (aminoacidi)	117	5,37%
Malattie del sistema circolatorio	101	4,63%
Malattie del sistema nervoso (snp)	95	4,36%
Malattie mitocondriali e dei perossisomi	82	3,76%
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	79	3,62%
Malformazioni complesse	78	3,58%
Malformazioni dermatologiche	73	3,35%
Malattie dell'apparato genito-urinario	70	3,21%
Altri gruppi	391	17,94%

La Tabella 27 illustra i 20 principi attivi per i quali è stato richiesto il maggior numero di volte l'autorizzazione all'erogazione gratuita.

Molti di questi corrispondono a quelli elencati nella Tabella 25 e si riferiscono in particolare a malattie del sistema nervoso centrale, a malattie reumatologiche, a malattie oculari e a malattie endocrinologiche, a conferma di quanto illustrato nella Tabella 26.

Tabella 27 Principi attivi maggiormente richiesti

Principio attivo	Numero richieste totali
Levoacetilcarnitina cloridrato	815
Testosterone	496
Acido folico	189
Riboflavina (galenico)	143
Clobazam	133
Idroxiclorochina solfato	133
Omega polienoici (esteri etilici di acidi grassi polinsaturi)	133
Immunoglobulina umana normale	128
Metotrexato sodico	123
Ubidecarenone	113
Acido ascorbico	99
Micofenolato mofetile	86
Rituximab	83
Tiamina cloridrato	78
Creatina monoidrato (galenico)	72
Colecalciferolo	65
Nitrazepam	65
Retinolo palmitato	64
Acetilcisteina	59
Condroitin sodio solfato/sodio ialuronato	59

La Figura 15 riassume i pareri espressi dal GTMR. La maggioranza dei pareri negativi è riferita alle richieste provenienti dai Centri delle altre Regioni in quanto la documentazione che accompagna la richiesta non sempre è esaustiva per la valutazione.

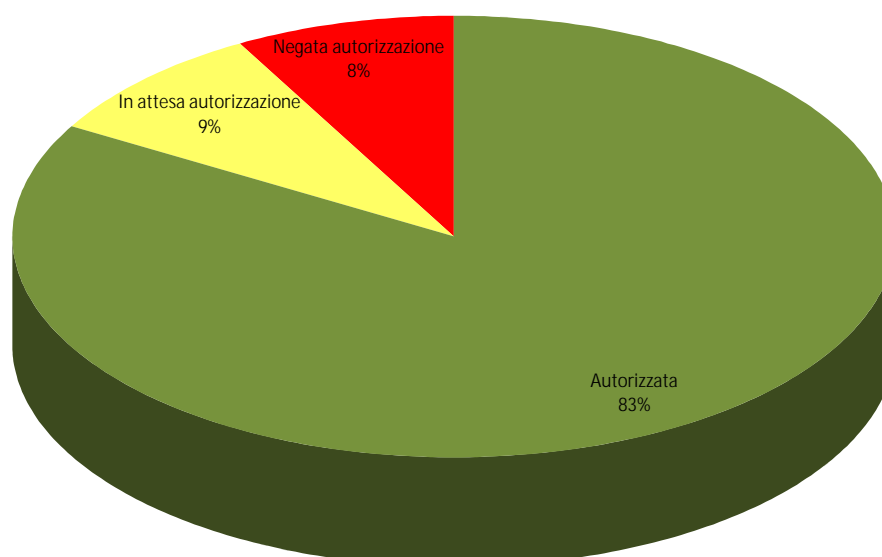


Figura 15 Pareri del GTMR

5 Reti HUB & SPOKE

Il modello Hub & Spoke è definito sulla base di quanto espresso nel Piano Sanitario Regionale 1999-2001 e nella delibera RER n. 556/2000 "Approvazione di linee guida per l'attuazione del Piano Sanitario Regionale 1999-2001".

La delibera regionale n.1267/2002 "Approvazione di linee guida per l'organizzazione delle aree di attività di livello regionale secondo il modello Hub & Spoke" comprende le malattie rare tra le discipline per le quali è prevista l'attivazione di reti Hub & Spoke.

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

Attualmente le reti di questo tipo sono riassunte in Tabella 28.

