

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

Analisi dei dati di attività  
2007-2020  
e confronto con altri flussi  
informativi

- UNDICESIMA EDIZIONE -

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

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

Dicembre 2021

Il nuovo report riporta i dati desunti dal Sistema Informativo malattie rare a 14 anni dalla sua implementazione, analizzati dal punto di vista epidemiologico e confrontati con i dati provenienti da altre importanti fonti (Registro malformazioni congenite e flusso Assistenza Farmaceutica Ospedaliera AFO).

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

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

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

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

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

Il DPCM 12 gennaio 2017 ha aggiornato i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) provvedendo anche a individuare un nuovo panel di malattie rare da aggiungere a quelle inserite nell'Allegato 1 del DM 279/01 e riorganizzandone la classificazione. Con DGR n. 1351/17 di recepimento del DPCM sopra citato sono stati individuati i centri di riferimento per la diagnosi e l'assistenza delle patologie rare inserite nel nuovo elenco e sulla base della valutazione dei dati di attività dei centri si è provveduto ad una prima modulazione complessiva dell'intera rete. Successivamente si è proceduto ad una ulteriore revisione con DGR n. 695/18. Il DPCM 12 gennaio 2017 ha inoltre previsto ulteriori benefici per i pazienti con malattia rara attraverso l'erogazione gratuita di presidi per il monitoraggio della glicemia e di numerosi altri ausili.

Con la Legge n. 167/16 e DM 13 ottobre 2016 lo screening neonatale per le malattie endocrine e metaboliche è entrato nei LEA ed è stato definito il panel di patologie che deve essere offerto a tutti i nuovi nati del nostro paese. Dal 2011 in questa Regione era già stato avviato il progetto regionale di allargamento dello screening con la definizione del percorso diagnostico e l'organizzazione della rete assistenziale dei pazienti e delle loro famiglie.

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

regionale di screening neonatale è stato aggiornato con DGR 2260/18, allineandolo alle indicazioni della Legge n. 167/16 e del successivo D.M. 13 ottobre 2017.

Dai dati presentati nel report, che si riferiscono al periodo giugno 2007-dicembre 2020, si evince che i casi di malattia rara in carico ai centri autorizzati dell'Emilia-Romagna sono 39.411 di cui il 17,4% (6.865) è residente in altre Regioni, a dimostrazione di una forte attrattività dei centri dell'Emilia-Romagna.

I pazienti con malattia rara residenti in Regione sono 35.829. Di questi 3.290 (9,2%) sono in carico presso strutture di altre Regioni.

Tra i residenti il 23,5% delle certificazioni di malattia rara viene effettuata in età pediatrica (da 0 a 14 anni).

I piani terapeutici inseriti sul Sistema Informativo restano attivi per il tempo stabilito dal clinico per un massimo di 12 mesi, e dopo la scadenza devono essere rinnovati: al 31.12.2020 sono presenti 3.952 piani attivi.

Quando i clinici prescrivono farmaci di fascia C, di fascia A off-label, parafarmaci, alimenti e dispositivi indispensabili e di comprovata sicurezza ed efficacia, possono chiederne l'erogazione gratuita per il paziente. Tali richieste vengono valutate dal Gruppo Tecnico Regionale per le Malattie Rare – i cui dati di attività sono presentati nel report – e successivamente autorizzate dalla Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare.

La pandemia da Covid-19 ha messo fortemente alla prova l'intero sistema sanitario del nostro paese, e tutte le Regioni hanno dovuto individuare soluzioni organizzative e organizzare percorsi assistenziali adeguati a garantire le necessarie e complesse cure ai pazienti colpiti dal virus. Anche in Emilia-Romagna è stato ed è tuttora impegno prioritario delle strutture ospedaliere garantire in ogni modo possibile la sicurezza dei pazienti che devono accedere ai Pronto Soccorso o alle Unità Operative per attività ambulatoriale, ricoveri programmati o interventi chirurgici urgenti.

I Servizi dell'Assessorato Cura della Persona, Salute e Welfare hanno coordinato e supportato le attività sanitarie, favorendo il rinforzo delle dotazioni umane e materiali e mantenendo una costante analisi epidemiologica.

Al fine di garantire la maggiore sicurezza dei pazienti con malattie rare e complesse, nelle fasi più critiche dell'epidemia è stata prevista una proroga automatica della validità dei piani terapeutici in scadenza per limitare ove possibile gli accessi alle strutture ospedaliere, e per assicurare il follow up, il controllo sintomatico e la prescrizione delle terapie i centri di riferimento hanno mantenuto contatti telefonici e via web con i pazienti, anticipando le attività che saranno in futuro garantite attraverso la piattaforma regionale di telemedicina.

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

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

Maurizia Rolli

Responsabile Servizio Assistenza Ospedaliera

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>1</b>  | <b>INTRODUZIONE</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>2</b>  | <b>METODOLOGIA DI RILEVAZIONE DATI - SISTEMA INFORMATIVO</b> .....                                 | <b>6</b>  |
| <b>3</b>  | <b>PROTOCOLLI FARMACOLOGICI REGIONALI E INTERREGIONALI PER PAZIENTI CON MALATTIA RARA</b> .....    | <b>8</b>  |
| <b>4</b>  | <b>RISULTATI</b> .....   | <b>9</b>  |
| 4.1       | REGISTRAZIONE DEI CASI .....   | 9         |
| 4.2       | CASISTICA .....  | 11        |
| 4.2.1     | <i>Attività dei centri di riferimento</i> .....  | 11        |
| 4.2.2     | <i>Indice di dipendenza della struttura dalla popolazione</i> .....                                | 12        |
| 4.2.3     | <i>Indice di dipendenza della popolazione dalla struttura</i> .....                                | 13        |
| 4.2.4     | <i>Età alla certificazione</i> .....   | 14        |
| 4.2.5     | <i>Mobilità</i> .....  | 15        |
| 4.3       | GRUPPI DI PATOLOGIE .....  | 16        |
| 4.3.1     | <i>Casistica differenziata per gruppi di patologie: Età</i> .....                                  | 17        |
| 4.3.2     | <i>Casistica differenziata per gruppi di patologie: Sesso</i> .....                                | 18        |
| 4.4       | PATOLOGIE MAGGIORMENTE CERTIFICATE .....   | 19        |
| 4.5       | PIANI TERAPEUTICI.....   | 31        |
| 4.5.1     | <i>Dati generali</i> .....   | 31        |
| 4.5.2     | <i>Dati relativi alle autorizzazioni del GTMR</i> .....  | 34        |
| <b>5</b>  | <b>RETI HUB &amp; SPOKE</b> .....  | <b>38</b> |
| <b>6</b>  | <b>TUMORI RARI</b> .....   | <b>40</b> |
| <b>7</b>  | <b>LE RETI EUROPEE DI RIFERIMENTO PER LE MALATTIE RARE: EUROPEAN REFERENCE NETWORK (ERN)</b> ..... | <b>41</b> |
| <b>8</b>  | <b>LO SCREENING NEONATALE PER LE MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE</b> .....                         | <b>44</b> |
| <b>9</b>  | <b>COLLEGAMENTO CON ALTRI FLUSSI INFORMATIVI</b> .....   | <b>45</b> |
| 9.1       | REGISTRO REGIONALE PER LE MALFORMAZIONI CONGENITE (IMER).....                                      | 45        |
| 9.2       | FARMACEUTICA - FLUSSO AFO .....  | 47        |
| <b>10</b> | <b>RIFERIMENTI NORMATIVI</b> .....   | <b>53</b> |

# 1 Introduzione

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

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

Secondo il D.M. n. 279/01, la rete si articola in presidi accreditati per la diagnosi e la cura delle malattie rare appositamente individuati dalle Regioni.

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

Il primo obiettivo della DGR è stato l'individuazione della rete regionale per la prevenzione, la diagnosi e la terapia delle malattie rare.

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

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

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

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

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

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

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

Il DPCM 12 gennaio 2017 di definizione dei nuovi LEA ha individuato l'elenco delle malattie rare che va ad integrare quello previsto nel DM 279/01; con DGR n. 1351/17 questa Regione ha provveduto ad individuare i centri di riferimento per queste nuove patologie, e con DGR n. 695/18 a rivedere complessivamente la rete regionale dei centri per le malattie rare sulla base dell'analisi dei dati del registro regionale.

Nel corso della rilevazione dei dati che ha portato alla revisione della rete è stato deciso di porre una particolare attenzione alla rete per le malattie rare neurologiche dell'adulto. Tali malattie, infatti, rappresentano la famiglia più numerosa nell'ambito dell'elenco delle malattie rare e l'identificazione dei relativi centri di riferimento risulta particolarmente complessa in quanto nel gruppo sono comprese malattie estremamente eterogenee, sia dal punto di vista della frequenza che della complessità diagnostico-assistenziale.

Per questo gruppo di patologie è stato quindi necessario un ulteriore approfondimento che ha portato alla ri-definizione della rete dei centri per le malattie rare neurologiche con la DGR n. 1411/2019.

I suddetti atti prevedevano una revisione almeno triennale della rete e, vista anche l'emergenza dovuta alla pandemia da Covid-19, tale revisione è in corso d'opera nel 2021.

La determinazione n. 8620 del 28 giugno 2004, come indicato nella DGR n. 160/04, provvede alla costituzione del **gruppo tecnico per le malattie rare (GTMR)**. Il gruppo è costituito da un neurologo, un pediatra, un farmacologo, un medico di organizzazione ospedaliera e rappresentanti della Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare della Regione Emilia-Romagna.

Il compito principale affidato al gruppo riguarda la valutazione delle richieste di erogazione in regime di esenzione di farmaci non inclusi nei Livelli Essenziali di Assistenza (farmaci di fascia C, farmaci di fascia A off label, parafarmaci, alimenti, dispositivi medici) prescritti dai centri autorizzati.

## 2 Metodologia di rilevazione dati - Sistema Informativo

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

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

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

A più di 11 anni dall'attivazione del Sistema sono stati registrati oltre 34.000 pazienti.

Il DPCM 12 gennaio 2017 ha escluso dall'elenco delle malattie rare cinque patologie con una frequenza maggiore di quella necessaria per restare nel gruppo delle rare (Sindrome di Klinefelter, Sindrome di Down, Connettiviti Indifferenziate, Sprue Celiaca, Dermatite Erpetiforme), includendole nell'elenco delle malattie croniche e invalidanti. I dati relativi a queste patologie non sono stati quindi considerati nell'analisi descritta nel presente report.

Sono stati elaborati i dati relativi a tutte le patologie inserite nel nuovo elenco delle malattie rare, incluse le due patologie (Sclerosi Sistemica Progressiva e Sindromi Miasteniche Congenite e Disimmuni) transitate dall'elenco delle malattie croniche e invalidanti all'elenco delle malattie rare ex DPCM 12 gennaio 2017.

Nel presente report vengono elaborati i dati registrati dalla data di avvio del sistema informativo (18 giugno 2007) alla data del 31.12.2020: tali dati si riferiscono sia ai nuovi pazienti diagnosticati dall'avvio del sistema che ai pazienti pregressi (pur essendo quest'ultimo dato parziale in quanto è stata data indicazione ai centri di inserire con priorità i casi incidenti per poi procedere all'inserimento dei casi prevalenti).

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

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

Le elaborazioni presentate seguono due diversi filtri di raccolta dati:

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

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

Dal giugno 2012, con la collaborazione del Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna, è stato possibile rilevare i decessi, opzione che richiede però necessariamente l'utilizzo di procedure non automatiche.

È pertanto in corso d'opera l'integrazione tra il registro malattie rare e l'Anagrafe Regionale Assistiti, che permetterà di mantenere costantemente aggiornate le informazioni relative ai pazienti (compreso lo stato in vita) e di realizzare in futuro una connessione ancora più stretta con i flussi correnti, al fine di avere un quadro completo del percorso assistenziale complessivo del paziente con malattia rara.

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 Protocolli farmacologici regionali e interregionali per pazienti con malattia rara**

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

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

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

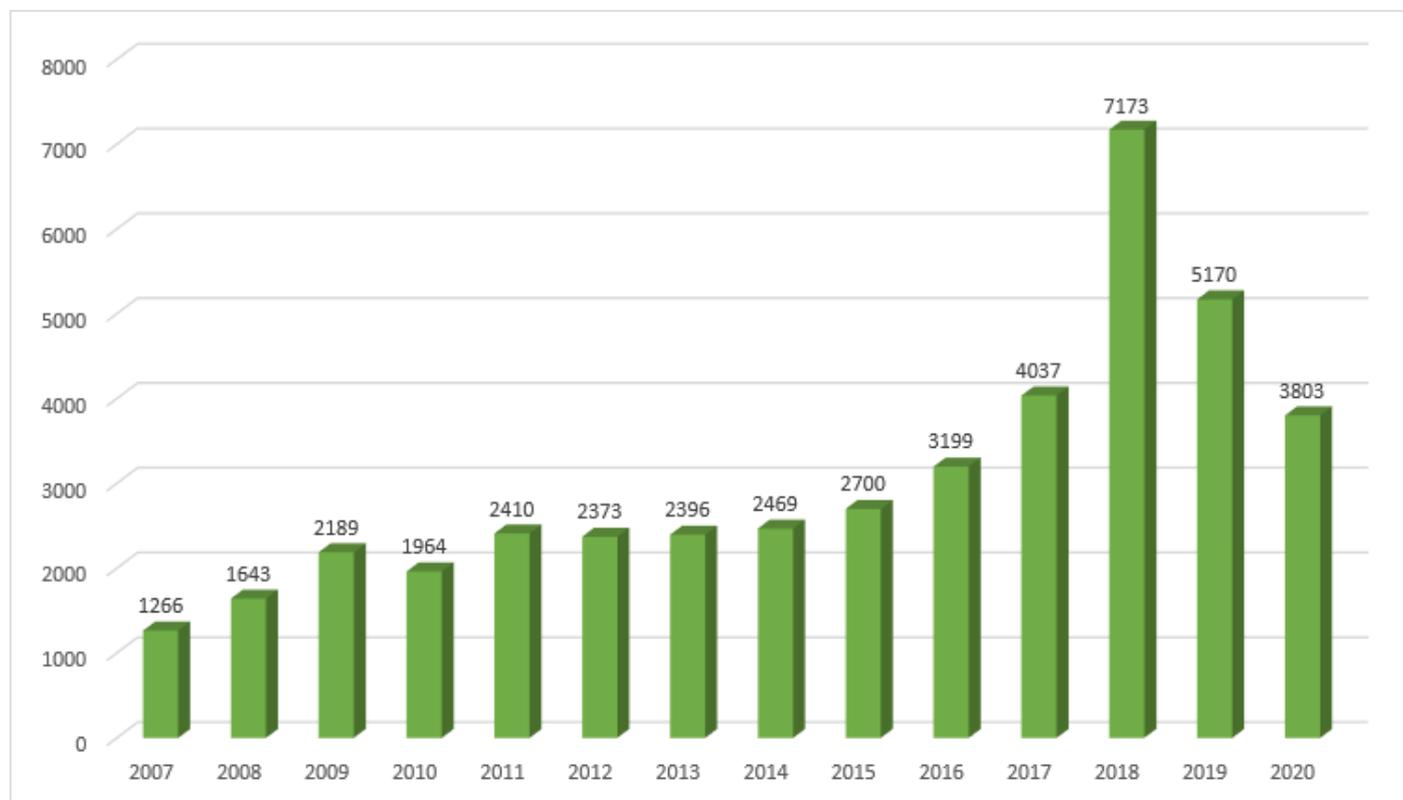
A tale proposito sono stati individuati diversi tavoli tecnici (distinti per branca specialistica) ai quali partecipano gli specialisti delle Regioni e Province sopracitate con il compito di definire degli elenchi di principi attivi e di trattamenti per la cura di patologie rare da erogare in esenzione dalla partecipazione al costo, in quanto necessari per il trattamento delle patologie e per i quali è disponibile una robusta letteratura scientifica a supporto. Gli elenchi individuati vengono successivamente formalizzati con delibere di Giunta regionale o provinciale.

Oltre al lavoro effettuato sulle malattie rare neurologiche – il cui protocollo farmacologico è stato approvato con DGR n. 1832/2010 – sono stati approvati con DGR n. 54/2013 i protocolli farmacologici per la cistite interstiziale, per le patologie rare oculari, per le patologie rare dermatologiche e per le malattie metaboliche ereditarie. Con DGR n. 1503/15 è stato aggiornato il protocollo per la cistite interstiziale sulla base dei nuovi lavori di letteratura scientifica disponibili.

Tra il 2018 e il 2019 si è avviata una condivisione delle esperienze dei centri di reumatologia della Regione Emilia-Romagna rispetto ai farmaci più utilizzati nel trattamento delle malattie rare reumatologiche. Tale lavoro ha portato all'approvazione, con DGR n. 1969/2019, del protocollo per le malattie rare reumatologiche.

## 4 Risultati

### 4.1 Registrazione dei casi



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

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

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

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

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

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

Nel 2019 si può osservare un calo delle certificazioni che in realtà si può interpretare come un ritorno a “regime” dei livelli di certificazione pari a quelli osservati prima dell’approvazione del nuovo elenco, dopo che nel 2018 erano state inserite le diagnosi pregresse relative alle patologie inserite nel nuovo elenco. Si osserva invece un drammatico calo delle certificazioni nel 2020 dovuto alla pandemia da Covid-19, che ha limitato fortemente le attività degli ospedali, impegnati a fronteggiare l’emergenza (compresa la “riconversione” del personale ad attività legate alla pandemia).

