



*Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento*

PRIMO RAPPORTO MALATTIE RARE in Provincia Autonoma di Trento

ANNO 2022

Testo a cura della dr.ssa Sara Barbieri - UO Organizzazione dei Servizi Sanitari di Base - Distretto Sud e della dr.ssa Annalisa Pedrolli - Centro Provinciale Coordinamento Malattie Rare.

Dati a cura del dr. Riccardo Pertile del Servizio di Epidemiologia Clinica e Valutativa.

Hanno collaborato la dr.ssa Michela Cerzani del Servizio Politiche del Farmaco e Assistenza Farmaceutica e la dr.ssa Marina Mastellarò del Servizio Governance Clinica.

Indice

Glossario	1
1. Introduzione	3
2. La rete Malattie rare in Provincia Autonoma di Trento	9
3. Diritti esigibili in Provincia Autonoma di Trento	19
4. Il Registro Provinciale per le Malattie Rare	23
4.1 Certificazioni complessive al 31/12/2022	27
4.2 Residenti in PAT in vita al 31/12/2022	37
5. Anagrafe sanitaria.....	45
Bibliografia.....	49

Indice delle figure

FIG. 1 NUMERO CUMULATIVO DI PRIMI CONTATTI AL COORDINAMENTO AL 31 DICEMBRE 2022	13
FIG. 2 NUMERO CUMULATIVO DI CERTIFICAZIONI. ANNI 2002-2022	27
FIG. 3 CERTIFICATI PER ANNO PER RESIDENZA/NON RESIDENZA IN PAT. ANNI 2002-2022.....	28
FIG. 4 CERTIFICATI PER ANNO PER FASCE D'ETÀ ALLA CERTIFICAZIONE. ANNI 2002-2022	28
FIG. 5 CERTIFICATI PER MACROGRUPPI DI PATOLOGIA PER FASCE D'ETÀ ALLA CERTIFICAZIONE. ANNI 2002-2022.....	29
FIG. 6 CERTIFICATI PER CENTRI PAT PER RESIDENZA/NON RESIDENZA IN PAT. ANNI 2009-2022.....	33
FIG. 7 CERTIFICATI DI RESIDENTI IN PAT PRODOTTI DA CENTRI FUORI PAT, PER MACROGRUPPI DI PATOLOGIA. ANNI 2002-2022	35
FIG. 8 CERTIFICATI DEI RESIDENTI IN PAT IN VITA AL 31 DICEMBRE 2022 PER CLASSI D'ETÀ ALLA CERTIFICAZIONE (N=4728).....	38
FIG. 9 DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI RESIDENTI IN PAT IN VITA AL 31 DICEMBRE 2022 PER CLASSI D'ETÀ ALLA DIAGNOSI (N=3061)	39
FIG. 10 DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI RESIDENTI IN PAT IN VITA AL 31 DICEMBRE 2022 PER CLASSI D'ETÀ ALL'ESORDIO (N=2670).....	39
FIG. 11 DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI RESIDENTI IN PAT IN VITA AL 31 DICEMBRE 2022 PER INTERVALLO ESORDIO-DIAGNOSI (N=2594).....	40
FIG. 12 DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI RESIDENTI IN PAT PER CLASSI D'ETÀ AL 31 DICEMBRE 2022 (N=4728).....	40
FIG. 13 CERTIFICATI DEI RESIDENTI IN PAT IN VITA AL 31 DICEMBRE 2022 PER GENERE E MACROGRUPPI DI PATOLOGIA	41
FIG. 14 DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI RESIDENTI IN PAT IN VITA AL 31 DICEMBRE 2022 PER CITTADINANZA (N=4684)	42
FIG. 15 DISTRIBUZIONE DEI RESIDENTI IN PAT IN VITA AL 31 DICEMBRE 2022 PER RETE PROFESSIONALE TERRITORIALE DI RESIDENZA.....	42
FIG. 16 TASSI DI PREVALENZA AL 31 DICEMBRE 2022 PER 1000 RESIDENTI IN PAT PER RETE PROFESSIONALE TERRITORIALE DI RESIDENZA....	43
FIG. 17 CERTIFICATI IN RPMR ED ESENZIONI PER MALATTIA RARA IN ANAGRAFE AL 31 DICEMBRE 2022.....	45
FIG. 18 DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI RESIDENTI IN PAT IN VITA AL 31 DICEMBRE 2022 PER CLASSI D'ETÀ (FONTE ANAGRAFE).....	46
FIG. 19 DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI RESIDENTI IN PAT IN VITA AL 31 DICEMBRE 2022 PER MACROGRUPPO DI PATOLOGIA (FONTE ANAGRAFE)	46
FIG. 20 CERTIFICATI NEL RPMR ED ESENZIONI IN ANAGRAFE AL 31 DICEMBRE 2022 PER MACROGRUPPO DI PATOLOGIA	47