Tabella 28 Reti Hub & Spoke per malattie rare attivate

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

In ogni rete sono specificate le funzioni degli Hub e degli Spoke e per ogni patologia/gruppo di patologie sono identificati dei percorsi diagnostico-assistenziali condivisi per la presa in carico degli assistiti con una metodologia uniforme su tutto il territorio regionale, compresa la definizione di protocolli terapeutici nell'utilizzo di farmaci inclusi e non inclusi nei Livelli Essenziali di Assistenza innovativi e ad alto costo.

Le funzioni del centro Hub sono riassunte di seguito:

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

Le funzioni del centro Spoke:

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

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

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

E' in corso la mappatura delle attività delle Aziende Sanitarie della Regione relative ai tumori rari, al fine di istituzionalizzare la rete di assistenza.

6 Lo screening neonatale per le malattie metaboliche ereditarie

Il Centro screening regionale è individuato presso la Clinica Pediatrica e il Laboratorio centralizzato dell'Ospedale S. Orsola di Bologna, ha avviato sperimentalmente lo screening dell'ipotiroidismo nel 1978 e negli anni successivi ha allargato la propria attività allo screening di fenilchetonuria, sindrome adrenogenitale congenita, galattosemia e fibrosi cistica.

Da alcuni anni la tecnologia della spettrometria di massa (tandem mass) ha reso disponibili per lo screening neonatale altre metodiche di diagnosi precoce per patologie metaboliche che, utilizzando gli stessi cartoncini già in uso per l'attuale screening neonatale, offrono la possibilità di diagnosticare in epoca perinatale oltre 40 malattie.

A questo proposito – nell'attesa delle opportune indicazioni nazionali – il Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali ha costituito un gruppo di lavoro con il compito di approfondire la tematica.

Gli obiettivi che si sono individuati per definire una corretta strategia preventiva ed assistenziale sono i seguenti:

riorganizzazione e qualificazione dell'attuale modalità di esecuzione dello screening neonatale (v. informatizzazione dei percorsi, formazione operatori, raccolta centralizzata dei campioni in tempo reale di 24-48h) ed il rispetto dei tempi di analisi e refertazione richiesti dal programma;

informatizzazione dell'intero sistema (comprendente: laboratorio centralizzato, punti nascita, restituzione a punti nascita, Centro clinico e pediatra di libera scelta (progetto SOLE), comprensiva dell'adozione di un nuovo tipo di cartoncino (adeguato al rispetto della privacy) e della sua movimentazione;

definizione delle procedure, delle risorse destinate e delle responsabilità del Centro clinico relative al richiamo ed alla valutazione di conferma clinica delle patologie rilevate con lo screening neonatale.

I lavori del gruppo tecnico hanno permesso di:

- verificare la necessità di un adeguamento del sistema organizzativo della rete clinica e laboratoristica per lo screening neonatale, attualmente rivolto a 5 patologie di tipo endocrino e metabolico, per cui sono già in atto interventi della Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, in particolare per l'informatizzazione dell'intero sistema ed il miglioramento tecnico-organizzativo della raccolta ed analisi tempestiva del materiale biologico.
- proporre l'allargamento dello screening neonatale alle 19 malattie per cui l'evidenza scientifica pone le più forti raccomandazioni, secondo quanto riportato nelle Linee Guida USA e nazionali; tali patologie per cui si propone l'avvio dello screening neonatale attraverso metodica LC/MS/MS sono:

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

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

Difetti di ossidazione acidi grassi: Difetti della acil-CoA deidrogenasi a catena media (MCA D); Difetti della acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga (VLCAD); Difetti della idrossiacil-CoA

deidrogenasi a catena lunga (LCHAD); Deficit della proteina trifunzionale; Deficit di uptake della carnitina; Acidemia glutarica tipo II.