## 4.2 Casistica

### 4.2.1 Attività dei centri di riferimento

Tabella 1 Distribuzione dei casi per Azienda certificatrice

| Azienda Certificatrice                       | No. Casi      |
|--|---------------|
| Azienda USL di Piacenza                      | 1.498         |
| Azienda USL di Parma                         | 55            |
| Azienda USL di Reggio Emilia                 | 5.081         |
| Azienda USL di Modena                        | 20            |
| Azienda USL di Bologna                       | 5.992         |
| Azienda USL di Imola                         | 230           |
| Azienda USL della Romagna                    | 3.899         |
| Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma   | 4.010         |
| Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena  | 5.552         |
| Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna | 9.148         |
| Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara | 2.855         |
| Istituto Ortopedico Rizzoli                  | 1.071         |
| <b>Totale complessivo</b>                    | <b>39.411</b> |

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

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

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

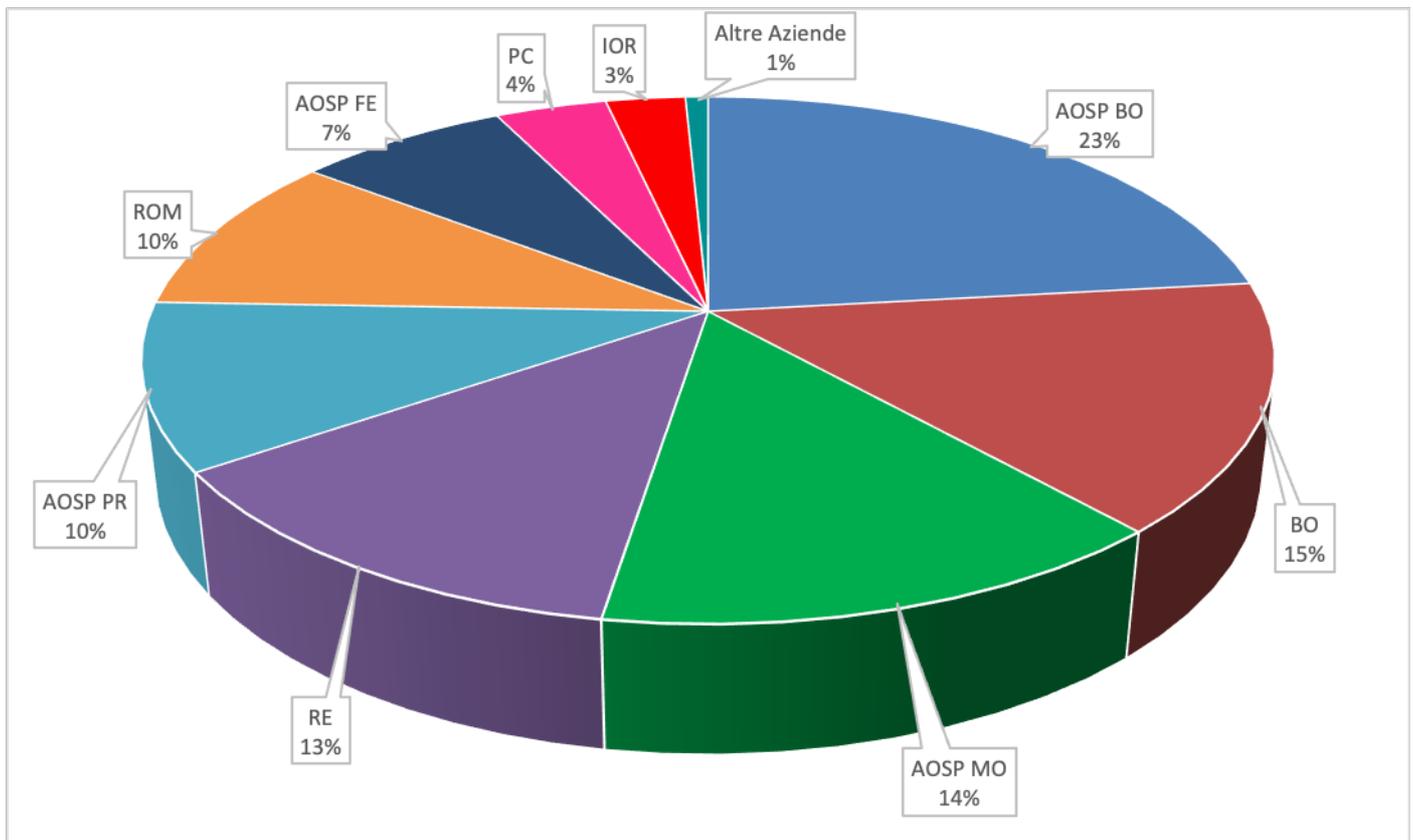


Figura 2 Distribuzione percentuale dei casi per Azienda

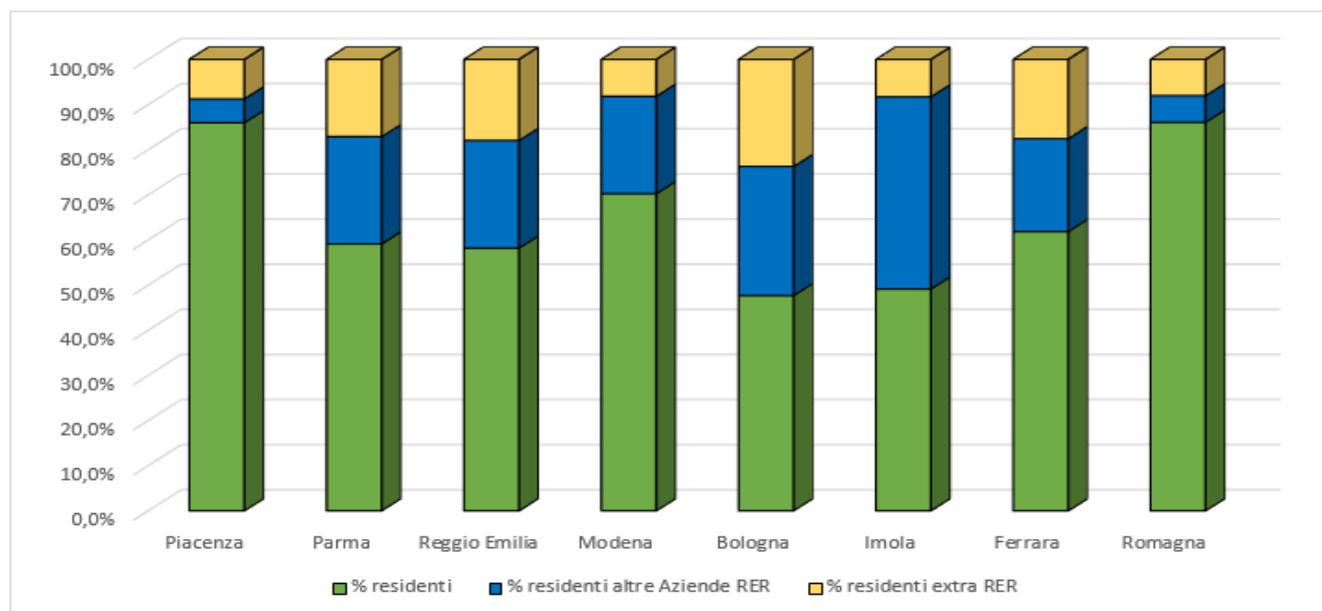
## 4.2.2 Indice di dipendenza della struttura dalla popolazione

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

| Territorio su cui insistono le strutture | totale casi | % residenti | % residenti altre aziende RER | % extra RER |
|--|-------------|-------------|-------------------------------|-------------|
| Piacenza                                 | 1.498       | 86,0%       | 5,3%                          | 8,7%        |
| Parma*                                   | 4.065       | 59,1%       | 23,8%                         | 17,1%       |
| Reggio Emilia                            | 5.081       | 58,2%       | 23,9%                         | 17,9%       |
| Modena*                                  | 5.572       | 70,3%       | 21,6%                         | 8,2%        |
| Bologna**                                | 16.211      | 47,7%       | 28,6%                         | 23,7%       |
| Imola                                    | 230         | 49,1%       | 42,6%                         | 8,3%        |
| Ferrara*                                 | 2.855       | 61,9%       | 20,6%                         | 17,5%       |
| Romagna                                  | 3.899       | 86,1%       | 5,9%                          | 8,0%        |
| TOTALE                                   | 39.411      |             |                               |             |

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

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



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

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

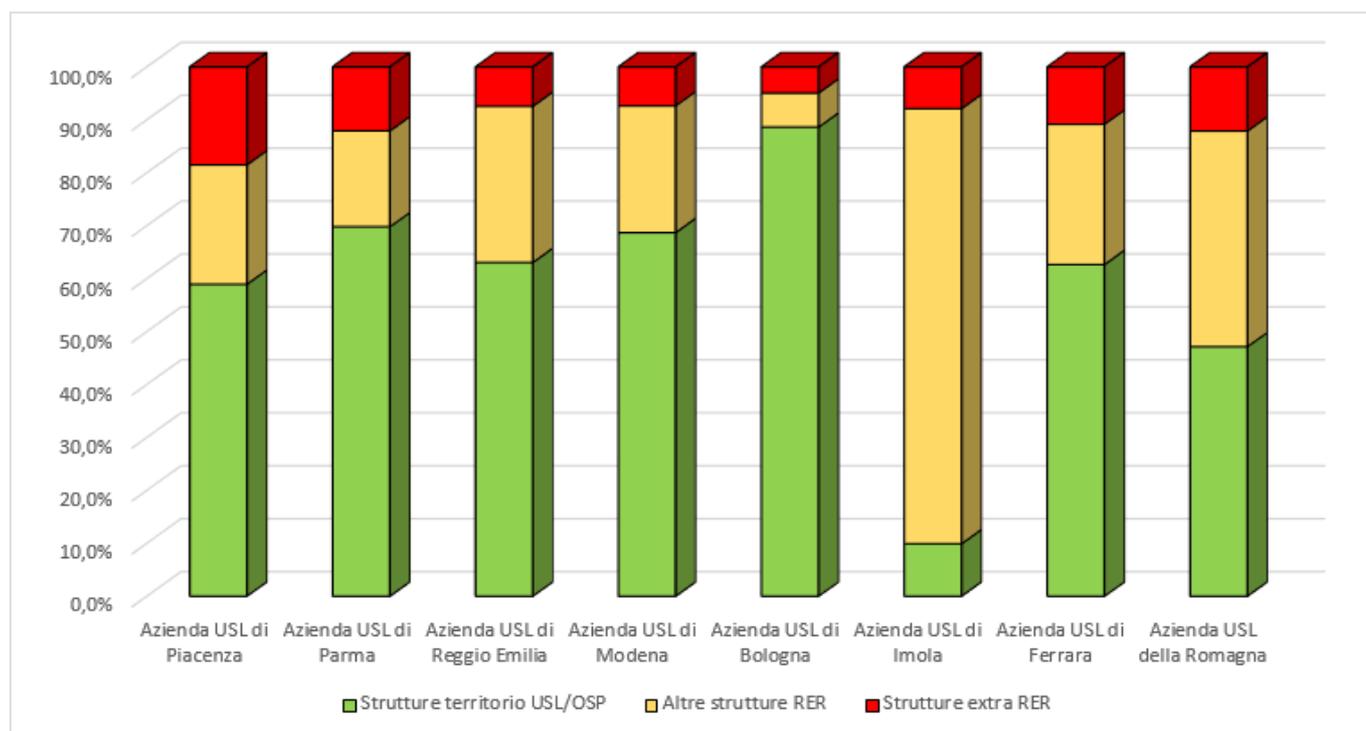
Si evidenzia che in alcune provincie (per es. Piacenza) la maggioranza dei pazienti certificati dalle strutture è residente nella stessa provincia, mentre in altre (per es. Bologna) le strutture certificano pazienti provenienti da altre Aziende USL della Regione o extra Regione.

Nella provincia di Bologna insistono tre IRCCS (Ospedale Sant'Orsola, 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      | 2.186       | 58,9%  | 22,6%  | 18,5%                              |
| Azienda USL di Parma         | 3.445       | 69,8%  | 18,1%  | 12,1%                              |
| Azienda USL di Reggio Emilia | 4.690       | 63,0%  | 29,5%  | 7,4%                               |
| Azienda USL di Modena        | 5.701       | 68,7%  | 23,9%  | 7,4%                               |
| Azienda USL di Bologna       | 8.725       | 88,6%  | 6,4%   | 5,0%                               |
| Azienda USL di Imola         | 1.141       | 9,9%   | 82,2%  | 7,9%                               |
| Azienda USL di Ferrara       | 2.819       | 62,6%  | 26,5%  | 10,9%                              |
| Azienda USL della Romagna    | 7.122       | 47,1%  | 40,7%  | 12,1%                              |
| TOTALE                       | 35.829      |  |  |                                    |



**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'88,6%. La mobilità dei pazienti residenti a Imola e nella Romagna avviene prevalentemente verso i centri di Bologna.

#### 4.2.4 Età alla certificazione

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

L'analisi di questo dato conferma quanto riportato nelle elaborazioni degli anni passati e cioè che il 23,5% delle diagnosi di malattia rara viene effettuata in età pediatrica (da 0 a 14 anni).

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

Il picco maggiore di certificazioni si osserva nella fascia 5-9 anni (9,2%).

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

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

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

Un ulteriore aumento nelle certificazioni si osserva nella fascia di età compresa tra i 45 e i 64 anni (27,3%), in cui le malattie degenerative vengono maggiormente diagnosticate in relazione alla manifestazione clinica.

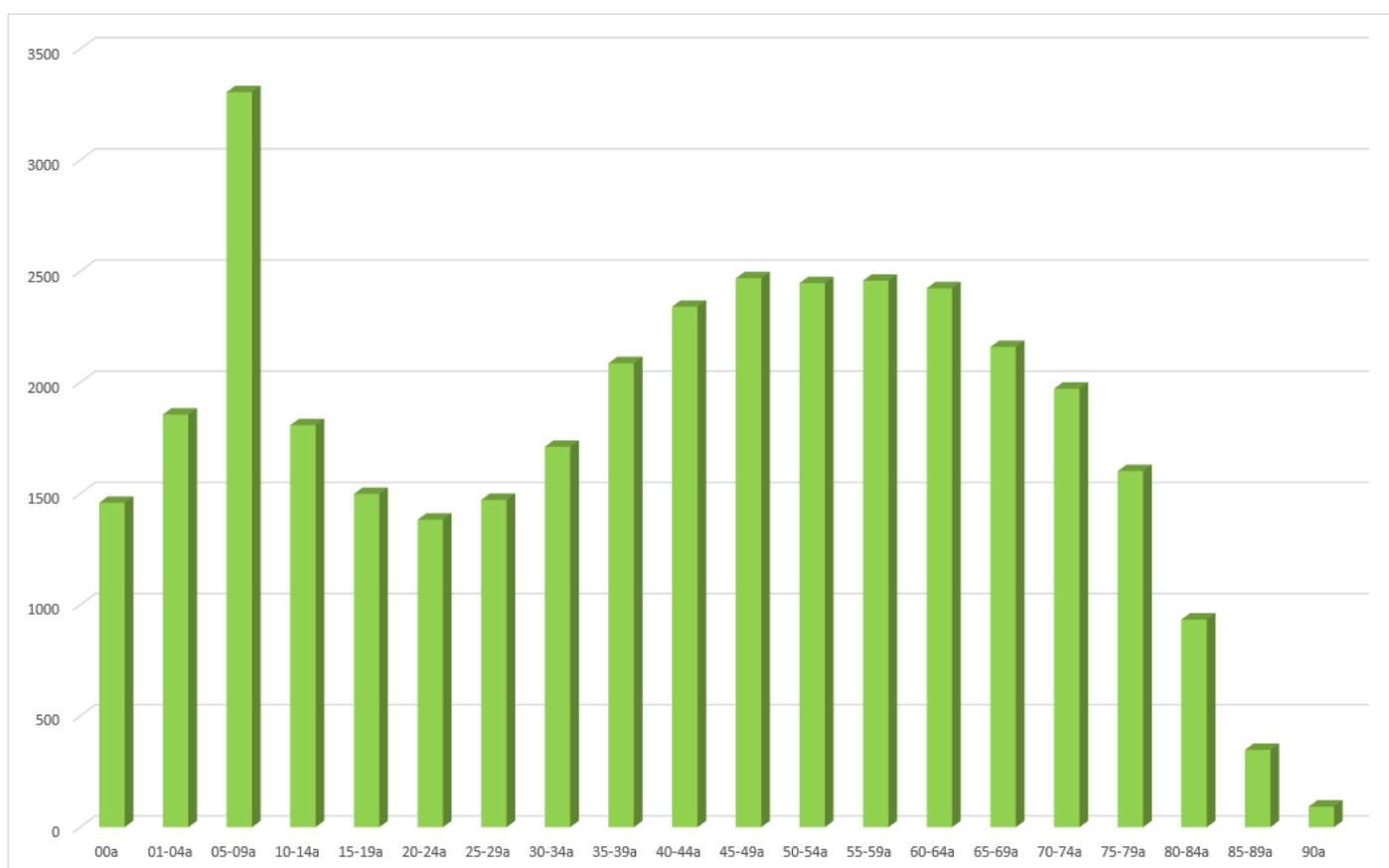


Figura 5 Distribuzione dei casi per età alla certificazione

#### 4.2.5 Mobilità

Il 17,4% 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 35.829 pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna 3.085 (8,6%) sono in carico presso strutture di altre Regioni.