Indice delle tabelle

TAB. 1 CERTIFICATI PER CENTRI PAT/FUORI PAT PER RESIDENZA/NON RESIDENZA IN PAT. ANNI 2002-2022	29
TAB. 2 CERTIFICATI PER REGIONE/PA CHE CERTIFICA PER ANNO DI CERTIFICAZIONE. ANNI 2002-2022	30
TAB. 3 CERTIFICATI PER CENTRI PAT PER ANNO DI CERTIFICAZIONE. ANNI 2009-2022.....	30
TAB. 4 CERTIFICATI PER CENTRI PAT. ANNI 2009-2022	32
TAB. 5 CERTIFICATI PER CENTRI PAT PER PERSONE RESIDENTI FUORI PAT. ANNI 2009-2022.....	33
TAB. 6 PRIME 20 MALATTIE/GRUPPI DI MALATTIE CERTIFICATE DAI CENTRI PAT PER RESIDENTI FUORI PAT. ANNI 2009-2022.....	34
TAB. 7 CERTIFICATI PER CENTRI FUORI PAT PER RESIDENTI PAT. ANNI 2002-2022.....	35
TAB. 8 CERTIFICATI DEI RESIDENTI IN PAT IN VITA AL 31 DICEMBRE 2022 PER MACROGRUPPI DI PATOLOGIA.....	37
TAB. 9 PRIME 20 MALATTIE/GRUPPI DI MALATTIE DEI RESIDENTI IN PAT IN VITA AL 31 DICEMBRE 2022	38

Glossario

AFMS	Alimenti a fini medici speciali
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ANA	Anticorpi Anti nucleo
APSS	Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari
CPCMR	Centro provinciale coordinamento malattie rare
DGP	Delibera di Giunta Provinciale
DLCO	Diffusione Alveolo Capillare
DM	Decreto Ministeriale
DNA	Acido desossiribonucleico
DPCM	Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministeri
ENA	Antigeni Nucleari Estraibili
HRCT	High-resolution computed tomography
ISPAT	Istituto di Statistica della Provincia di Trento
ISS	Istituto Superiore di Sanità
GH	Ormone della crescita
LEA	Livelli essenziali di assistenza
MMG	Medico di medicina generale
MR	Malattie Rare
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
PAB	Provincia autonoma di Bolzano
PAPs	Pressione Arteriosa Polmonare sistolica
PAT	Provincia Autonoma di Trento
PDTA	Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale
PLS	Pediatra di libera scelta
PPAA	Province Autonome
PTP	Piano terapeutico personalizzato

RPMR	Registro Provinciale Malattie Rare
RNMR	Registro Nazionale Malattie Rare
SDO	Scheda di dimissione ospedaliera
SIO	Sistema Informativo Ospedaliero
SS	Struttura semplice
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
SSP	Servizio Sanitario Provinciale
UO/UUOO	Unità operativa/Unità operative
UOM	Unità operativa multizonale
UVM	Unità Valutativa Multidisciplinare

1. Introduzione

Le malattie rare sono un ampio gruppo di affezioni che si caratterizzano per una bassa prevalenza nella popolazione; in particolare, ai fini dell'elaborazione di politiche condivise a livello comunitario, nell'Unione Europea si è convenuto di definire rare le condizioni con una prevalenza inferiore a 5 casi ogni 10.000 persone (1).