- prevedere, contestualmente all'avvio e sperimentazione dello screening allargato, la definizione della rete clinica esperta di centri e/o di un pool di professionisti operanti nelle strutture sanitarie dell'Emilia-Romagna, la cui provata esperienza e competenza garantisca l'offerta di accessibilità e continuità assistenziale alle famiglie di bambini con patologie endocrine o metaboliche rare. Ciò deve prevedere una funzione regionale di supporto e monitoraggio in continuità con il presente gruppo di lavoro e la chiara definizione di ruoli, compiti e responsabilità dei singoli "nodi" esperti - aziendali o sovra-aziendali - clinici e laboratoristici.
- concordare che la fase di conferma del sospetto di patologia endocrina o metabolica rilevata attraverso lo screening neonatale, è compito del Centro screening neonatale regionale unitamente al Laboratorio dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. Il Centro screening neonatale regionale svolge un ruolo centrale di riferimento per il coordinamento degli interventi mirati alla comunicazione della diagnosi alla famiglia e della conseguente comunicazione dei nodi regionali della rete per la specifica patologia o dei centri extra-regionali con cui vanno stabilite formali relazioni di interazione.
- sottolineare che, benché la rete clinica e laboratoristica per l'assistenza alle malattie endocrine e metaboliche ereditarie in età pediatrica preveda un forte coinvolgimento delle strutture ospedaliere, va comunque definito in sede locale il percorso integrato con le realtà territoriali (pediatria di libera scelta; NPIA; UVP, etc.) affinché sia garantito alla famiglia il necessario supporto per tutte le funzioni di continuità assistenziale e di accesso ai diritti e benefici correlati alla situazione di patologia del loro bambino (v. certificazione di disabilità; esenzione ticket; dispensazione di farmaci ed alimenti; etc.).
- prevedere che il referente organizzativo provveda alla necessaria organizzazione per il ricovero ospedaliero per i piccoli pazienti risultati positivi allo screening.

Attualmente lo screening neonatale allargato è oggetto di una proposta di Legge e di una proposta di Decreto Ministeriale, e il tavolo interregionale malattie rare sta lavorando insieme al Ministero della Salute al fine di uniformare lo screening neonatale su tutto il territorio nazionale e di organizzare la presa in carico dei piccoli pazienti utilizzando le solide competenze delle regioni già organizzate.

L'attività di screening non vuole limitarsi alla sola realizzazione dello screening neonatale allargato mediante tandem mass, ma ha l'ambizione di proporre un percorso integrato di assistenza e presa in carico della maggior parte delle patologie metaboliche congenite attualmente diagnosticabili. Questo è un elemento di forte innovazione rispetto alle attuali limitate esperienze regionali.

Il modello di assistenza si realizza attraverso l'individuazione di una rete regionale di specifiche strutture cliniche e laboratoristiche che acquisiscono o rinforzano le competenze ed esperienze specifiche per raggiungere alti livelli di qualità, nell'interesse centrale del paziente e del nucleo familiare.

L'efficacia della rete, individuata con delibera di Giunta regionale n. 1898/11, è garantita da specifici incontri di informazione-formazione rivolti non solo al personale sanitario coinvolto, ma anche ai pediatri di libera scelta e alle famiglie.

Per tutti gli operatori del settore, così come per i genitori, deve aumentare da una parte la conoscenza delle possibilità diagnostico-terapeutiche delle malattie metaboliche e dall'altra la consapevolezza che la tecnologia della tandem mass non garantisce di per sé la risoluzione di ogni problema e la prevenzione di ogni malattia metabolica.

7 Collegamento con altri flussi informativi

7.1 Registro regionale per le malformazioni congenite (IMER)

Il Registro IMER ha le seguenti finalità:

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

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

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

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

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

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

Nelle Tabella 29 e Tabella 30 viene presentato il confronto tra i dati desunti dal Registro delle Malattie Rare e quelli desunti dal registro IMER nel periodo 2009-2013. E' tuttavia da rilevare che vi è una differente classificazione nei due flussi e che nel Registro delle Malattie Rare non sono comprese tutte le condizioni malformative possibilmente diagnosticabili. Pur con queste considerazioni il confronto tra i dati dei due registri permette di rilevare una buona sovrapposizione sia in termini qualitativi che quantitativi dei dati presenti.

Nel periodo analizzato, il Registro delle Malattie Rare ha identificato 271 soggetti con anomalie di cui 194 (72%) in comune con il Registro IMER e 58 casi identificati esclusivamente dal Registro Malattie Rare, come evidenziato nella Figura 16.

L'analisi dei casi ha permesso di meglio specificare la diagnosi della condizione malformativa nel Registro IMER in 19 casi.