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

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

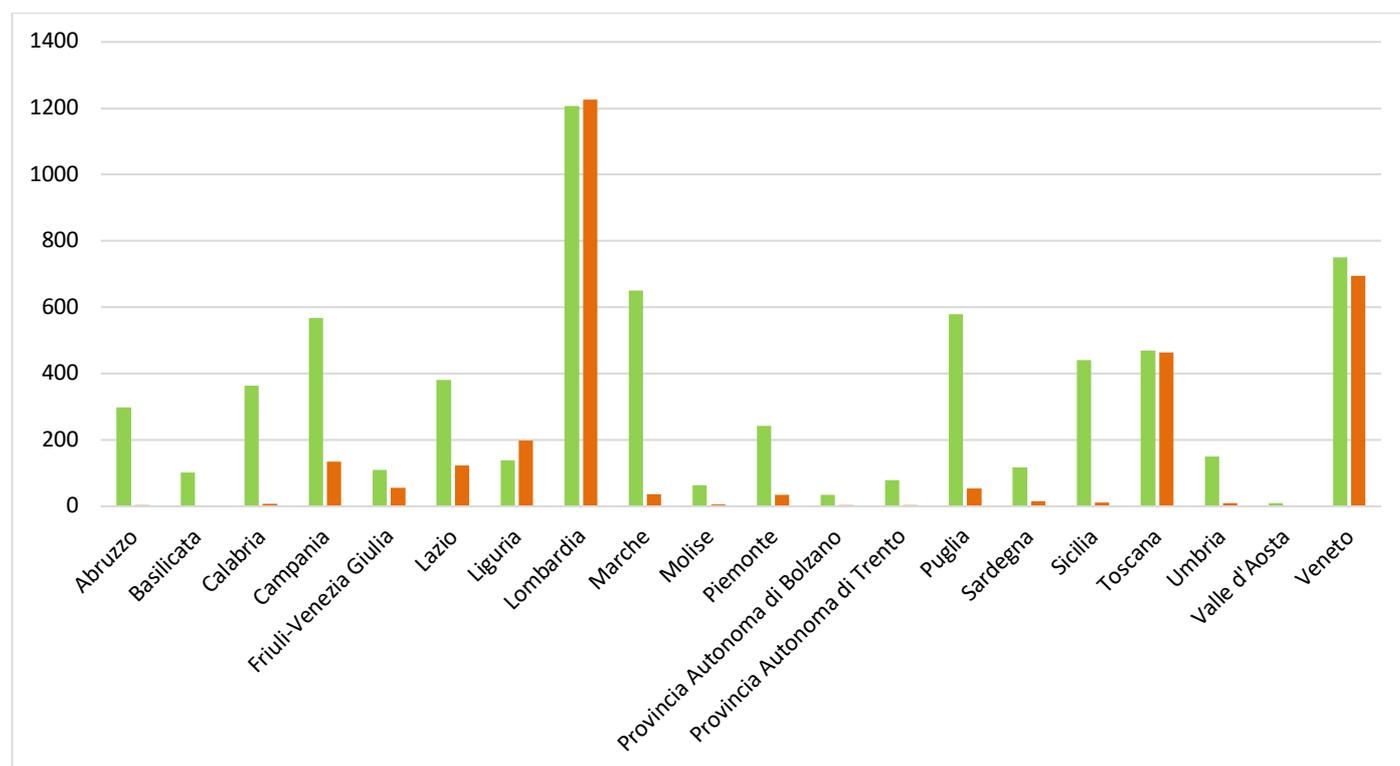
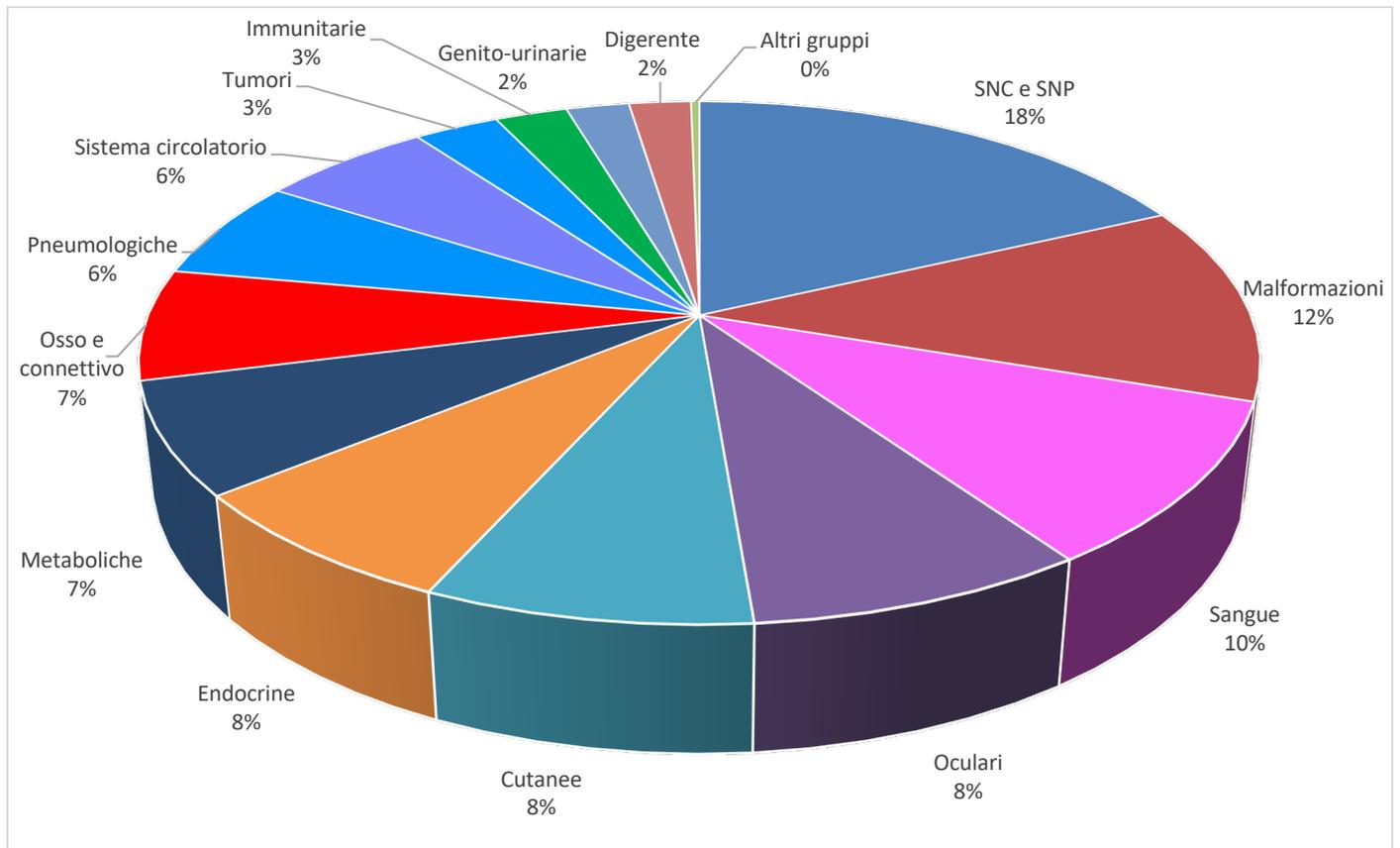


Figura 6 Mobilità

### 4.3 Gruppi di patologie



**Figura 7 Gruppi di patologie**

La Figura 7 illustra la suddivisione delle patologie certificate per i pazienti residenti nei gruppi di patologie. L'analisi del dato conferma le rilevazioni degli anni passati – pur essendosi aggiunte nuove patologie certificate – e il gruppo più rappresentato è quello delle malattie a carico del sistema nervoso (sia centrale che periferico) che rappresentano il 18% delle diagnosi.

Seguono le malformazioni congenite (12,2% delle diagnosi). Nel nuovo elenco allegato al DPCM 12 gennaio 2017 le patologie afferenti a tale gruppo sono state meglio classificate, raggruppandole per organo prevalente di interesse.

Quattro gruppi di patologie (Sistema nervoso, Malformazioni congenite, Sangue e Apparato visivo) rappresentano poco meno della metà delle diagnosi (48,7%).

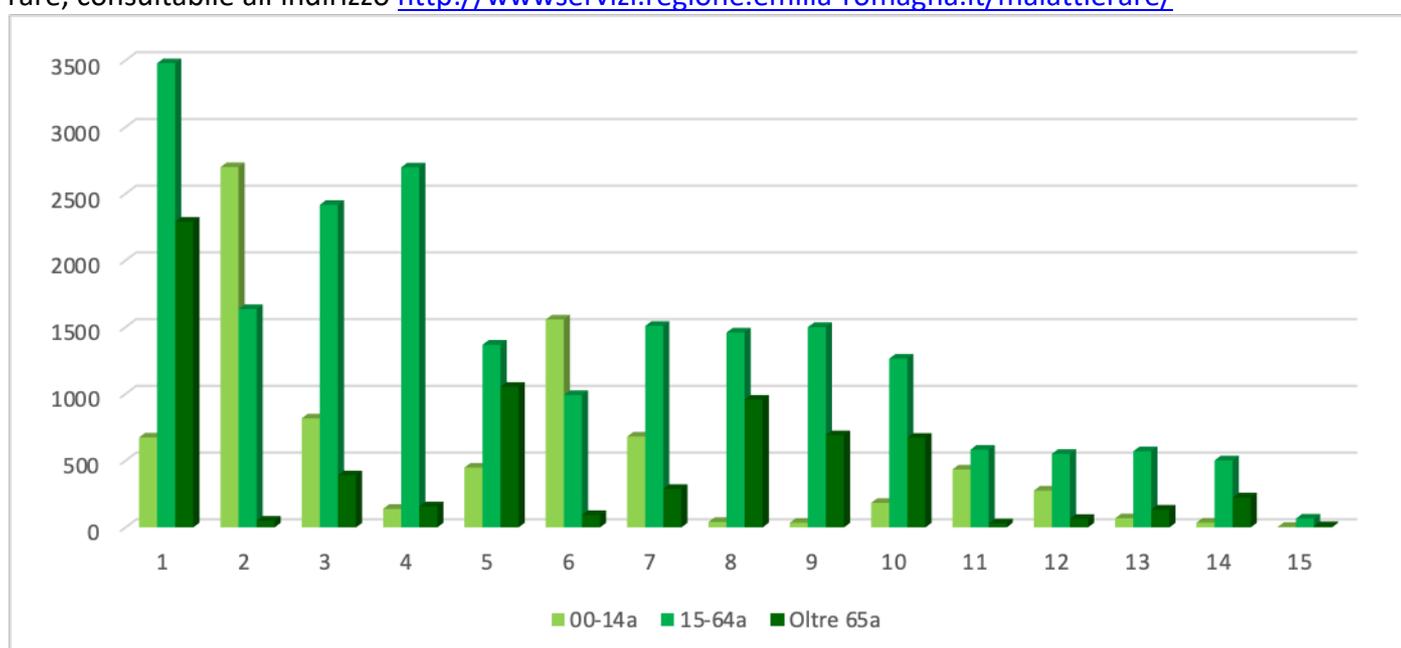
Il suddetto allegato al DPCM 12 gennaio 2017 comprende un gruppo di patologie che interessano l'apparato respiratorio, non presenti nel precedente elenco. Nella Figura 7 vengono infatti rappresentate con il 6,2% dei casi.

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

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

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

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



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

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

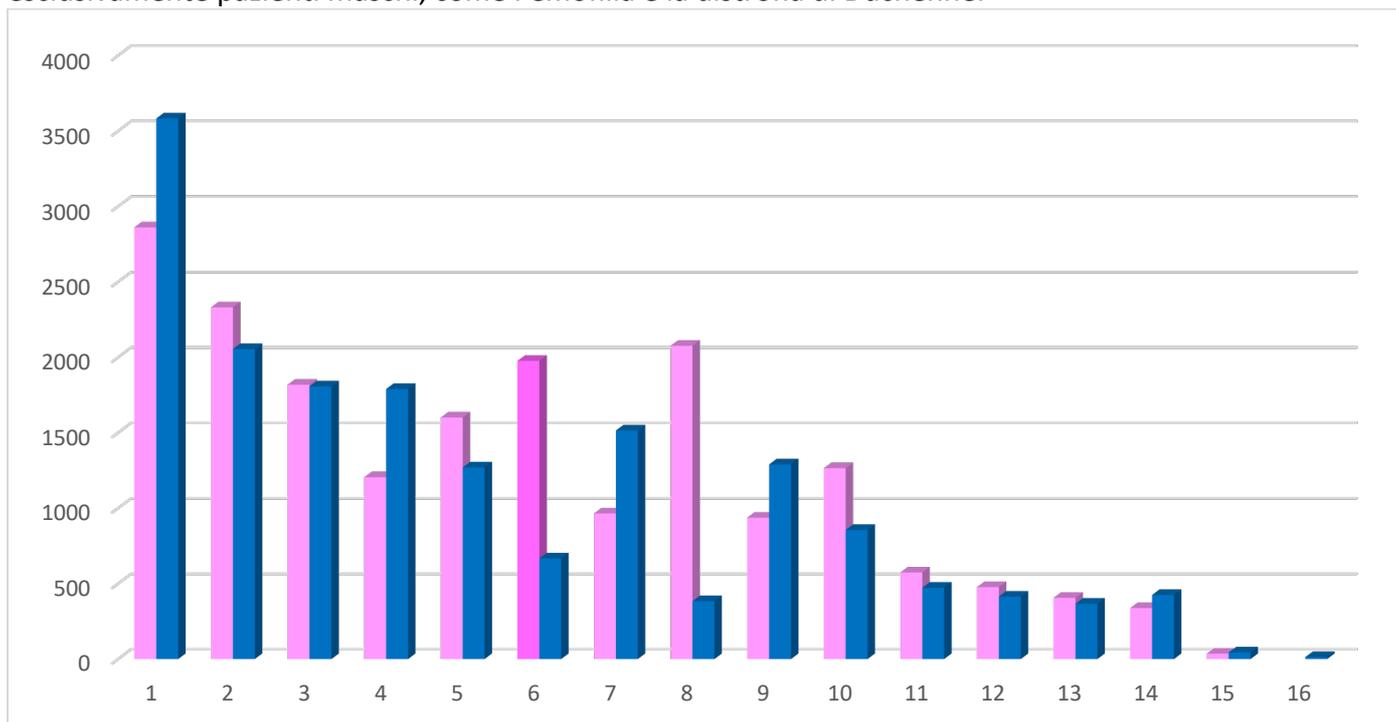
Figura 8 Distribuzione per gruppi di patologia ed età alla certificazione

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

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

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

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



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

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

**Figura 9** Distribuzione per gruppi di patologia e sesso

#### 4.4 Patologie maggiormente certificate

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

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

|    | <i>Patologia</i>   | <i>Numero totale casi</i> |
|----|--|---------------------------|
| 1  | CHERATOCONO  | 2.032                     |
| 2  | SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA   | 1.730                     |
| 3  | SARCOIDOSI   | 1.605                     |
| 4  | DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE                                       | 1.511                     |
| 5  | SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI                                 | 1.504                     |
| 6  | LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS   | 1.486                     |
| 7  | PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA  | 1.339                     |
| 8  | SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA  | 1.295                     |
| 9  | ANEMIE EREDITARIE  | 1.262                     |
| 10 | NEUROFIBROMATOSI   | 748                       |
| 11 | DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEL FERRO                | 732                       |
| 12 | MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI PRIMITIVE                                 | 552                       |
| 13 | DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE   | 548                       |
| 14 | POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE                       | 542                       |
| 15 | ARTERITE A CELLULE GIGANTI   | 528                       |
| 16 | SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI | 506                       |
| 17 | PEMFIGOIDE BOLLOSO   | 490                       |
| 18 | ACALASIA ISOLATA E ACALASIA ASSOCIATA A SINDROMI                           | 487                       |
| 19 | NEUROPATIE EREDITARIE  | 478                       |
| 20 | POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI  | 471                       |
|    | Altre patologie  | 15.983                    |
|    | Totale complessivo   | 35.829                    |

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

Tabella 5 Patologie più frequentemente certificate (Centro certificante)

|    | Patologia  | Frequenza | %      | Frequenza cumulata | % cumulata |
|----|--|-----------|--------|--------------------|------------|
| 1  | CHERATOCONO  | 2.173     | 5,5%   | 2.173              | 5,5%       |
| 2  | SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA   | 1.841     | 4,7%   | 4.014              | 10,2%      |
| 3  | SARCOIDOSI   | 1.778     | 4,5%   | 5.792              | 14,7%      |
| 4  | DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE   | 1.596     | 4,0%   | 7.388              | 18,7%      |
| 5  | LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS   | 1.563     | 4,0%   | 8.951              | 22,7%      |
| 6  | SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI   | 1.497     | 3,8%   | 10.448             | 26,5%      |
| 7  | PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA  | 1.459     | 3,7%   | 11.907             | 30,2%      |
| 8  | ANEMIE EREDITARIE  | 1.411     | 3,6%   | 13.318             | 33,8%      |
| 9  | SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA  | 1.355     | 3,4%   | 14.673             | 37,2%      |
| 10 | CONDRODISTROFIE CONGENITE  | 846       | 2,1%   | 15.519             | 39,4%      |
| 11 | NARCOLESSIA  | 810       | 2,1%   | 16.329             | 41,4%      |
| 12 | DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEL FERRO  | 770       | 2,0%   | 17.099             | 43,4%      |
| 13 | NEUROFIBROMATOSI   | 755       | 1,9%   | 17.854             | 45,3%      |
| 14 | MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI PRIMITIVE   | 613       | 1,6%   | 18.467             | 46,9%      |
| 15 | ARTERITE A CELLULE GIGANTI   | 591       | 1,5%   | 19.058             | 48,4%      |
| 16 | SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI                           | 557       | 1,4%   | 19.615             | 49,8%      |
| 17 | POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE   | 545       | 1,4%   | 20.160             | 51,2%      |
| 18 | DIFETTI CONGENITI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA MITOCONDRIALE | 544       | 1,4%   | 20.704             | 52,5%      |
| 19 | PEMFIGOIDE BOLLOSO   | 519       | 1,3%   | 21.223             | 53,9%      |
| 20 | NEUROPATIE EREDITARIE  | 502       | 1,3%   | 21.725             | 55,1%      |
|    | Altre patologie  | 17.686    | 44,9%  | 39.411             | 100,0%     |
|    | Totale complessivo   | 39.411    | 100,0% |                    |            |

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

Per un confronto tra le patologie più certificate dai singoli centri, si riporta nelle Tabelle successive (dalla Tabella 6 alla Tabella 15) l'elenco delle 20 patologie maggiormente certificate dai centri afferenti a ciascuna Azienda.

Dall'analisi emerge che:

- le prime 20 patologie descrivono nelle diverse Aziende quote differenti di casistica; infatti in alcune Aziende le prime 20 rappresentano quasi la totalità della casistica, mentre in altre rappresentano poco più della metà. Il primo dei due fenomeni è legato all'alta specializzazione (Istituto Ortopedico Rizzoli) o al numero limitato di patologie che l'Azienda tratta, il secondo è legato invece alla presenza all'interno della stessa Azienda di centri specializzati in branche diverse;
- patologie come il cheratocono, la sclerosi laterale amiotrofica e la sclerosi sistemica progressiva sono certificate in pressoché tutte le Aziende in quanto si tratta di patologie più frequenti pur nell'ambito delle malattie rare;
- patologie come le talassemie e i difetti ereditari della coagulazione sono certificate in alcuni centri selezionati in quanto nei medesimi insistono centri Hub delle reti regionali come descritto nel capitolo 5;
- le condrodistrofie congenite sono di pertinenza pressoché esclusiva dell'Istituto Ortopedico Rizzoli: la casistica così elevata in relazione alla rarità di queste condizioni conferma una particolare eccellenza a livello nazionale con una conseguente forte mobilità attiva di questo Centro, come confermato dalla Tabella 18 e che conferma l'identificazione di questo Centro quale coordinatore della rete europea di riferimento per le malattie rare scheletriche (vedasi capitolo 7) ;
- la maggior parte dei casi di pubertà precoce idiopatica sono certificati dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, a conferma dell'alta specializzazione di tale Azienda nell'ambito delle patologie pediatriche.