Secondo una stima dell'Organizzazione Mondiale della Sanità le malattie rare rappresentano circa il 10% di tutte le malattie che colpiscono il genere umano; l'80% ha un'origine genetica e nel 50-75% dei casi esordiscono in età pediatrica. Peraltro il numero esatto delle entità nosologiche rare manca di una standardizzazione consensuale, con numeri frequentemente citati che variano da 5.000 a 8.000, ma il sito europeo Orphanet conta oltre 10.000 entità cliniche. Non si tratta di un numero definitivo perché, grazie ai progressi della genetica, vengono continuamente descritte nuove associazioni gene-malattia; ogni anno infatti circa 200 nuovi fenotipi mendeliani vengono aggiunti alla banca dati Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (2).

Tale numerosità fa sì che, malgrado le singole malattie rare siano caratterizzate singolarmente da una bassa prevalenza, il numero totale di persone affette sia cospicuo; non è possibile stabilire con esattezza la prevalenza nella popolazione generale e anche le stime sono molto diverse tra loro, variando dall'1,3 al 2% (3) al 3,5-5,9% (4)

Pur nella diversità le malattie rare sono accomunate da alcune caratteristiche, che incidono profondamente nella vita delle persone:

- le difficoltà diagnostiche, dovute alla mancanza sia di conoscenza del singolo medico (il medico riconosce ciò che conosce) e/o dell'intera comunità scientifica, che di strumenti diagnostici adeguati;
- la difficoltà nell'accesso alle cure, quando esistenti, con possibili diseguità nell'accesso ai trattamenti;
- la necessità di assistenza continua, con coinvolgimento dei familiari, che spesso sono completamente dedicati, dovendo talvolta rinunciare ad una propria attività lavorativa con conseguente impoverimento della famiglia;
- la scarsità di percorsi assistenziali strutturati;
- l'andamento spesso cronico ed invalidante, talvolta di tipo degenerativo;
- l'impatto emotivo dovuto alla solitudine davanti alla malattia, con conseguenze psicologiche e sociali pesanti per il paziente, quali frustrazione, limitazione nelle attività scolastiche e lavorative, che possono tradursi spesso in discriminazione ed esclusione, con peggioramento della qualità di vita;
- la possibile riduzione dell'aspettativa di vita, con morte precoce anche nei primi di anni di vita;
- la frequente ereditarietà della malattia.

In Italia il principale riferimento normativo è Il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 (5) che ha istituito la Rete nazionale assistenziale dedicata alle malattie rare mediante la quale sviluppare azioni di prevenzione, sorveglianza, diagnosi e terapia, garantendo al contempo specifiche forme di tutela ai soggetti affetti da tali malattie.

In particolare il Decreto riconosce ai malati rari l'esenzione alla partecipazione al costo (ticket) di tutte le prestazioni sanitarie incluse nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), "efficaci e appropriate per il

trattamento ed il monitoraggio della malattia e la prevenzione degli ulteriori aggravamenti” (art.6 c.1). Inoltre, a differenza di quanto accade per le malattie croniche, prevede l'erogazione in regime di esenzione anche delle prestazioni finalizzate alla diagnosi, comprese le indagini genetiche sui familiari, qualora necessarie ai fini della diagnosi di malattia rara di origine genetica (art.5 c.2).

Parte integrante del DM è l'Allegato 1, recante l'elenco delle malattie rare per le quali è riconosciuto il diritto all'esenzione. Esse sono state individuate, oltre alla prevalenza, in base ai seguenti criteri generali (Decreto legislativo 124/1998 art.5) (6):

- la gravità clinica;
- il grado di invalidità che comportano;
- l'onerosità della quota di partecipazione, derivante dal costo del relativo trattamento.

A ciascuna malattia rara è attribuito un codice di esenzione alfanumerico, che si compone di sei caratteri:

- il primo carattere è la lettera "R" che indica che la malattia è rara;
- il secondo carattere è una lettera che indica il settore della classificazione ICD9-CM cui la malattia o il gruppo di malattie appartiene;
- il terzo carattere è costituito dal numero "0" nel caso di una malattia singola e dalla lettera "G" quando il codice si riferisce ad un gruppo di malattie;
- i successivi caratteri indicano la numerazione progressiva della malattia o del gruppo di malattie comprese in ciascun settore.

L'allegato del DM 279/2001 contiene 13 macrogruppi di patologie e 331 codici di esenzione.