Tabella 29 Casi IMER identificati nel periodo 2009-2013

Registro IMER	2009	2010	2011	2012	2013	Totale
Nati	450	358	467	409	417	2.101
IVG	196	137	131	150	111	725
SDO	208	500	460	398	470	2.036
CedAP	134	39	30	28	8	239
Totale	988	1.034	1.088	985	1.006	5.101

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

Casi	2009	2010	2011	2012	2013	Totale
Esclusivi Registro Rare	24	8	11	15	20	78
In comune tra i due Registri	45	65	48	36	61	255
Cambio diagnosi	4	3	6	6	13	32
Totale	73	76	65	57	94	365

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

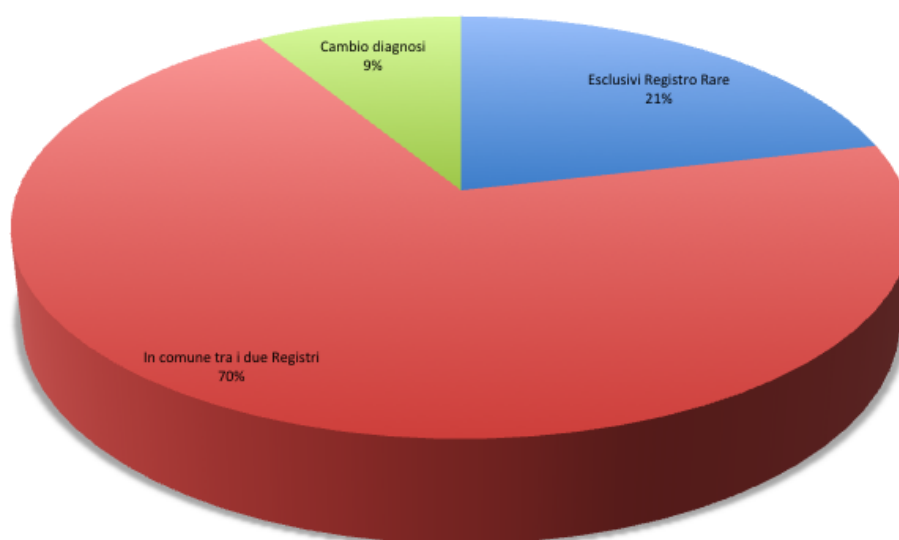


Figura 16 Confronto tra i dati del registro malattie rare e registro IMER (2009-2013)

7.2 Flusso informativo delle esenzioni

I soggetti con patologia rara fruiscono dell'esenzione rilasciata dai Dipartimenti di Cure Primarie. La registrazione delle esenzioni è effettuata dal 2001 e attualmente tale flusso è integrato con le certificazioni inserite nel Registro.

I dati del flusso esenzioni rilevano le esenzioni rilasciate per malattie rare e attive al 31 dicembre 2014 nelle 8 Aziende USL della Regione Emilia-Romagna. Il totale regionale è pari a 22.361 esenzioni (celiachia esclusa).

Nella Tabella 31 sono riportati i codici di esenzione delle patologie più frequenti (singole o gruppi di patologie). Il dato è in linea con quanto riportato nella Tabella 6.

Tabella 31 Patologie rare più frequentemente rilevate dal flusso esenzioni

Codice di esenzione	Patologia	Casi registrati nel flusso esenzioni
RMG010	CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	1.630
RDG010	ANEMIE EREDITARIE	1.537
RDG020	DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	1.299
RF0280	CHERATOCONO	1.079
RC0040	PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	955
RCG100	ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO DEL FERRO	745
RBG010	NEUROFIBROMATOSI	677
RFG110	DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	551
RM0030	CONNETTIVITE MISTA	480
RN0660	SINDROME DI DOWN	469
RF0100	SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	449
RL0060	LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	414
RCG040	DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	407
RF0180	POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	359
RCG160	IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE	355
RFG060	NEUROPATIE EREDITARIE	345
RL0030	PEMFIGO	322
RFG080	DISTROFIE MUSCOLARI	312
RC0210	MALATTIA DI BEHÇET	301
RCG070	ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE	299
RCG020	SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE	291
RFG040	MALATTIE SPINOCEREBELLARI	278
RN0690	SINDROME DI KLINEFELTER	270
RCG030	POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI	262
RN0680	SINDROME DI TURNER	257
RG0080	ARTERITE A CELLULE GIGANTI	247
RM0010	DERMATOMIOSITE	239
RNG040	ANOMALIE CONGENITE DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA	236
RI0010	ACALASIA	229
RFG090	DISTROFIE MIOTONICHE	227