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

| <i>Patologia</i>   | <i>Frequenza</i> | <i>%</i> | <i>% cumulata</i> |
|--|------------------|----------|-------------------|
| DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEL FERRO          | 199              | 13,3%    | 13,3%             |
| <b>CHERATOCONO</b>   | 184              | 12,3%    | 25,6%             |
| <b>ANEMIE EREDITARIE</b>   | 156              | 10,4%    | 36,0%             |
| <b>SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA</b>                                | 130              | 8,7%     | 44,7%             |
| <b>SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA</b>                                 | 106              | 7,1%     | 51,7%             |
| <b>DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE</b>                          | 92               | 6,1%     | 57,9%             |
| DISTROFIE EREDITARIE DELLA CORNEA                                    | 87               | 5,8%     | 63,7%             |
| DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI   | 62               | 4,1%     | 67,8%             |
| <b>SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI</b>                    | 57               | 3,8%     | 71,6%             |
| ARTERITE A CELLULE GIGANTI   | 47               | 3,1%     | 74,8%             |
| PEMFIGOIDE BOLLOSO   | 44               | 2,9%     | 77,7%             |
| PIASTRINOPATIE AUTOIMMUNI PRIMARIE CRONICHE                          | 33               | 2,2%     | 79,9%             |
| DIFETTI CONGENITI DELLA OSSIDAZIONE MITOCONDRIALE DEGLI ACIDI GRASSI | 30               | 2,0%     | 81,9%             |
| DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEI CARBOIDRATI    | 25               | 1,7%     | 83,6%             |
| PEMFIGO  | 25               | 1,7%     | 85,2%             |
| POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE                 | 23               | 1,5%     | 86,8%             |
| COREA DI HUNTINGTON  | 16               | 1,1%     | 87,9%             |
| DERMATOMIOSITE   | 15               | 1,0%     | 88,9%             |
| MALATTIA DI BEHÇET   | 15               | 1,0%     | 89,9%             |
| DIFETTI CONGENITI RESPONSIVI ALLA BIOTINA                            | 14               | 0,9%     | 90,8%             |
| ALTRE PATOLOGIE  | 138              | 9,2%     | 100,0%            |
| <b>TOTALE</b>  | <b>1.498</b>     |          |                   |

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

| <i>Patologia</i>   | <i>Frequenza</i> | <i>%</i> | <i>% cumulata</i> |
|--|------------------|----------|-------------------|
| <b>SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA</b>   | 43               | 78,2%    | 78,2%             |
| POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE   | 9                | 16,4%    | 94,5%             |
| EPILESSIA MIOCLONICA PROGRESSIVA   | 1                | 1,8%     | 96,4%             |
| SINDROME DI LENNOX-GASTAUT   | 1                | 1,8%     | 98,2%             |
| SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE | 1                | 1,8%     | 100,0%            |
| <b>TOTALE</b>  | <b>55</b>        |          |                   |

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

| <i>Patologia</i>   | <i>Frequenza</i> | <i>%</i> | <i>% cumulata</i> |
|--|------------------|----------|-------------------|
| DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE   | 448              | 11,2%    | 11,2%             |
| SARCOIDOSI   | 303              | 7,6%     | 18,7%             |
| CHERATOCONO  | 283              | 7,1%     | 25,8%             |
| SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA   | 162              | 4,0%     | 29,8%             |
| PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA  | 158              | 3,9%     | 33,8%             |
| ANEMIE EREDITARIE  | 143              | 3,6%     | 37,3%             |
| NEUROFIBROMATOSI   | 140              | 3,5%     | 40,8%             |
| SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI   | 138              | 3,4%     | 44,3%             |
| FIBROSI RETROPERITONEALE   | 119              | 3,0%     | 47,2%             |
| MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI PRIMITIVE   | 113              | 2,8%     | 50,0%             |
| PEMFIGOIDE BENIGNO DELLE MUCOSE  | 113              | 2,8%     | 52,9%             |
| LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS   | 112              | 2,8%     | 55,7%             |
| SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA  | 98               | 2,4%     | 58,1%             |
| PEMFIGOIDE BOLLOSO   | 94               | 2,3%     | 60,4%             |
| SINDROME DI COGAN  | 84               | 2,1%     | 62,5%             |
| NEUROPATIE EREDITARIE  | 76               | 1,9%     | 64,4%             |
| GLOMERULOPATIE PRIMITIVE   | 73               | 1,8%     | 66,3%             |
| ALTRE ANOMALIE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA, DEI TEGUMENTI E DELLE MUCOSE | 69               | 1,7%     | 68,0%             |
| MALATTIA DI BEHÇET   | 66               | 1,6%     | 69,6%             |
| POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE   | 65               | 1,6%     | 71,2%             |
| ALTRE PATOLOGIE  | 1.153            | 28,8%    | 100,0%            |
| TOTALE   | 4.010            |          |                   |

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

| <i>Patologia</i>   | <i>Frequenza</i> | <i>%</i> | <i>% cumulata</i> |
|--|------------------|----------|-------------------|
| CHERATOCONO  | 517              | 10,2%    | 10,2%             |
| SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA   | 283              | 5,6%     | 15,7%             |
| ANEMIE EREDITARIE  | 256              | 5,0%     | 20,8%             |
| IRIDOCICLITE ETEROCROMICA DI FUCHS   | 222              | 4,4%     | 25,2%             |
| DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEL FERRO                | 204              | 4,0%     | 29,2%             |
| ARTERITE A CELLULE GIGANTI   | 189              | 3,7%     | 32,9%             |
| MALATTIA DI BEHÇET   | 189              | 3,7%     | 36,6%             |
| SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI | 164              | 3,2%     | 39,8%             |
| SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA  | 134              | 2,6%     | 42,5%             |
| SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI                                 | 121              | 2,4%     | 44,9%             |
| PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA  | 111              | 2,2%     | 47,0%             |
| DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE                                       | 103              | 2,0%     | 49,1%             |
| NEUROFIBROMATOSI   | 99               | 1,9%     | 51,0%             |
| MALATTIA DI TAKAYASU   | 92               | 1,8%     | 52,8%             |
| SINDROME DI VOGT-KOYANAGI-HARADA   | 87               | 1,7%     | 54,5%             |
| MALATTIA DI EALES  | 77               | 1,5%     | 56,1%             |
| OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA                     | 74               | 1,5%     | 57,5%             |
| NEUROPATIE EREDITARIE  | 73               | 1,4%     | 58,9%             |
| SARCOIDOSI   | 67               | 1,3%     | 60,3%             |
| DERMATOMIOSITE   | 66               | 1,3%     | 61,6%             |
| ALTRE PATOLOGIE  | 1.953            | 38,4%    | 100,0%            |
| TOTALE   | 5.081            |          |                   |

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

| <i>Patologia</i>              | <i>Frequenza</i> | <i>%</i> | <i>% cumulata</i> |
|-------------------------------|------------------|----------|-------------------|
| SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA | 20               | 100,0%   | 100,0%            |
| TOTALE                        | 20               | 100,0%   |                   |

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

| <i>Patologia</i>   | <i>Frequenza</i> | <i>%</i> | <i>% cumulata</i> |
|--|------------------|----------|-------------------|
| SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA                               | 347              | 6,3%     | 6,3%              |
| LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS                               | 343              | 6,2%     | 12,4%             |
| SARCOIDOSI   | 331              | 6,0%     | 18,4%             |
| SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA                                | 307              | 5,5%     | 23,9%             |
| ANEMIE EREDITARIE  | 299              | 5,4%     | 29,3%             |
| SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI                   | 256              | 4,6%     | 33,9%             |
| MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI PRIMITIVE                   | 232              | 4,2%     | 38,1%             |
| CHERATOCONO  | 231              | 4,2%     | 42,3%             |
| ACALASIA ISOLATA E ACALASIA ASSOCIATA A SINDROMI             | 205              | 3,7%     | 45,9%             |
| DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEL FERRO  | 193              | 3,5%     | 49,4%             |
| PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA                                  | 172              | 3,1%     | 52,5%             |
| POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE         | 123              | 2,2%     | 54,7%             |
| PIASTRINOPATIE AUTOIMMUNI PRIMARIE CRONICHE                  | 110              | 2,0%     | 56,7%             |
| PEMFIGO  | 96               | 1,7%     | 58,4%             |
| GLOMERULOPATIE PRIMITIVE                                     | 93               | 1,7%     | 60,1%             |
| PEMFIGOIDE BOLLOSO   | 92               | 1,7%     | 61,8%             |
| NEUROFIBROMATOSI   | 77               | 1,4%     | 63,2%             |
| DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE PORFIRINE E DELL'EME | 74               | 1,3%     | 64,5%             |
| POLIPOSI FAMILIARE   | 73               | 1,3%     | 65,8%             |
| SINDROME DI ARNOLD-CHIARI                                    | 61               | 1,1%     | 66,9%             |
| ALTRE PATOLOGIE  | 1.837            | 33,1%    | 100,0%            |
| TOTALE   | 5.552            |          |                   |

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

| Patologia  | Frequenza | %     | % cumulata |
|--|-----------|-------|------------|
| NARCOLESSIA  | 792       | 13,2% | 13,2%      |
| SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI   | 578       | 9,6%  | 22,9%      |
| DIFETTI CONGENITI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA MITOCONDRIALE | 518       | 8,6%  | 31,5%      |
| CHERATOCONO  | 450       | 7,5%  | 39,0%      |
| NEUROFIBROMATOSI   | 335       | 5,6%  | 44,6%      |
| SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA  | 271       | 4,5%  | 49,1%      |
| DISTROFIE MUSCOLARI  | 251       | 4,2%  | 53,3%      |
| NEUROPATIE EREDITARIE  | 240       | 4,0%  | 57,3%      |
| MALATTIE SPINOCEREBELLARI  | 204       | 3,4%  | 60,7%      |
| POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE   | 173       | 2,9%  | 63,6%      |
| DISTROFIE MIOTONICHE   | 158       | 2,6%  | 66,3%      |
| SINDROME DI ARNOLD-CHIARI  | 155       | 2,6%  | 68,8%      |
| SINDROME DI LENNOX-GASTAUT   | 133       | 2,2%  | 71,1%      |
| POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI  | 131       | 2,2%  | 73,2%      |
| AMARTOMATOSI MULTIPLE  | 109       | 1,8%  | 75,1%      |
| SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA   | 90        | 1,5%  | 76,6%      |
| COREA DI HUNTINGTON  | 85        | 1,4%  | 78,0%      |
| DISTONIE PRIMARIE  | 75        | 1,3%  | 79,2%      |
| LINFEDIEMI PRIMARI CRONICI   | 70        | 1,2%  | 80,4%      |
| AMILOIDOSI PRIMARIE E FAMILIARI  | 67        | 1,1%  | 81,5%      |
| ALTRE PATOLOGIE  | 1.107     | 18,5% | 100,0%     |
| TOTALE   | 5.992     |       |            |

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

| Patologia  | Frequenza | %     | % cumulata |
|--|-----------|-------|------------|
| PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA  | 732       | 8,0%  | 8,0%       |
| SARCOIDOSI   | 640       | 7,0%  | 15,0%      |
| LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS   | 555       | 6,1%  | 21,1%      |
| DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE   | 535       | 5,8%  | 26,9%      |
| SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE  | 316       | 3,5%  | 30,4%      |
| IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE  | 280       | 3,1%  | 33,4%      |
| SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE | 267       | 2,9%  | 36,3%      |
| POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI  | 261       | 2,9%  | 39,2%      |
| GLOMERULOPATIE PRIMITIVE   | 255       | 2,8%  | 42,0%      |
| SINDROMI DA ANEUPLOIDIA CROMOSOMICA  | 243       | 2,7%  | 44,6%      |
| DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE   | 239       | 2,6%  | 47,3%      |
| DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI                           | 228       | 2,5%  | 49,7%      |
| SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI                   | 226       | 2,5%  | 52,2%      |
| ACALASIA ISOLATA E ACALASIA ASSOCIATA A SINDROMI   | 199       | 2,2%  | 54,4%      |
| PIASTRINOPATIE AUTOIMMUNI PRIMARIE CRONICHE  | 183       | 2,0%  | 56,4%      |
| ANEMIE EREDITARIE  | 146       | 1,6%  | 58,0%      |
| SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA   | 146       | 1,6%  | 59,6%      |
| SINDROME DA PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE  | 127       | 1,4%  | 61,0%      |
| ALTRE ANOMALIE CONGENITE MULTIPLE CON RITARDO MENTALE  | 124       | 1,4%  | 62,3%      |
| DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEL FERRO                                  | 123       | 1,3%  | 63,7%      |
| ALTRE PATOLOGIE  | 3323      | 36,3% | 100,0%     |
| TOTALE   | 9.148     |       |            |

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

| Patologia  | Frequenza | %     | % cumulata |
|--|-----------|-------|------------|
| CHERATOCONO  | 99        | 43,0% | 43,0%      |
| PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA  | 63        | 27,4% | 70,4%      |
| SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI | 23        | 10,0% | 80,4%      |
| NEUROFIBROMATOSI   | 16        | 7,0%  | 87,4%      |
| SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA  | 16        | 7,0%  | 94,3%      |
| SINDROMI DA ANEUPLOIDIA CROMOSOMICA  | 7         | 3,0%  | 97,4%      |
| IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE  | 3         | 1,3%  | 98,7%      |
| SINDROME DI PRADER-WILLI   | 2         | 0,9%  | 99,6%      |
| SINDROME DI ANGELMAN   | 1         | 0,4%  | 100,0%     |
| TOTALE   | 230       |       |            |

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

| Patologia  | Frequenza | %     | % cumulata |
|--|-----------|-------|------------|
| SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA   | 423       | 14,8% | 14,8%      |
| LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS   | 391       | 13,7% | 28,5%      |
| ANEMIE EREDITARIE  | 273       | 9,6%  | 38,1%      |
| SINDROMI MIELODISPLASTICHE   | 154       | 5,4%  | 43,5%      |
| CHERATOCONO  | 121       | 4,2%  | 47,7%      |
| SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA  | 107       | 3,7%  | 51,5%      |
| DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE   | 97        | 3,4%  | 54,9%      |
| SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI   | 93        | 3,3%  | 58,1%      |
| PIASTRINOPATIE AUTOIMMUNI PRIMARIE CRONICHE  | 88        | 3,1%  | 61,2%      |
| ARTERITE A CELLULE GIGANTI   | 78        | 2,7%  | 63,9%      |
| DISTONIE PRIMARIE  | 77        | 2,7%  | 66,6%      |
| PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA  | 67        | 2,3%  | 69,0%      |
| ALTRE ANOMALIE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA, DEI TEGUMENTI E DELLE MUCOSE | 64        | 2,2%  | 71,2%      |
| POLIMIOSITE  | 54        | 1,9%  | 73,1%      |
| DERMATOMIOSITE   | 48        | 1,7%  | 74,8%      |
| MALATTIA DI BEHÇET   | 43        | 1,5%  | 76,3%      |
| SINDROMI CON CRANIOSINOSTOSI   | 42        | 1,5%  | 77,8%      |
| NEUROPATIE EREDITARIE  | 41        | 1,4%  | 79,2%      |
| SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (FORMA PRIMITIVA)  | 38        | 1,3%  | 80,5%      |
| SINDROMI DA NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE   | 38        | 1,3%  | 81,9%      |
| ALTRE PATOLOGIE  | 518       | 18,1% | 100,0%     |
| TOTALE   | 2.855     |       |            |

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

| Patologia   | Frequenza | %      | % cumulata |
|---|-----------|--------|------------|
| SARCOIDOSI  | 437       | 11,2%  | 11,2%      |
| DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE  | 293       | 7,5%   | 18,7%      |
| CHERATOCONO   | 288       | 7,4%   | 26,1%      |
| SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA  | 260       | 6,7%   | 32,8%      |
| SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA   | 253       | 6,5%   | 39,3%      |
| SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI                                      | 253       | 6,5%   | 45,8%      |
| PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA   | 156       | 4,0%   | 49,8%      |
| MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI PRIMITIVE                                      | 145       | 3,7%   | 53,5%      |
| ANEMIE EREDITARIE   | 138       | 3,5%   | 57,0%      |
| CISTITE INTERSTIZIALE   | 131       | 3,4%   | 60,4%      |
| PEMFIGOIDE BOLLOSO  | 126       | 3,2%   | 63,6%      |
| ARTERITE A CELLULE GIGANTI  | 111       | 2,8%   | 66,5%      |
| LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS  | 100       | 2,6%   | 69,0%      |
| POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE                            | 98        | 2,5%   | 71,5%      |
| GASTROENTERITE EOSINOFILA   | 88        | 2,3%   | 73,8%      |
| DIFETTI CONGENITI DEL TUBO DIGERENTE: AGENESIA, ATRESIE, FISTOLE E DUPLICAZIONI | 65        | 1,7%   | 75,5%      |
| PEMFIGO   | 62        | 1,6%   | 77,0%      |
| POLIMIOSITE   | 51        | 1,3%   | 78,4%      |
| ACALASIA ISOLATA E ACALASIA ASSOCIATA A SINDROMI                                | 48        | 1,2%   | 79,6%      |
| GLOMERULOPATIE PRIMITIVE  | 48        | 1,2%   | 80,8%      |
| ALTRE PATOLOGIE   | 748       | 19,2%  | 100,0%     |
| TOTALE  | 3.899     | 100,0% |            |

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

| Patologia  | Frequenza | %     | % cumulata |
|--|-----------|-------|------------|
| CONDRODISTROFIE CONGENITE  | 757       | 70,7% | 70,7%      |
| OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA                                       | 155       | 14,5% | 85,2%      |
| SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE | 37        | 3,5%  | 88,6%      |
| SINDROME DI MAFFUCCI   | 25        | 2,3%  | 90,9%      |
| NEUROFIBROMATOSI   | 19        | 1,8%  | 92,7%      |
| SINDROME DI PRADER-WILLI   | 15        | 1,4%  | 94,1%      |
| SINDROMI CON ARTROGRIPOSI MULTIPLE CONGENITE   | 13        | 1,2%  | 95,3%      |
| ISTIOCITOSI CRONICHE   | 9         | 0,8%  | 96,2%      |
| SINDROME DI KLIPPEL-FEIL   | 8         | 0,7%  | 96,9%      |
| IPOFOSFATASIA  | 7         | 0,7%  | 97,6%      |
| DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DELLA VITAMINA D                           | 6         | 0,6%  | 98,1%      |
| MELOREOSTOSI   | 6         | 0,6%  | 98,7%      |
| ATROFIE MUSCOLARI SPINALI  | 3         | 0,3%  | 99,0%      |
| SINDROME DI ARNOLD-CHIARI  | 3         | 0,3%  | 99,3%      |
| MIOPATIE CONGENITE EREDITARIE  | 2         | 0,2%  | 99,4%      |
| NEUROPATIE EREDITARIE  | 2         | 0,2%  | 99,6%      |
| ANGIOMATOSI CISTICA DIFFUSA DELL'OSSO  | 1         | 0,1%  | 99,7%      |
| DISTROFIE MUSCOLARI  | 1         | 0,1%  | 99,8%      |
| SINDROME DI RETT   | 1         | 0,1%  | 99,9%      |
| SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON DISOSTOSI COME SEGNO PREVALENTE     | 1         | 0,1%  | 100,0%     |
| TOTALE   | 1.071     |       |            |

La Tabella 16 illustra, per ciascuna Azienda sanitaria sede di centri autorizzati per la diagnosi e il trattamento delle malattie rare, il numero delle condizioni trattate dalla Azienda rispetto al totale delle condizioni rare registrate in Regione Emilia-Romagna (che ammonta a 355 condizioni, comprendenti singole patologie e gruppi di patologie).

Non è ricompresa l'Azienda USL di Ferrara in quanto in questa provincia i centri autorizzati per la diagnosi e il trattamento delle malattie rare insistono sull'Azienda Ospedaliero-Universitaria e non sull'Azienda USL. A conferma del dato riportato nel paragrafo 4.2.1 secondo il quale le Aziende Ospedaliere e Ospedaliero-Universitarie certificano il maggior numero di pazienti, si verifica anche la certificazione del maggior numero di patologie. A queste si aggiunge l'Azienda USL di Bologna in quanto sede dell'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche.

**Tabella 16 Numero di condizioni registrate dalle Aziende sanitarie**

| <i>Azienda certificatrice</i>                | <i>No. Malattie registrate</i> | <i>Percentuale rispetto al totale delle malattie registrate in RER</i> |
|--|--------------------------------|--|
| Azienda USL di Piacenza                      | 55                             | 15%  |
| Azienda USL di Parma                         | 5                              | 1%   |
| Azienda USL di Reggio Emilia                 | 216                            | 61%  |
| Azienda USL di Modena                        | 1                              | <1%  |
| Azienda USL di Bologna                       | 119                            | 34%  |
| Azienda USL di Imola                         | 10                             | 3%   |
| Azienda USL della Romagna                    | 99                             | 28%  |
| Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma   | 154                            | 43%  |
| Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena  | 172                            | 48%  |
| Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna | 216                            | 61%  |
| Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara | 84                             | 24%  |
| Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna       | 20                             | 6%   |

La Tabella 17 riporta le 20 patologie più certificate tra i residenti in altre Regioni. I principali Centri che seguono queste patologie corrispondono in molti casi ai centri Hub identificati nelle reti Hub & Spoke attivate o ai centri afferenti agli IRCCS della Regione e ai centri che hanno ricevuto l'endorsement per la partecipazione alle ERN.

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

| <i>Patologia</i>   | <i>Numero pazienti residenti in altre Regioni</i> |
|--|---|
| CONDRODISTROFIE CONGENITE  | 617   |
| NARCOLESSIA  | 561   |
| DIFETTI CONGENITI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA MITOCONDRIALE | 303   |
| CHERATOCONO  | 261   |
| SARCOIDOSI   | 231   |
| ANEMIE EREDITARIE  | 193   |
| PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA  | 162   |
| SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA   | 161   |
| DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE   | 155   |
| MALATTIA DI BEHÇET   | 151   |

| <i>Patologia</i>   | <i>Numero pazienti residenti in altre Regioni</i> |
|--|---|
| OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA                                       | 141   |
| IRIDOCICLITE ETROCROMICA DI FUCHS  | 123   |
| SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE | 123   |
| SINDROMI DA ANEUPLOIDIA CROMOSOMICA  | 122   |
| SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE  | 116   |
| NEUROPATIE EREDITARIE  | 116   |
| LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS   | 107   |
| SINDROME DA PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE  | 106   |
| FIBROSI RETROPERITONEALE   | 92  |
| SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA  | 92  |

Per evidenziare la capacità attrattiva regionale la Tabella 18 mostra quali sono le patologie con la quota di pazienti extra RER più alta (superiore al 50%), evidenziando in questo modo, al di là della frequenza assoluta dei casi, la massima richiesta extra regionale. Sono state escluse le patologie con meno di 20 casi complessivi.

**Tabella 18 Patologie più frequentemente certificate tra i residenti in altre Regioni**

| <i>Patologia</i>   | <i>Numero totale casi</i> | <i>% pazienti residenti extra RER</i> |
|--|---------------------------|---------------------------------------|
| SINDROME DI MAFFUCCI   | 25                        | 84,0%                                 |
| IPERTENSIONE POLMONARE ARTERIOSA IDIOPATICA  | 77                        | 81,8%                                 |
| SINDROME DA PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE  | 131                       | 80,9%                                 |
| CONDRODISTROFIE CONGENITE  | 846                       | 72,9%                                 |
| SINDROME DI COGAN  | 95                        | 72,6%                                 |
| NARCOLESSIA  | 810                       | 69,3%                                 |
| SINDROME DI VOGT-KOYANAGI-HARADA   | 102                       | 66,7%                                 |
| EPILESSIA MIOCLONICA PROGRESSIVA   | 35                        | 62,9%                                 |
| COROIDITE MULTIFOCAL   | 63                        | 61,9%                                 |
| FIBROSI RETROPERITONEALE   | 154                       | 59,7%                                 |
| MALATTIA DI EALES  | 78                        | 59,0%                                 |
| DIFETTI CONGENITI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA MITOCONDRIALE | 544                       | 55,7%                                 |
| DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE PORFIRINE E DELL'EME   | 75                        | 53,3%                                 |
| IRIDOCICLITE ETROCROMICA DI FUCHS  | 243                       | 50,6%                                 |
| SINDROMI CON ARTROGRIPOSI MULTIPLE CONGENITE   | 54                        | 50,0%                                 |

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

**Tabella 19** Patologie più frequentemente certificate in centri al di fuori della Regione per pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna

| <i>Patologia</i>   | <i>Numero pazienti residenti in RER certificati in altre Regioni</i> |
|--|--|
| DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE   | 188  |
| CHERATOCONO  | 120  |
| ACALASIA ISOLATA E ACALASIA ASSOCIATA A SINDROMI   | 95   |
| DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI   | 95   |
| DISTROFIE MUSCOLARI  | 92   |
| NEUROPATIE EREDITARIE  | 92   |
| SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE                       | 85   |
| SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI   | 77   |
| IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE  | 75   |
| SINDROME DI ARNOLD-CHIARI  | 75   |
| TELEANGECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA   | 71   |
| DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE   | 70   |
| ANGIOEDEMA EREDITARIO  | 69   |
| MALATTIE SPINOCEREBELLARI  | 69   |
| SARCOIDOSI   | 58   |
| NEUROFIBROMATOSI   | 57   |
| CISTITE INTERSTIZIALE  | 54   |
| SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA   | 50   |
| ALTRE ANOMALIE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA, DEI TEGUMENTI E DELLE MUCOSE | 46   |
| ANEMIE EREDITARIE  | 44   |

Anche per la mobilità passiva, vengono riportate in Tabella 20 le patologie con la quota di pazienti residenti più alta (superiore al 50%) evidenziando in questo modo, al di là della frequenza assoluta dei casi, le patologie per le quali è massima la fuga. Sono state escluse le patologie con meno di 20 casi complessivi. Si può constatare che le patologie che soddisfano questi requisiti sono 9.

**Tabella 20** Patologie più frequentemente certificate in centri al di fuori della Regione per pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna

| <i>Patologia</i>  | <i>Numero totale casi</i> | <i>% pazienti residenti RER</i> |
|---|---------------------------|---------------------------------|
| ANGIOEDEMA EREDITARIO   | 73                        | 94,5%                           |
| ATRESIA BILIARE   | 30                        | 70,0%                           |
| DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEL CICLO DELL'UREA E IPERAMMONIEMIE EREDITARIE | 25                        | 68,0%                           |
| TELEANGECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA  | 111                       | 64,0%                           |
| MUCOPOLISACCARIDOSI   | 28                        | 57,1%                           |
| SINDROMI AUTOINFIAMMATORIE EREDITARIE   | 56                        | 53,6%                           |
| SINDROME DI RETT  | 37                        | 51,4%                           |
| DISCINESIA CILIARE PRIMARIA   | 49                        | 51,0%                           |
| TROMBOCITOPENIE EREDITARIE  | 26                        | 50,0%                           |

## 4.5 Piani terapeutici

### 4.5.1 Dati generali

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

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

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

Dall'introduzione del piano terapeutico sul sistema informativo al 31.12.2020, sono stati inseriti 37.195 piani terapeutici individuali, di cui 3.952 attivi. Sono 9.402 i pazienti che hanno usufruito di almeno un PTP; mediamente i piani terapeutici per paziente sono quasi 4 e ogni piano contiene una media di 3,1 prescrizioni. Nella Tabella 21 e nella Figura 10 vengono riportati i dati relativi alle Aziende sede di centro di riferimento che hanno redatto i piani.

Analogamente alla distribuzione delle certificazioni di malattia descritte al paragrafo 4.2.1, anche la redazione dei piani terapeutici viene effettuata principalmente dalle Aziende Ospedaliero-Universitarie (56,4%).

Il 12,3% dei piani viene redatto da centri di riferimento di altre Regioni.

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

| <i>Azienda certificatrice</i>                | <i>Numero totale piani</i> |
|--|----------------------------|
| Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna | 10.660                     |
| Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena  | 6.325                      |
| Azienda USL di Bologna                       | 5.234                      |
| Azienda USL della Romagna                    | 2.326                      |
| Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara | 2.309                      |
| Azienda USL di Reggio Emilia                 | 2.171                      |
| Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma   | 1.695                      |
| Azienda USL di Piacenza                      | 1.548                      |
| Altre Aziende RER                            | 329                        |
| Centri Extra RER                             | 4.598                      |
| <b>Totale complessivo</b>                    | <b>37.195</b>              |

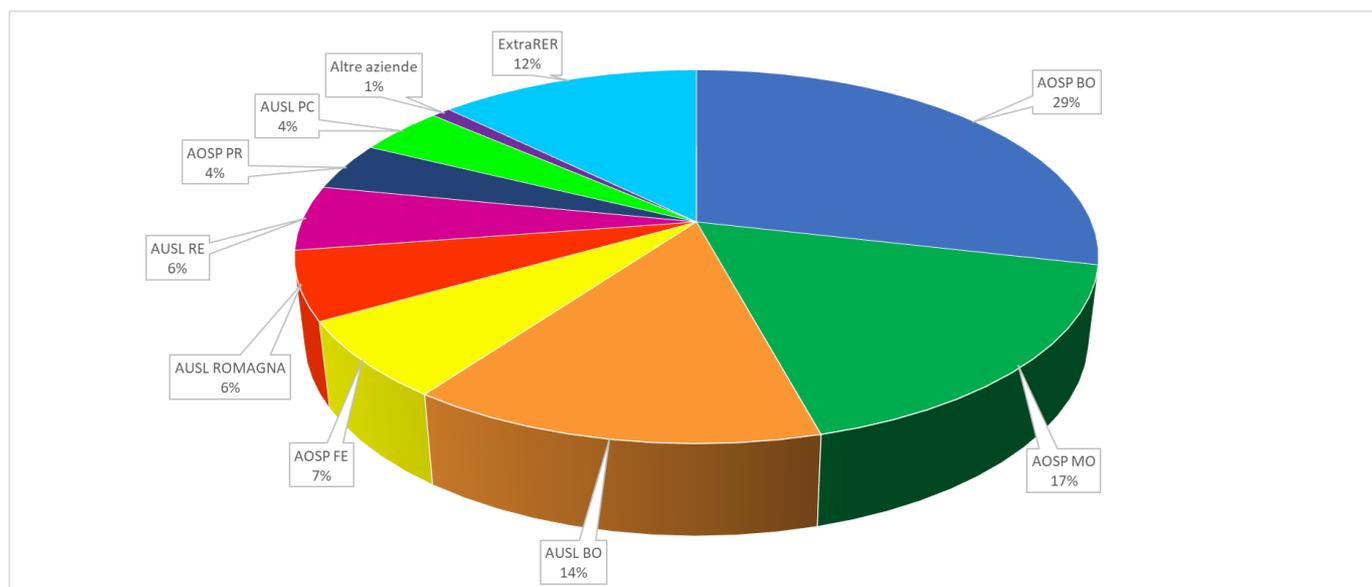


Figura 10 Distribuzione dei PTP per Azienda certificatrice

Nella Tabella 22 vengono riportati i dati relativi all'età alla prescrizione. Il dato conferma che più del 30% delle prescrizioni è riferito a pazienti in età pediatrica. La sola fascia di età compresa tra i 5 e i 9 anni copre il 13,4% di tutte le prescrizioni.

Tabella 22 Età alla prescrizione dei PTP

| Età alla prescrizione | Frequenza | %     | Frequenza cumulata | % cumulata |
|-----------------------|-----------|-------|--------------------|------------|
| 00a                   | 958       | 2,6%  | 958                | 2,6%       |
| 01-04a                | 2317      | 6,2%  | 3275               | 8,8%       |
| 05-09a                | 4988      | 13,4% | 8263               | 22,2%      |
| 10-14a                | 3000      | 8,1%  | 11263              | 30,3%      |
| 15-19a                | 2274      | 6,1%  | 13537              | 36,4%      |
| 20-24a                | 1534      | 4,1%  | 15071              | 40,5%      |
| 25-29a                | 1428      | 3,8%  | 16499              | 44,4%      |
| 30-34a                | 1434      | 3,9%  | 17933              | 48,2%      |
| 35-39a                | 1851      | 5,0%  | 19784              | 53,2%      |
| 40-44a                | 2211      | 5,9%  | 21995              | 59,1%      |
| 45-49a                | 2266      | 6,1%  | 24261              | 65,2%      |
| 50-54a                | 2203      | 5,9%  | 26464              | 71,1%      |
| 55-59a                | 2025      | 5,4%  | 28489              | 76,6%      |
| 60-64a                | 1951      | 5,2%  | 30440              | 81,8%      |
| 65-69a                | 2061      | 5,5%  | 32501              | 87,4%      |
| 70-74a                | 1987      | 5,3%  | 34488              | 92,7%      |
| 75-79a                | 1559      | 4,2%  | 36047              | 96,9%      |
| 80-84a                | 841       | 2,3%  | 36888              | 99,2%      |
| 85-89a                | 268       | 0,7%  | 37156              | 99,9%      |
| 90+a                  | 39        | 0,1%  | 37195              | 100,0%     |

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

**Tabella 23 Malattie/Gruppi di malattie maggiormente rappresentati nei PTP**

| <i>Codice di esenzione</i> | <i>Malattia/Gruppo di riferimento</i>                     | <i>Numero PTP inseriti</i> |
|----------------------------|---|----------------------------|
| RF0100                     | Sclerosi laterale amiotrofica                             | 5.016                      |
| RC0040                     | Pubertà precoce idiopatica                                | 2.853                      |
| RCG040                     | Disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi | 2.529                      |
| RDG010                     | Anemie ereditarie   | 2.308                      |
| RCG020                     | Sindromi adrenogenitali congenite                         | 1.722                      |
| RFG110                     | Distrofie retiniche ereditarie                            | 1.422                      |
| RF0150                     | Narcolessia   | 1.176                      |
| RF0130                     | Sindrome di Lennox Gastaut                                | 899                        |
| RL0060                     | Lichen sclerosus et atrophicus                            | 605                        |
| RCG080                     | Disturbi da accumulo di lipidi                            | 604                        |

**Tabella 24 Principi attivi maggiormente prescritti**

| <i>Principio attivo</i>         | <i>Totale prescrizioni</i> |
|---------------------------------|----------------------------|
| Riluzolo                        | 4.828                      |
| Tocoferolo acetato d-alfa       | 3.921                      |
| Colecalciferolo                 | 2.245                      |
| Leuprorelina acetato            | 2.123                      |
| Potassio citrato                | 2.092                      |
| Levoacetilcarnitina cloridrato  | 2.016                      |
| Idrocortisone                   | 1.872                      |
| Acido ascorbico                 | 1.595                      |
| Lansoprazolo                    | 1.379                      |
| Levocarnitina                   | 1.272                      |
| Testosterone                    | 1.179                      |
| Fludrocortisone acetato         | 1.167                      |
| Sodio valproato/acido valproico | 1.051                      |
| Deferasirox                     | 998                        |
| Modafinil                       | 944                        |
| Deferoxamina mesilato           | 944                        |
| Prednisone                      | 912                        |
| Idebenone                       | 912                        |
| Baclofene                       | 893                        |
| Triptorelina                    | 860                        |
| Clobazam                        | 853                        |
| Acido acetilsalicilico          | 816                        |
| Levetiracetam                   | 791                        |
| Deferiprone                     | 741                        |
| Immunoglobulina umana normale   | 722                        |

La Tabella 24 riporta i 25 principi attivi più prescritti nei PTP, che rappresentano il 36,8% del totale delle prescrizioni.

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

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

#### 4.5.2 Dati relativi alle autorizzazioni del GTMR

Il Gruppo Tecnico per le malattie rare (GTMR) dal 2011 (anno di inserimento del PTP nel SIMR) esprime pareri relativi alla sicurezza e alla efficacia di farmaci, parafarmaci, dietetici e dispositivi medici prescritti ai pazienti dai centri di riferimento e al di fuori dei LEA.

Al 31.12.2020, il GTMR ha valutato 14.930 PTP comprendenti 31.094 richieste, riferite a 4.847 pazienti.

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

Si assiste ad una leggera diminuzione dell'attività nel 2020 dovuta all'attività ridotta degli ospedali a causa della pandemia da Covid-19 già descritta nei capitoli precedenti; il gruppo ha comunque proseguito la sua attività di valutazione.