7.3 Farmaceutica - Flusso AFO

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

Tuttavia i dati qui riportati riferiti al periodo 2005-2015 e derivati dall'analisi dell'utilizzo del suddetto campo sono da considerarsi parziali in quanto l'interpretazione delle Aziende della suddetta Circolare è stata disomogenea: alcune Aziende hanno compilato il campo solo per i farmaci al di fuori dei Livelli essenziali di assistenza, mentre altre hanno compilato il campo per tutti i farmaci erogati ai pazienti con malattia rara.

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

Tabella 32 Principi attivi per malattia rara maggiormente consumati in DDD (2005-2015)

Principio attivo	2005-2011	2012	2013	2014	2015	Totale
TOCOFEROLO (VIT E)	421.553	128.180	152.505	201.324	215.630	1.119.192
IDEBENONE	225.570	102.676	100.183	115.020	119.160	662.609
ACIDO ASCORBICO (VIT C)	322.500	60.090	68.055	85.000	104.100	639.745
RILUZOLO	155.109	55.076	63.364	78.794	77.328	429.671
UBIDECARENONE	125.768	54.574	47.150	52.618	59.307	339.417
SODIO IPOCLORITO	95.100	32.675	26.225	19.250	26.900	200.150
TIAMINA (VIT, B1)	66.774	25.560	27.240	28.320	28.820	176.714
MULTIENZIMI (LIPASI, PROTEASI)	48.360	30.460	33.600	34.880	28.950	176.250
LACRIME ARTIFICIALI E ALTRI PREPARATI INDIFFERENTI	56.501	28.883	22.657	27.463	17.000	152.504
ACETILCARNITINA	6.505	4.319	19.905	51.845	65.550	148.124
TESTOSTERONE	32.539	21.646	27.319	32.767	30.892	145.163
LEVOCARNITINA	41.992	18.651	23.595	27.266	31.406	142.910
LEUPROLIDE	10.271	23.256	24.123	32.071	35.289	125.009
RAMIPRIL	36.540	14.588	18.984	21.952	30.912	122.976
FATTORE VIII	53.042	13.514	20.596	16.447	19.136	122.734
IDROCORTISONE	46.858	17.973	19.000	18.722	13.042	115.595
FLUDROCORTISONE	41.400	15.815	17.407	19.402	17.113	111.137
LANSOPRAZOLO	40.860	13.370	17.701	13.804	14.147	99.882
ACIDO ACETILSALICILICO	37.290	12.120	13.940	16.000	20.360	99.710
CLOBAZAM	23.220	9.705	14.453	16.770	17.340	81.488
PIRIDOSSINA (VIT B6)	31.819	11.550	10.594	12.300	11.794	78.056
TRIPTORELINA	14.664	11.082	14.272	16.875	17.435	74.328
MOMETASONE	35.115	7.000	8.555	4.845	16.485	72.000
PREDNISONE	28.885	8.420	10.200	10.500	12.605	70.610
NITRAZEPAM	22.220	8.420	10.560	10.560	13.260	65.020

L'analisi del dato evidenzia che il maggior numero di DDD di farmaci per malattia rara viene utilizzato per il trattamento delle malattie rare neurologiche. Tale dato conferma l'utilità

dell'identificazione di un protocollo condiviso per queste patologie, come descritto nel capitolo 3 e come confermato dal dato relativo al GTMR, mostrato in Tabella 24.