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

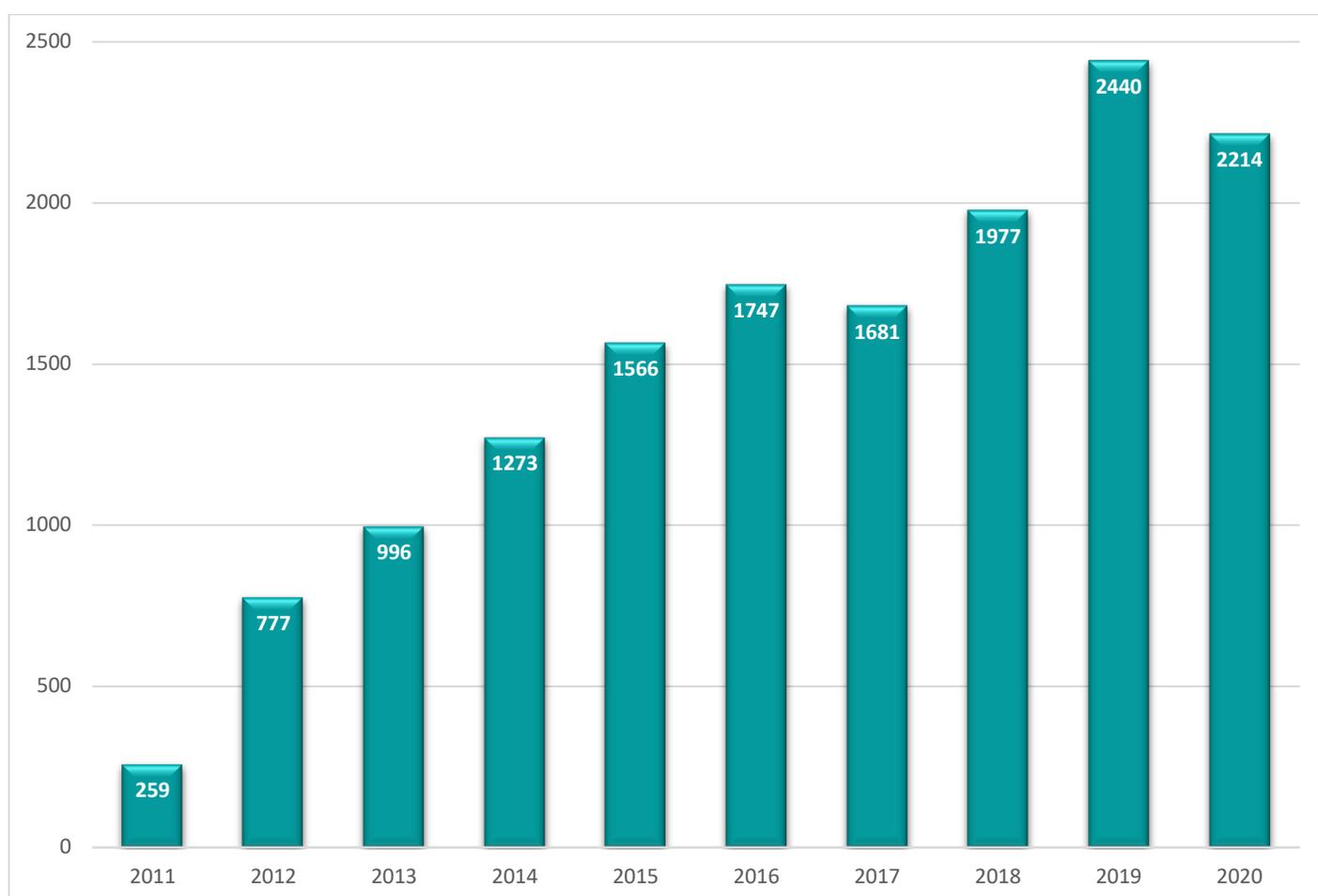


Figura 11 Andamento dei piani valutati dal GTMR

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

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

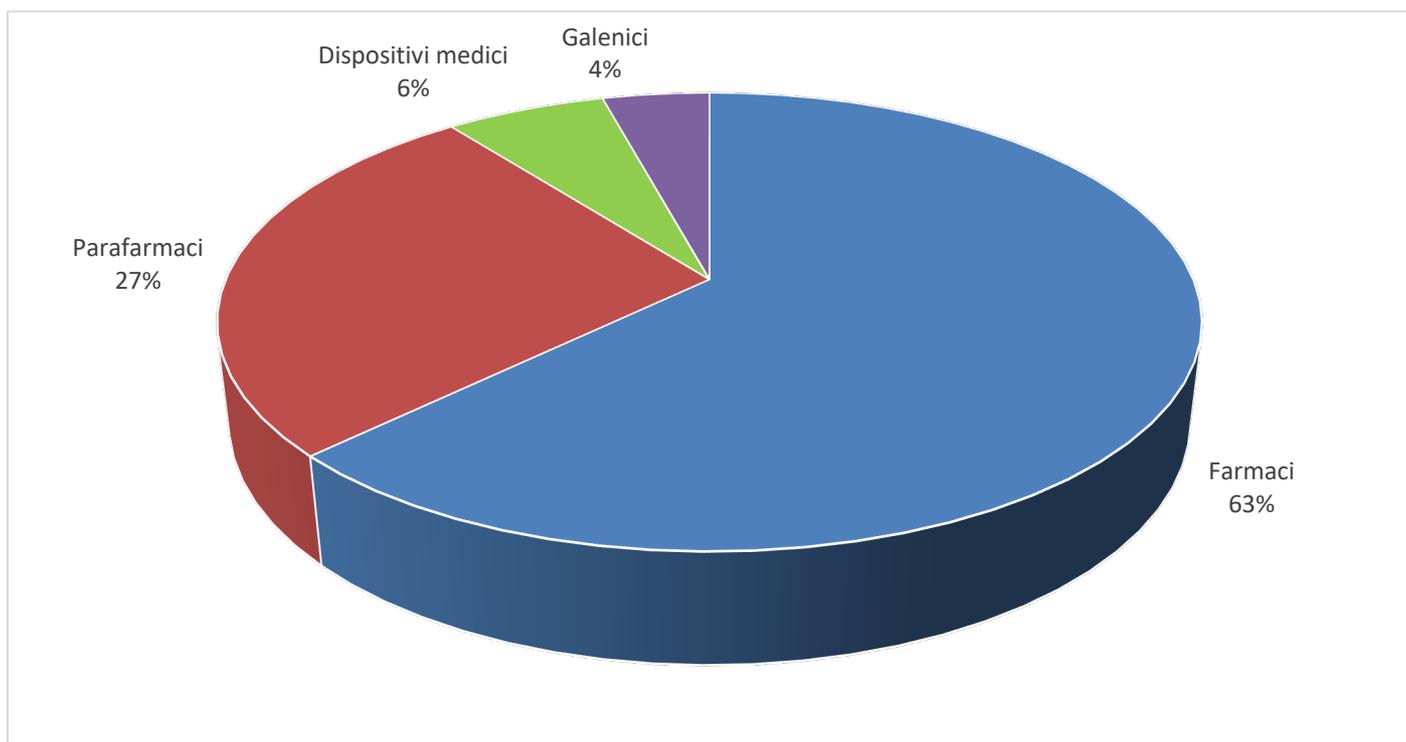


Figura 12 Tipologia dei prodotti valutati dal GTMR

La Tabella 25 illustra i gruppi di patologie più rappresentati nei piani contenenti richieste al GTMR. Il gruppo che comprende il maggior numero di richieste è quello delle malattie del sistema nervoso centrale e periferico (29,0%).

Tabella 25 Distribuzione per gruppi di patologia relativa ai pazienti con piani contenenti richieste di valutazione da parte del GTMR

| Gruppi di patologie  | no. pazienti con richieste al GTMR | % sul totale dei pazienti con richieste al GTMR |
|--|------------------------------------|---|
| Malattie del sistema nervoso centrale e periferico           | 1.451                              | 29,9%   |
| Malattie del metabolismo                                     | 589                                | 12,2%   |
| Malformazioni congenite                                      | 577                                | 11,9%   |
| Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo | 469                                | 9,7%  |
| Malattie del sistema circolatorio                            | 338                                | 7,0%  |
| Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo               | 315                                | 6,5%  |
| Malattie dell'apparato visivo                                | 310                                | 6,4%  |
| Malattie dell'apparato genito - urinario                     | 177                                | 3,7%  |
| Malattie delle ghiandole endocrine                           | 166                                | 3,4%  |
| Malattie del sangue e degli organi ematopoietici             | 142                                | 2,9%  |
| Malattie dell'apparato digerente                             | 111                                | 2,3%  |
| Malattie del sistema immunitario                             | 99                                 | 2,0%  |
| Malattie dell'apparato respiratorio                          | 69                                 | 1,4%  |
| Tumori   | 34                                 | 0,7%  |
| <b>Totale</b>  | <b>4.847</b>                       | <b>100,0%</b>                                   |

La Tabella 26 illustra i 20 principi attivi più autorizzati relativamente all'erogazione gratuita e le principali condizioni per le quali sono stati richiesti (sono riportate le patologie per le quali sono rilevate almeno 20 richieste).

Molti di questi corrispondono a quelli elencati nella Tabella 24 e si riferiscono in particolare a malattie del sistema nervoso centrale, reumatologiche, oculari ed endocrinologiche, a conferma di quanto illustrato nella Tabella 25.

**Tabella 26 Principi attivi maggiormente richiesti**

| <i>Principio attivo</i>                                       | <i>Numero autorizzazioni positive totali</i> | <i>Principali patologie</i>   |
|---|--|---|
| Levoaceticarnitina cloridrato                                 | 1.805  | Sclerosi laterale amiotrofica   |
| Testosterone  | 960  | Anemie emolitiche ereditarie, Sindrome CHARGE, Sindrome di Kallmann, Sindrome di Prader-Willi   |
| Levocarnitina   | 575  | Difetti congeniti del metabolismo dell'urea, Difetti congeniti dell'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi, Difetti congeniti del metabolismo e del trasporto della cobalamina e del folato, Sindrome di Lennox-Gastaut, Miopatie congenite ereditarie, Distrofie muscolari |
| Clobazam  | 498  | Sindrome di Lennox-Gastaut, Lissencefalia, MELAS, Sclerosi tuberosa, Sindrome di Angelman   |
| Immunoglobulina umana normale                                 | 483  | Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante  |
| Metotrexato sodico  | 345  | Granulomatosi di Wegener, Dermatomiosite, Polimiosite, Connettivite mista, Arterite a cellule giganti   |
| Rituximab   | 302  | Dermatomiosite, Polimiosite, Sclerosi sistemica progressiva, Crioglobulinemia mista, Sindromi miasteniche congenite e disimmuni   |
| Micofenolato sodico   | 284  | Dermatomiosite, Polimiosite, Sclerosi sistemica progressiva, Pemfigo  |
| Omega polienoici (esteri etilici di acidi grassi polinsaturi) | 240  | Adrenoleucodistrofia, Distrofie retiniche ereditarie  |
| Ubidecarenone   | 227  | Difetti congeniti del metabolismo degli aminoacidi, Malattie spinocerebellari, Malattia di Leigh  |
| Colecalciferolo   | 226  | Sindrome di Lennox-Gastaut, Distrofie muscolari, Sindrome di Kartagener   |
| Lansoprazolo  | 210  | Sindrome di Lennox-Gastaut, Sindromi miasteniche congenite e disimmuni  |
| Nitrazepam  | 206  | Sindrome di Lennox-Gastaut  |
| Tocoferolo acetato d-alfa                                     | 196  | Sclerosi laterale primaria, Adrenoleucodistrofia, Malattie spinocerebellari   |
| Macrogol  | 182  | Sindrome di Rett, Sclerosi laterale amiotrofica, Sindrome da pseudo ostruzione intestinale  |
| Tiamina cloridrato  | 175  | Difetti congeniti del metabolismo degli aminoacidi, Malattia di Leigh, MELAS  |
| Diazepam  | 175  | Sindrome di Lennox-Gastaut, Cistite interstiziale, MELAS  |

| <i>Principio attivo</i> | <i>Numero autorizzazioni positive totali</i> | <i>Principali patologie</i>  |
|-------------------------|--|--|
| Acetilcisteina          | 169  | Discinesie ciliari primitive   |
| Acido ascorbico         | 168  | Difetti congeniti del metabolismo degli aminoacidi, Sclerosi laterale primaria |
| Idebenone               | 165  | Malattie spinocerebellari, Distrofie muscolari                                 |

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

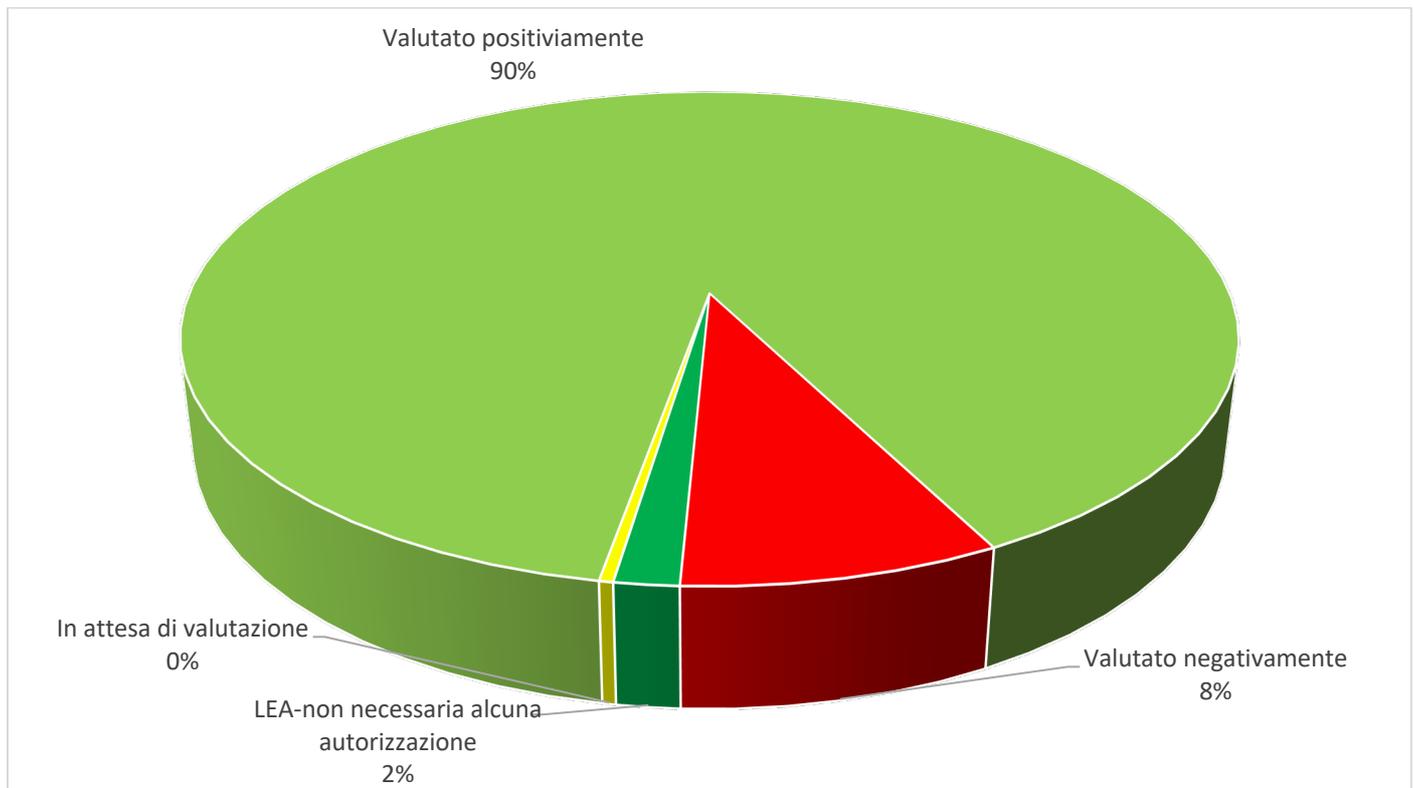


Figura 13 Valutazioni del GTMR

## 5 Reti HUB & SPOKE

Il modello Hub & Spoke è definito dal Piano Sanitario Regionale 1999-2001 e dalla DGR n. 556/2000 "Approvazione di linee guida per l'attuazione del Piano Sanitario Regionale 1999-2001".

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

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

Le reti istituite ad oggi sono riassunte in Tabella 27.

**Tabella 27 Reti Hub & Spoke per malattie rare attivate**

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

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

Le funzioni del centro Hub sono riassunte di seguito:

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

Le funzioni del centro Spoke:

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

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

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

## 6 Tumori rari

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

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

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

Il gruppo di lavoro ha individuato come primo obiettivo la definizione della rete dei tumori stromali gastrointestinali (GIST) e dei Sarcomi viscerali redigendone una prima bozza di PDTA, e con determinazione del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 20731/17 si è costituito il tavolo tecnico sul tema specifico che ha definito la rete Hub & Spoke e approvato il Percorso diagnostico-terapeutico dei GIST e Sarcomi viscerali.

Con determina del Direttore generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 11617/18 si sono inoltre costituiti i tavoli tecnici per i Sarcomi Ossei, i tumori Neuroendocrini rari, i tumori testa collo rari e i tumori cerebrali rari: per questo ultimo gruppo i lavori di definizione del percorso sono in stato di avanzamento.

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

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

La Direttiva europea sul diritto dei malati alle cure transfrontaliere consente ai cittadini di farsi curare presso i servizi sanitari di altri Paesi, ottenendo il rimborso da parte del proprio Paese nella misura prevista dal "paniere di prestazioni" nazionale. La medesima Direttiva prevede che la Commissione Europea sostenga lo sviluppo di reti di riferimento europee per le malattie rare (ERN) tra gli stati membri. Gli ERN sono network di centri di expertise prestatori di cure sanitarie, con un'organizzazione che supera i confini del singolo stato. La collaborazione tra gli stati membri dell'Unione Europea può fornire un valido supporto alla condivisione di expertise assicurando lo scambio di conoscenze tra professionisti, permettendo la diffusione delle conoscenze più recenti e delle informazioni più solide e migliorando di conseguenza l'assistenza e la qualità di vita delle persone con malattia rara.

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

Gli ERN sono stati organizzati per gruppi di malattie rare e attualmente ne sono stati approvati 24, descritti nella Tabella 28.

**Tabella 28 ERN attivate**

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

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

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

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

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

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

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

I centri che hanno ricevuto l'*endorsement* hanno potuto candidarsi presso i Coordinatori degli ERN per partecipare alle reti, e attualmente 14 centri sono stati accolti quali *full member* (evidenziati nella Figura 16 in verde).