Tabella 33 Principi attivi per malattia rara che incidono maggiormente sulla spesa farmaceutica in Euro (2005-2015)

Principio attivo	2005-2011	2012	2013	2014	2015	Totale
FATTORE VIII	18.850.243 €	4.428.002 €	5.765.648 €	5.430.096 €	6.105.255 €	40.579.244 €
AGALSIDASI ALFA	3.739.904 €	1.117.198 €	1.404.961 €	2.115.905 €	2.704.973 €	11.082.941 €
IMIGLUCERASI	5.850.248 €	1.433.134 €	1.908.896 €	1.837.276 €	2.172.354 €	13.201.908 €
IDURSULFASI	252.949 €	443.281 €	1.709.269 €	1.843.907 €	1.922.310 €	6.171.715 €
ECULIZUMAB	2.578.497 €	610.109 €	1.219.011 €	1.570.100 €	1.643.872 €	7.621.590 €
IMMUNOGLOBULIN E, UMANE NORMALI	59.692 €	185.181 €	724.897 €	1.333.694 €	1.548.065 €	3.851.529 €
AGALSIDASI BETA	3.060.121 €	165.883 €	721.098 €	1.208.601 €	1.381.258 €	6.536.961 €
ATTIVITÀ DI BYPASS DELL'INIBITORE DEL FATTORE VIII	2.361.846 €	1.173.606 €	1.143.793 €	1.316.346 €	1.076.007 €	7.071.598 €
ALGLUCOSIDASI ALFA	491.908 €	371.052 €	712.249 €	855.865 €	907.054 €	3.338.127 €
SAPROPTERINA	331.729 €	456.287 €	764.528 €	747.229 €	876.492 €	3.176.264 €
DEFERASIROX	860.254 €	615.659 €	898.411 €	840.797 €	729.290 €	3.944.411 €
TAFAMIDIS	-	-	49.500 €	321.750 €	619.559 €	990.809 €
EPTACOG ALFA (ATTIVATO)	1.628.245 €	244.541 €	684.712 €	1.096.833 €	560.818 €	4.215.148 €
NONACOG ALFA	3.298.061 €	524.066 €	617.351 €	746.283 €	547.198 €	5.732.959 €
FATTORE DI VON WILLEBRAND E F. VIII DI COAGULAZIONE IN ASSOCIAZIONE	162.995 €	669.272 €	489.191 €	485.265 €	451.584 €	2.258.307 €
VELAGLUCERASE ALFA	105.239 €	152.011 €	166.628 €	190.014 €	393.183 €	1.007.075 €
ICATIBANT	-	60.643 €	177.012 €	288.437 €	294.984 €	821.076 €
C1-INHIBITOR, PLASMA DERIVED	-	123.178 €	142.904 €	247.478 €	259.801 €	773.362 €
ATALUREN	-	-	-	-	207.464 €	207.464 €
AMIFAMPRIDINA	-	71.760 €	128.340 €	165.830 €	196.190 €	562.120 €
NITISINONE	134.836 €	60.374 €	75.116 €	99.742 €	193.492 €	563.560 €
ELOSULFASE ALFA	-	-	-	-	164.560 €	164.560 €
IDEBENONE	294.817 €	135.129 €	136.707 €	154.661 €	159.076 €	880.389 €
DEFERIPRONE	147.096 €	111.090 €	147.775 €	148.258 €	152.596 €	706.816 €
ADALIMUMAB	46.322 €	38.098 €	75.000 €	108.112 €	130.737 €	398.269 €

L'analisi dei dati elaborati dal Servizio Politica del Farmaco evidenzia che la spesa totale per farmaci per malattia rara (seppur sottostimata per le ragioni precedentemente descritte) ammonta a più di 141 milioni di euro nel periodo 2005-2015.

Come si evince dalla Tabella 33, le spese maggiori riguardano i farmaci per il trattamento delle malattie emorragiche congenite e delle anemie emolitiche ereditarie: questo conferma l'importanza dell'identificazione delle reti Hub & Spoke descritte nel capitolo 5 e dei relativi documenti di pianificazione triennale.

Anche i farmaci per le malattie lisosomiali rappresentano una importante voce di spesa per il Servizio Sanitario Regionale e a questo proposito l'utilizzo di questi farmaci viene monitorato attraverso il SIMR per garantire la sicurezza e l'appropriatezza delle prescrizioni.

8 Riferimenti normativi

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

Italia. Decreto ministeriale 18 maggio 2001, n. 279. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124. Gazzetta Ufficiale – Supplemento ordinario n. 180/L 12 luglio 2001.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