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



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

Nel 2019 la Commissione Europea ha pubblicato un nuovo bando di aggiornamento delle reti. Le nuove candidature per la Regione Emilia-Romagna sono evidenziate in Figura 15.



Figura 15. Candidature dei centri dell'Emilia-Romagna presentate per il bando 2019

## 8 Lo screening neonatale per le malattie metaboliche ereditarie

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

I centri clinici dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna e dell'Azienda USL di Piacenza costituiscono inoltre il centro Hub delle MME, la cui rete è formalizzata con DGR n. 1898/11.

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

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

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

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

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

La Legge n. 167/16 e il successivo D.M. 13 ottobre 2016, approvati a 6 anni dall'allargamento dello screening neonatale per le MME di questa Regione, hanno regolamentato la materia a livello nazionale inserendola nei LEA e definendo il panel di patologie oggetto di indagine. Attualmente tutte le patologie inserite nel documento nazionale vengono indagate a livello regionale e i piccoli pazienti risultati positivi vengono assistiti nei centri con la maggiore competenza.

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

## 9 Collegamento con altri flussi informativi

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

Il Registro IMER ha le seguenti finalità:

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

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

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

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

Il collegamento con la rete delle malattie rare si è consolidato negli anni con l'intento di completare i dati sul rilevamento della patologia malformativa genetica/sindromica e/o cromosomica.

Il collegamento tra i vari flussi potrà contribuire, con una rilevazione più completa, a delineare i bisogni assistenziali di questi pazienti precisando non solo la numerosità della casistica ma le necessità assistenziali in funzione delle diverse condizioni diagnosticate. desunti dal registro IMER nel periodo 2009-2016. È tuttavia da rilevare che vi è una differente classificazione nei due flussi e che nel Registro Malattie Rare non sono comprese tutte le condizioni malformative potenzialmente diagnosticabili. Pur a fronte di queste considerazioni, il confronto tra i dati dei due registri permette di rilevare una buona sovrapposizione sia in termini qualitativi che quantitativi dei dati presenti.

Nelle Tabella 29 e 30 viene presentato il confronto tra i dati desunti dal Registro Malattie Rare e quelli desunti dal registro IMER nel periodo 2009-2016. È tuttavia da rilevare che vi è una differente classificazione nei due flussi e che nel Registro Malattie Rare non sono comprese tutte le condizioni malformative potenzialmente diagnosticabili. Pur a fronte di queste considerazioni, il confronto tra i dati dei due registri permette di rilevare una buona sovrapposizione sia in termini qualitativi che quantitativi dei dati presenti.

Nel periodo analizzato, il Registro Malattie Rare ha identificato 696 soggetti con anomalie di cui 451 (65%) in comune con il Registro IMER e 172 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 73 casi.

**Tabella 29 Casi IMER identificati nel periodo 2009-2018**

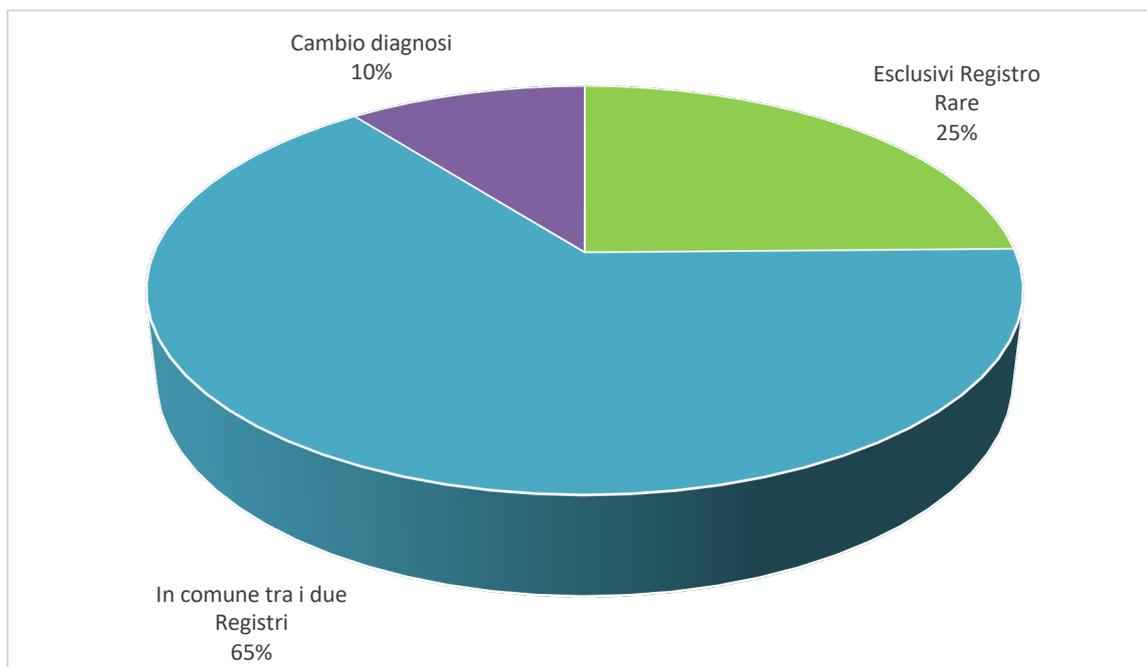
| Registro IMER | 2009       | 2010         | 2011         | 2012       | 2013         | 2014         | 2015         | 2016         | 2017       | 2018       | Totale        |
|---------------|------------|--------------|--------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------|------------|---------------|
| Nati          | 450        | 358          | 467          | 409        | 417          | 497          | 441          | 454          | 455        | 462        | 4.410         |
| IVG           | 196        | 137          | 131          | 150        | 111          | 229          | 177          | 182          | 145        | 161        | 1.619         |
| SDO           | 208        | 500          | 460          | 398        | 470          | 442          | 414          | 397          | 300        | 353        | 3.942         |
| CedAP         | 134        | 39           | 30           | 28         | 8            | 21           | 41           | 14           | 22         | 5          | 342           |
| <b>Totale</b> | <b>988</b> | <b>1.034</b> | <b>1.088</b> | <b>985</b> | <b>1.006</b> | <b>1.189</b> | <b>1.073</b> | <b>1.066</b> | <b>922</b> | <b>981</b> | <b>10.332</b> |

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

| Casi                                | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | Totale |
|-------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--------|
| <i>Esclusivi Registro Rare</i>      | 24   | 8    | 11   | 15   | 20   | 20   | 22   | 19   | 17   | 16   | 172    |
| <i>In comune tra i due Registri</i> | 45   | 65   | 48   | 36   | 61   | 33   | 40   | 50   | 42   | 31   | 451    |
| <i>Cambio diagnosi</i>              | 4    | 3    | 6    | 6    | 13   | 10   | 8    | 5    | 5    | 11   | 73     |
| <i>Totale</i>                       | 73   | 76   | 65   | 57   | 94   | 63   | 70   | 74   | 66   | 58   | 696    |

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

**Figura 16 Confronto tra i dati del registro malattie rare e registro IMER (2009-2016)**



## 9.2 Farmaceutica - Flusso AFO

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

Tuttavia i dati derivati dall'analisi dell'utilizzo del suddetto campo nel periodo 2014-2018 sono da considerarsi parziali in quanto l'interpretazione delle Aziende della suddetta Circolare è stata disomogenea: alcune Aziende hanno compilato il campo solo per i farmaci al di fuori dei LEA, mentre altre hanno compilato il campo per tutti i farmaci erogati per malattia rara.

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

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

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

**Tabella 31 Consumo principi attivi per malattia rara in DDD (2016-2020)**

| Descrizione ATC                              | 2016    | 2017    | 2018    | 2019    | 2020    | Totale  |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| N07XX02 - RILUZOLO                           | 121.162 | 126.448 | 129.847 | 130.125 | 137.540 | 645.121 |
| N06BX13 - IDEBENONE                          | 135.543 | 151.530 | 132.307 | 11.724  | 11.676  | 442.780 |
| B02BD02 - FATTORE VIII DI COAGULAZIONE       | 64.361  | 62.119  | 62.640  | 72.469  | 72.678  | 334.266 |
| V03AC03 - DEFERASIROX                        | 37.850  | 37.233  | 39.533  | 42.780  | 41.440  | 198.836 |
| V03AC02 - DEFERIPRONE                        | 21.626  | 20.902  | 21.090  | 20.381  | 20.724  | 104.722 |
| R05CB13 - DORNASE ALFA (DESOSSIRIBONUCLEASI) | 13.104  | 15.294  | 15.314  | 17.670  | 19.854  | 81.236  |
| V03AC01 - DEFEROXAMINA                       | 16.130  | 15.182  | 13.623  | 13.961  | 13.973  | 72.870  |
| L04AA25 - ECULIZUMAB                         | 10.022  | 10.917  | 12.722  | 14.756  | 14.072  | 62.489  |
| M09AX07 - NUSINERSEN                         | .       | .       | 14.640  | 16.080  | 12.360  | 43.080  |
| B02BD04 - FATTORE IX DI COAGULAZIONE         | 3.591   | 10.850  | 9.380   | 8.275   | 7.241   | 39.337  |
| A16AB04 - AGALSIDASI BETA                    | 6.580   | 7.119   | 7.756   | 8.232   | 8.820   | 38.507  |
| N07XX11 - PITOLISANT                         | .       | 1.695   | 6.930   | 13.643  | 12.323  | 34.590  |
| A16AX07 - SAPROPTERIN                        | 6.453   | 6.484   | 6.180   | 7.067   | 6.737   | 32.921  |
| A16AB02 - IMIGLUCERASI                       | 5.216   | 5.673   | 5.901   | 5.547   | 5.031   | 27.368  |
| A16AX05 - ZINCO ACETATO                      | 5.000   | 3.750   | 3.958   | 4.625   | 4.625   | 21.959  |
| N07XX08 - TAFAMIDIS                          | 2.190   | 2.640   | 4.350   | 5.910   | 4.890   | 19.980  |
| A16AB07 - ALGLUCOSIDASI ALFA                 | 3.265   | 3.678   | 3.935   | 3.995   | 4.261   | 19.132  |
| A16AB03 - AGALSIDASI ALFA                    | 3.095   | 3.187   | 3.728   | 4.257   | 3.982   | 18.249  |
| B02AB02 - ALFA 1 ANTITRIPSINA                | 2.310   | 3.348   | 3.763   | 3.968   | 4.818   | 18.208  |
| N07XX05 - AMIFAMPRIDINA                      | 1.817   | 1.483   | 1.567   | 1.483   | 1.000   | 7.350   |

Il Registro Regionale per le malattie rare dell'Emilia-Romagna (2007-2020)

| Descrizione ATC  | 2016    | 2017    | 2018    | 2019    | 2020    | Totale    |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| A16AX06 - MIGLUSTAT  | 112     | 1.120   | 2.016   | 1.848   | 2.212   | 7.308     |
| A16AB09 - IDURSULFASI  | 1.457   | 1.517   | 1.519   | 1.548   | 1.172   | 7.213     |
| A16AA05 - ACIDO CARGLUMICO   | 1.480   | 1.570   | 1.790   | 1.505   | 390     | 6.735     |
| A16AX04 - NITISINONE   | 1.098   | 1.116   | 1.398   | 1.440   | 1.548   | 6.600     |
| B02BD06 - FATTORE DI VON WILLEBRAND E FATTORE VIII DI COAG.IN ASSOCIAZ | 1.309   | 1.280   | 1.555   | 1.419   | 962     | 6.525     |
| M09AX03 - ATALUREN   | 888     | 1.109   | 988     | 1.077   | 1.302   | 5.364     |
| B02BD09 - NONACOG ALFA   | 5.336   | .       | .       | .       | .       | 5.336     |
| A16AX14 - MIGALASTAT   | .       | 112     | 728     | 1.456   | 2.408   | 4.704     |
| A16AA04 - MERCAPTAMINA (CISTEAMINA)                                    | 784     | 720     | 980     | 1.230   | 983     | 4.697     |
| A16AX10 - ELIGLUSTAT   | .       | .       | 476     | 1.540   | 2.464   | 4.480     |
| B02BX06 - EMICIZUMAB   | .       | .       | 92      | 620     | 3.430   | 4.142     |
| A16AX12 - TRIENTINA  | .       | .       | .       | 1.740   | 2.316   | 4.056     |
| A05AA01 - ACIDO CHENODESOSSICOLICO                                     | 567     | 267     | 733     | 700     | 558     | 2.825     |
| A16AB10 - VELAGLUCERASI ALFA   | 524     | 535     | 535     | 543     | 605     | 2.741     |
| A16AX03 - SODIO FENILBUTIRRATO   | 688     | 624     | 648     | 379     | .       | 2.338     |
| A16AB12 - ELOSULFASE ALFA  | 389     | 384     | 405     | 580     | 399     | 2.156     |
| B06AC02 - ICATIBANT  | 290     | 277     | 403     | 413     | 339     | 1.722     |
| B06AC01 - C1-INIBITORE, PLASMA-DERIVATO                                | 277     | 276     | 314     | 383     | 310     | 1.559     |
| A16AB08 - GALSULFASI   | 251     | 280     | 330     | 156     | 385     | 1.402     |
| B02BD03 - ATTIVITA' DI BYPASS DELL'INIBITORE DEL FATTORE VIII          | 299     | 354     | 174     | 85      | 56      | 967       |
| B02BD08 - FATTORE VIIA DI COAGULAZIONE                                 | 61      | 69      | 64      | 37      | 57      | 289       |
| A16AA07 - METRELEPTINA   | .       | .       | .       | 244     | .       | 244       |
| B01AX07 - CAPLACIZUMAB   | .       | .       | .       | .       | 218     | 218       |
| A16AB14 - SEBELIPASI ALFA  | .       | .       | .       | .       | 128     | 128       |
| M05BX05 - BUROSUMAB  | .       | .       | .       | 6       | 93      | 99        |
| N07XX12 - PATISIRAN  | .       | .       | .       | .       | 35      | 35        |
| A16AB13 - ASFOTASE ALFA  | 7       | .       | .       | .       | .       | 7         |
| B06AC05 - LANADELUMAB  | .       | .       | .       | .       | 5       | 5         |
| Totale   | 475.131 | 501.142 | 514.310 | 425.894 | 430.418 | 2.346.895 |

L'analisi del dato evidenzia che il maggior numero di DDD di farmaci per malattia rara viene utilizzato per il trattamento delle malattie rare neurologiche. Tale dato conferma l'utilità dell'identificazione di un protocollo condiviso per queste patologie, come descritto nel capitolo 3 e come confermato dal dato relativo al GTMR, mostrato in Tabella 23.

Tabella 32 Spesa per principi attivi per malattia rara in Euro (2016-2020)

| Descrizione ATC   | 2016       | 2017       | 2018       | 2019       | 2020       | Totale      |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| B02BD02 - FATTORE VIII DI COAGULAZIONE                                  | 21.073.998 | 19.610.206 | 20.130.605 | 22.889.358 | 22.737.859 | 106.442.026 |
| L04AA25 - ECULIZUMAB  | 9.115.067  | 9.824.550  | 10.595.315 | 12.131.844 | 11.070.087 | 52.736.862  |
| A16AB03 - AGALSIDASI ALFA   | 5.238.981  | 5.393.326  | 6.310.475  | 7.198.067  | 6.740.427  | 30.881.276  |
| A16AB02 - IMIGLUCERASI  | 5.717.919  | 6.217.932  | 6.469.201  | 6.080.406  | 5.506.647  | 29.992.104  |
| M09AX07 - NUSINERSEN  | .          | .          | 8.690.812  | 6.955.195  | 5.251.274  | 20.897.280  |
| B02BD04 - FATTORE IX DI COAGULAZIONE                                    | 409.496    | 3.587.304  | 5.321.068  | 5.894.540  | 5.641.343  | 20.853.752  |
| A16AB07 - ALGLUCOSIDASI ALFA  | 3.469.304  | 3.908.409  | 4.178.720  | 4.243.144  | 4.525.171  | 20.324.749  |
| V03AC03 - DEFERASIROX   | 2.995.881  | 3.166.147  | 4.124.896  | 4.664.211  | 4.544.580  | 19.495.715  |
| A16AB04 - AGALSIDASI BETA   | 3.182.311  | 3.441.758  | 3.751.064  | 3.981.274  | 4.262.749  | 18.619.156  |
| A16AB09 - IDURSULFASI   | 3.525.202  | 3.669.564  | 3.673.797  | 3.745.855  | 2.720.849  | 17.335.268  |
| B02BD03 - ATTIVITA' DI BYPASS DELL'INIBITORE DEL FATTORE VIII           | 3.639.379  | 4.332.491  | 2.125.392  | 1.033.222  | 684.573    | 11.815.057  |
| M09AX03 - ATALUREN  | 2.326.826  | 2.206.723  | 1.707.917  | 1.985.564  | 2.408.687  | 10.635.716  |
| B02BD08 - FATTORE VIIIA DI COAGULAZIONE                                 | 2.072.449  | 2.259.914  | 2.087.032  | 1.182.014  | 1.742.419  | 9.343.828   |
| B02BD06 - FATTORE DI VON WILLEBRAND E FATTORE VIII DI COAG. IN ASSOCIAZ | 1.547.978  | 1.497.253  | 1.812.769  | 1.653.172  | 1.120.108  | 7.631.280   |
| A16AB12 - ELOSULFASE ALFA   | 1.163.888  | 1.147.432  | 1.210.264  | 1.734.612  | 1.145.188  | 6.401.384   |
| N07XX08 - TAFAMIDIS   | 647.283    | 742.945    | 1.197.696  | 1.625.642  | 1.344.784  | 5.558.350   |
| A16AX07 - SAPROPTERIN   | 990.961    | 986.451    | 935.815    | 1.064.555  | 1.012.874  | 4.990.656   |
| A16AB08 - GALSULFASI  | 720.279    | 803.499    | 943.522    | 447.663    | 1.104.811  | 4.019.774   |
| B02BX06 - EMICIZUMAB  | .          | .          | 33         | 611.124    | 2.927.055  | 3.538.212   |
| A16AB10 - VELAGLUCERASI ALFA  | 574.427    | 585.993    | 585.749    | 594.878    | 663.586    | 3.004.633   |
| B02AB02 - ALFA 1 ANTITRIPSINA   | 365.904    | 529.652    | 596.112    | 628.584    | 709.712    | 2.829.964   |
| B06AC02 - ICATIBANT   | 475.251    | 452.761    | 660.472    | 676.741    | 531.808    | 2.797.032   |
| A16AX10 - ELIGLUSTAT  | .          | .          | 281.577    | 945.970    | 1.533.108  | 2.760.655   |
| B06AC01 - C1-INIBITORE, PLASMA-DERIVATO                                 | 485.751    | 477.985    | 525.461    | 654.385    | 524.825    | 2.668.407   |
| A16AX14 - MIGALASTAT  | .          | 52.156     | 339.013    | 678.027    | 1.121.352  | 2.190.548   |
| B02BD09 - NONACOG ALFA  | 1.819.324  | .          | .          | .          | .          | 1.819.324   |
| V03AC02 - DEFERIPRONE   | 360.507    | 347.423    | 350.187    | 338.463    | 344.272    | 1.740.852   |
| A16AX06 - MIGLUSTAT   | 26.627     | 257.058    | 457.978    | 380.538    | 357.082    | 1.479.282   |
| N07XX05 - AMIFAMPRIDINA   | 256.639    | 211.635    | 222.487    | 210.671    | 150.075    | 1.051.507   |
| A05AA01 - ACIDO CHENODEOSSICOLICO                                       | 66.654     | 31.209     | 358.200    | 342.693    | 240.057    | 1.038.812   |
| N06BX13 - IDEBENONE   | 176.905    | 198.880    | 160.096    | 139.379    | 191.571    | 866.830     |
| V03AC01 - DEFEROXAMINA  | 212.299    | 190.355    | 165.134    | 143.604    | 135.428    | 846.820     |
| A16AX04 - NITISINONE  | 132.220    | 126.593    | 149.387    | 155.569    | 160.483    | 724.251     |
| B01AX07 - CAPLACIZUMAB  | .          | .          | .          | .          | 684.384    | 684.384     |
| N07XX02 - RILUZOLO  | 102.019    | 108.314    | 103.131    | 93.891     | 97.218     | 504.573     |

Il Registro Regionale per le malattie rare dell'Emilia-Romagna (2007-2020)

| Descrizione ATC                     | 2016       | 2017       | 2018       | 2019       | 2020       | Totale      |
|-------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| M05BX05 - BUROSUMAB                 | .          | .          | .          | 32.284     | 446.625    | 478.909     |
| A16AA05 - ACIDO CARGLUMICO          | 103.045    | 109.311    | 124.629    | 102.140    | 25.855     | 464.979     |
| A16AA07 - METRELEPTINA              | .          | .          | .          | 460.900    |            | 460.900     |
| N07XX11 - PITOLISANT                | .          | 21.764     | 86.631     | 170.941    | 156.094    | 435.430     |
| A16AX03 - SODIO FENILBUTIRRATO      | 72.316     | 66.303     | 66.775     | 38.770     |            | 244.165     |
| N07XX12 - PATISIRAN                 | .          | .          | .          | .          | 180.610    | 180.610     |
| A16AB14 - SEBELIPASI ALFA           | .          | .          | .          | .          | 151.190    | 151.190     |
| A16AX12 - TRIENTINA                 | .          | .          | .          | 47.710     | 91.913     | 139.623     |
| A16AA04 - MERCAPTAMINA (CISTEAMINA) | 16.149     | 14.806     | 20.163     | 25.244     | 20.133     | 96.495      |
| A16AX05 - ZINCO ACETATO             | 20.262     | 15.197     | 16.060     | 18.789     | 18.775     | 89.084      |
| A16AB13 - ASFOTASE ALFA             | 44.352     | .          | .          | .          |            | 44.352      |
| B06AC05 - LANADELUMAB               | .          | .          | .          | .          | 38.957     | 38.957      |
| Totale                              | 73.147.853 | 76.593.298 | 90.535.633 | 96.001.635 | 95.066.595 | 431.345.014 |

**Tabella 33 Principi attivi per malattia rara (usi off label) maggiormente consumati in DDD (2016-2020)**

| ATC                           | 2016      | 2017      | 2018      | 2019      | 2020      | Totale    |
|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| A11HA03 - TOCOFEROLO (VIT. E) | 232.695   | 228.220   | 228.140   | 256.920   | 266.940   | 1.212.915 |
| N06BX12 - ACETILCARNITINA     | 72.673    | 78.989    | 80.608    | 93.710    | 100.405   | 426.384   |
| C01EB09 - UBIDECARENONE       | 63.066    | 79.404    | 89.062    | 86.676    | 87.604    | 405.812   |
| R01AD09 - MOMETASONE          | 56.505    | 131.795   | 24.175    | 17.155    | 52.345    | 281.975   |
| A16AA01 - LEVOCARNITINA       | 34.632    | 37.862    | 40.778    | 40.670    | 40.882    | 194.823   |
| A11GA01 - ACIDO ASCORBICO     | 56.800    | 55.150    | 65.200    | 14.550    | 1.800     | 193.500   |
| L02AE02 - LEUPRORELINA        | 30.084    | 28.825    | 33.722    | 36.213    | 43.797    | 172.640   |
| A11DA01 - TIAMINA (VIT. B1)   | 27.650    | 28.716    | 36.936    | 30.684    | 31.440    | 155.426   |
| A09AA02 - POLIENZIMI          | 32.842    | 33.600    | 32.892    | 34.067    | 20.458    | 153.858   |
| G03BA03 - TESTOSTERONE        | 34.804    | 36.484    | 29.960    | 24.115    | 22.625    | 147.988   |
| N05BA09 - CLOBAZAM            | 18.930    | 20.940    | 24.885    | 25.365    | 28.365    | 118.485   |
| H02AA02 - FLUDROCORTISONE     | 20.904    | 19.800    | 21.600    | 23.300    | 26.000    | 111.604   |
| H02AB07 - PREDNISONE          | 11.555    | 13.470    | 25.275    | 28.170    | 23.275    | 101.745   |
| L02AE04 - TRIPTORELINA        | 14.916    | 17.407    | 18.862    | 19.729    | 22.136    | 93.050    |
| C09AA05 - RAMIPRIL            | 17.332    | 21.756    | 19.712    | 15.848    | 17.248    | 91.896    |
| A11HA01 - NICOTINAMIDE        | 19.117    | 17.800    | 15.100    | 19.850    | 18.707    | 90.573    |
| D08AX07 - SODIO IPOCLORITO    | 29.725    | 20.800    | 20.550    | 8.000     | 10.400    | 89.475    |
| H02AB13 - DEFLAZACORT         | 14.871    | 17.538    | 19.747    | 17.860    | 19.362    | 89.379    |
| N03AF03 - RUFINAMIDE          | 17.117    | 17.558    | 18.542    | 17.693    | 18.365    | 89.275    |
| B05XA02 - SODIO BICARBONATO   | 13.100    | 15.990    | 16.990    | 20.120    | 20.340    | 86.540    |
| L04AA06 - ACIDO MICOFENOLICO  | 9.279     | 9.863     | 15.030    | 22.199    | 25.321    | 81.691    |
| H02AB09 - IDROCORTISONE       | 13.443    | 15.017    | 16.557    | 16.530    | 19.409    | 80.955    |
| N06BA07 - MODAFINIL           | 11.423    | 13.031    | 15.360    | 18.490    | 19.150    | 77.455    |
| N05CD02 - NITRAZEPAM          | 13.280    | 13.100    | 12.840    | 16.060    | 22.000    | 77.280    |
| Altri farmaci                 | .616      | 701.561   | 712.210   | 777.213   | 860.414   | 3.661.014 |
| Totale                        | 1.478.374 | 1.676.691 | 1.636.750 | 1.683.205 | 1.820.808 | 8.285.738 |

**Tabella 34 Principi attivi per malattia rara (usi off label) che incidono maggiormente sulla spesa farmaceutica in Euro (2016-2020)**

| ATC  | 2016             | 2017             | 2018             | 2019             | 2020              | Totale            |
|--|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| J06BA01 - IMMUNOGLOBULINE UMANE NORMALI EXTRAVASC. | 2.099.484        | 2.709.517        | 2.941.301        | 3.695.177        | 4.474.209         | 15.919.689        |
| L04AC08 - CANAKINUMAB                              | 399.690          | 167.252          | 210.407          | 719.428          | 1.001.270         | 2.498.047         |
| J06BA02 - IMMUNOGLOBULINE UMANE NORMALI INTRAVASC. | 28.545           | 99.941           | 141.734          | 113.832          | 1.182.125         | 1.566.177         |
| L01XE39 - MIDOSTAURINA                             |                  |                  | 49.921           | 519.172          | 499.510           | 1.068.603         |
| L04AX05 - PIRFENIDONE                              | 41.787           | 55.225           | 46.133           | 386.235          | 364.526           | 893.907           |
| N07XX04 - SODIO OXIBATO                            | 108.532          | 161.066          | 188.022          | 170.247          | 211.967           | 839.833           |
| C10AX12 - LOMITAPIDE                               |                  |                  | 193.240          | 199.097          | 317.392           | 709.730           |
| N03AF03 - RUFINAMIDE                               | 122.692          | 125.774          | 132.825          | 126.783          | 131.599           | 639.672           |
| L04AC07 - TOCILIZUMAB                              | 55.379           | 59.801           | 108.659          | 178.011          | 206.685           | 608.536           |
| L04AB04 - ADALIMUMAB                               | 82.480           | 133.174          | 161.246          | 87.973           | 118.040           | 582.912           |
| N06BA07 - MODAFINIL                                | 66.720           | 76.079           | 88.690           | 107.999          | 111.855           | 451.343           |
| L01XE10 - EVEROLIMUS                               | 29.176           | 52.429           | 88.056           | 104.809          | 168.168           | 442.639           |
| J01XB01 - COLISTINA                                | 78.911           | 101.877          | 90.442           | 90.394           | 69.841            | 431.466           |
| S01XA21 - MERCAPTAMINA (CISTEAMINA)                | 19.972           | 71.677           | 63.376           | 150.282          | 120.879           | 426.187           |
| N06BX12 - ACETILCARNITINA                          | 71.707           | 77.121           | 80.789           | 94.379           | 100.516           | 424.511           |
| N03AX17 - STIRIPENTOLO                             | 45.890           | 73.169           | 87.337           | 99.444           | 107.834           | 413.674           |
| C02KX04 - MACITENTAN                               | 26.312           | 31.549           | 71.026           | 81.566           | 194.709           | 405.162           |
| H01AC01 - SOMATROPINA                              | 84.217           | 80.813           | 79.818           | 71.712           | 78.408            | 394.967           |
| A16AA06 - BETAINA                                  | 65.378           | 73.933           | 71.284           | 78.491           | 79.264            | 368.349           |
| C01EB09 - UBIDECARENONE                            | 60.260           | 74.916           | 83.796           | 75.433           | 67.320            | 361.725           |
| L02AE02 - LEUPRORELINA                             | 59.554           | 58.540           | 68.265           | 72.956           | 88.419            | 347.734           |
| L04AA06 - ACIDO MICO FENOLICO                      | 39.574           | 38.272           | 64.075           | 85.183           | 89.371            | 316.475           |
| L04AC03 - ANAKINRA                                 | 40.057           | 58.135           | 53.108           | 68.086           | 77.380            | 296.766           |
| A16AX09 - GLICEROLO FENILBUTIRRATO                 |                  |                  | 16.116           | 91.958           | 164.279           | 272.354           |
| J01GB01 - TOBRAMICINA                              | 65.574           | 60.013           | 53.487           | 40.220           | 10.954            | 230.247           |
| Altri farmaci                                      | 1.569.689        | 1.554.581        | 1.933.358        | 2.017.774        | 2.570.355         | 9.645.758         |
| <b>Totale</b>                                      | <b>5.261.582</b> | <b>5.994.853</b> | <b>7.166.511</b> | <b>9.526.641</b> | <b>12.606.874</b> | <b>40.556.462</b> |

L'analisi dei dati elaborati dal Servizio Assistenza territoriale evidenzia che la spesa totale per farmaci per malattia rara ammonta a più di 470 milioni di euro nel quinquennio 2016-2020.

La spesa totale è inoltre in costante aumento e questo fenomeno può essere imputabile sia ad un utilizzo più omogeneo dello strumento di rilevazione del dato, sia al miglioramento diagnostico e terapeutico da parte dei centri clinici, oltre che all'immissione in commercio di principi attivi specifici per malattie rare a costi elevati. In particolare negli ultimi tre anni sono stati immessi in commercio diversi prodotti specifici per le malattie rare, comprese alcune terapie geniche.

I principi attivi riportati in Tabella 32 (che rappresentano la parte più consistente della spesa farmaceutica totale) sono utilizzati per il trattamento di appena sei gruppi di patologie, come rappresentato nella Figura 17.

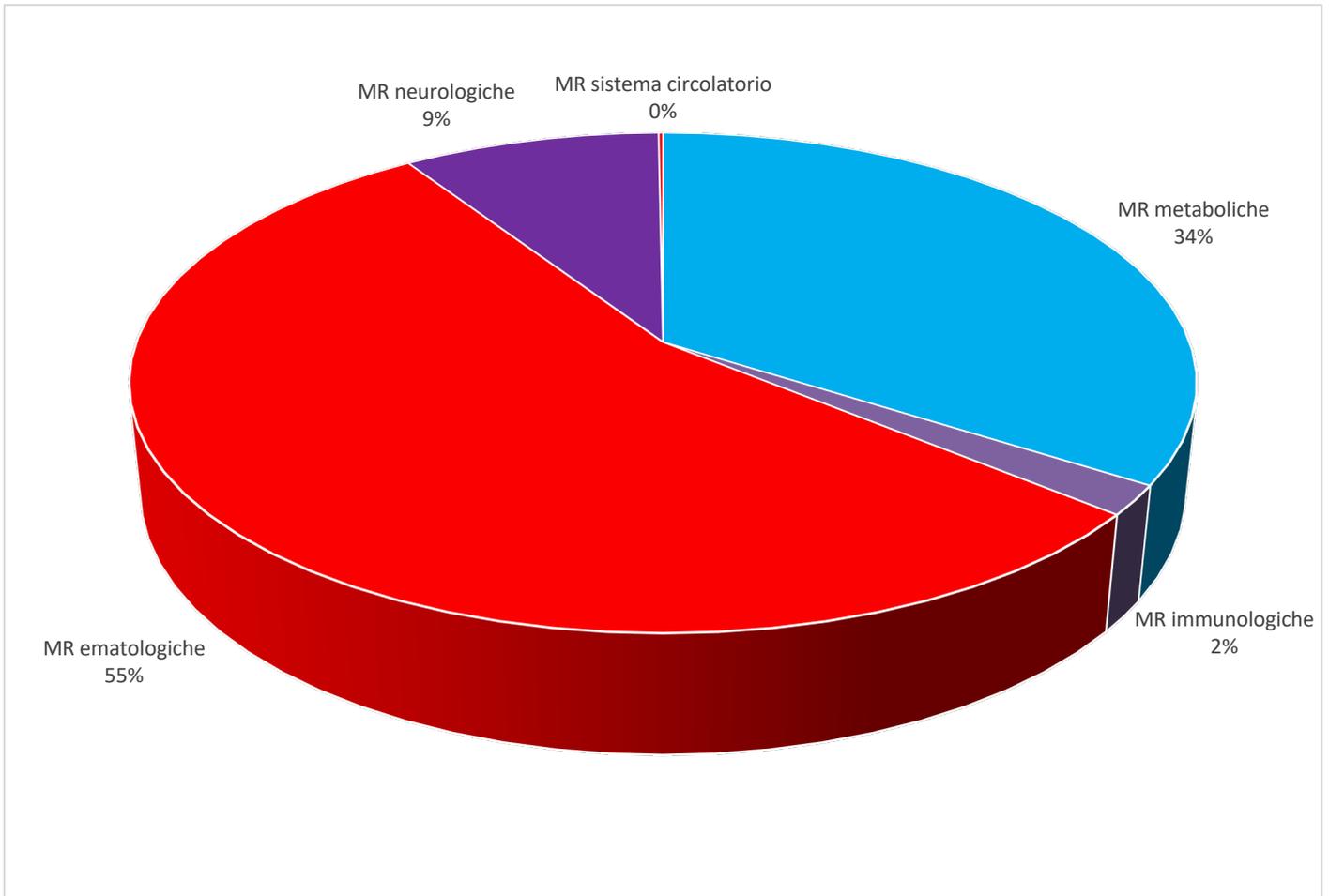


Figura 17 Spesa farmaceutica per classi di patologie

Tale dato conferma – per quanto riguarda le malattie ematologiche - l'importanza dell'identificazione delle reti Hub & Spoke descritte nel capitolo 5 e dei relativi documenti di pianificazione pluriennale.

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

## 10 Riferimenti normativi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 21 gennaio 2013, n. 54. Individuazione dei medicinali erogabili in esenzione dalla partecipazione al costo per assistiti con cistite interstiziale, malattie rare

dermatologiche, malattie rare oftalmologiche e malattie metaboliche ereditarie ex DM 18 maggio 2001 n. 279. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 31, 13 febbraio 2013*

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

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

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

Legge 19 agosto 2016, n. 167. Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 203 del 31 agosto 2017.*

Decreto ministeriale 13 ottobre 2016. Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 267 del 15 novembre 2017.*

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

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

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

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

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

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 26 agosto 2019, n. 1411. Individuazione dei centri di riferimento per le malattie rare neurologiche.

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 26 agosto 2019, n. 1412. Individuazione del centro di riferimento regionale per la sclerosi sistemica

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 2 settembre 2019, n. 1430. Definizione della rete regionale Hub and Spoke per i tumori stromali gastrointestinali (GIST) e i sarcomi viscerali.

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 14 ottobre 2019, n. 1682. Documento di programmazione triennale 2019-2023 dei servizi coinvolti nella rete per l'emofilia e le malattie emorragiche congenite.

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 11 novembre 2019, n. 1968. Individuazione del centro di coordinamento regionale per le malattie rare, in attuazione dell'Accordo Stato-Regioni 103/csr del 10 maggio 2007.

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 11 novembre 2019, n. 1969. Individuazione dei medicinali erogabili in esenzione dalla partecipazione al costo per assistiti con malattie rare reumatologiche e aggiornamento dei medicinali erogabili per assistiti con malattie rare dermatologiche di cui alla delibera di giunta regionale n. 54/2013, ex dpcm 12 gennaio 2017.

Regione Emilia-Romagna. Determinazione del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare 25 maggio 2020, n. 8758. Approvazione del documento "Malattia di Huntington: definizione e indicazioni operative per la gestione diagnostico-assistenziale nei centri di riferimento della Regione Emilia-Romagna".