Con il DPCM 12 gennaio 2017 (7) l'elenco delle malattie rare esentabili è stato completamente riorganizzato dal punto di vista dei codici, della nomenclatura delle patologie e della logica dei gruppi (Allegato 7). Attualmente i macrogruppi nosologici sono 16:

1. Malattie infettive e parassitarie
2. Tumori
3. Malattie delle ghiandole endocrine
4. Malattie del metabolismo
5. Malattie del sistema immunitario
6. Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
7. Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
8. Malattie dell'apparato visivo
9. Malattie del sistema circolatorio
10. Malattie dell'apparato respiratorio
11. Malattie dell'apparato digerente
12. Malattie dell'apparato genito-urinario
13. Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
14. Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo
15. Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
16. Alcune condizioni morbose di origine perinatale

per un totale di 453 codici di esenzione, di cui 339 identificano singole malattie e 114 gruppi di malattie.

Quando il codice si riferisce ad un gruppo di malattie, tutte le malattie afferenti allo stesso gruppo sono associate a quel medesimo codice. È bene sottolineare che i gruppi di malattie rare sono “aperti”, in modo che tutte le patologie riconducibili a un gruppo, anche se non puntualmente elencate, abbiano diritto all'esenzione. Questo principio consente di tutelare le patologie di recentissima identificazione e di

ridimensionare il gap tra la lentezza con cui vengono effettuati gli aggiornamenti dell'elenco malattie rare e la rapidità dei progressi in medicina nella definizione di nuove entità nosologiche.

La revisione dell'elenco ha apportato le seguenti novità (8):

- 1) introduzione di 134 nuovi codici di esenzione
- 2) passaggio di alcune patologie dal regime di esenzione per malattia rara a quello di malattia cronica e invalidante, con il conseguente cambio di codice:

Vecchio codice di esenzione per malattia rara (DM 279/2001)	Descrizione vecchio codice di esenzione per malattia rara (DM 279/2001)	Nuovo codice di esenzione per malattia cronica e invalidante (DPCM 12.01.2017 all. 8)	Descrizione nuovo codice di esenzione per malattia cronica e invalidante (DPCM 12.01.2017 all.8)
RI0060	Sprue celiaca	059	Malattia celiaca
RL0020	Dermatite erpetiforme	059	Malattia celiaca
RMG010	Connettiviti indifferenziate	067	Connettiviti indifferenziate
RN0660	Sindrome di Down	065	Sindrome di Down
RN0690	Sindrome di Klinefelter	066	Sindrome di Klinefelter

- 3) passaggio di patologie dal regime di esenzione per malattia cronico - invalidante ai sensi del DM 329/1999 (9) a quello per malattia rara, con il conseguente cambio di codice:

Vecchio codice di esenzione per malattia cronico e invalidante (DM 329/1999)	Descrizione vecchio codice di esenzione per malattia cronico e invalidante (DM 329/1999)	Nuovo codice di esenzione per malattia rara (DPCM 12.01.2017 all.7)	Descrizione codice di esenzione per malattia rara (DPCM 12.01.2017 all.7)
034	Miastenia grave	RFG101	Miastenia grave*
047	Sclerosi sistemica (progressiva)	RM0120	Sclerosi sistemica progressiva

*Malattia afferente al gruppo Sindromi miasteniche congenite e disimmuni.

- 4) esclusione di alcune malattie rare:

Vecchio codice di esenzione per malattia rara (DM 279/2001)	Descrizione vecchio codice di esenzione per malattia rara (DM 279/2001)
RG0040	Sindrome di Kawasaki *
RDG010	Deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (Favismo)

*Per i soggetti con Sindrome di Kawasaki rimane la possibilità di essere esentati per malattia cronica cardiovascolare, se presente.

5) riclassificazione di alcune patologie in macrogruppi diversi con cambio di codice:

Vecchio codice di esenzione per malattia rara (D.M 279/2001)	Descrizione vecchio codice di esenzione per malattia rara (D.M 279/2001)	Nuovo codice di esenzione per malattia rara (DPCM 12.01.2017 all.7)	Descrizione codice di esenzione per malattia rara (DPCM 12.01.2017 all.7)
RC0140	Malattia di Waldmann	RI0080	Linfangectasia intestinale
RP0050	Apnea infantile	RHG011	Sindromi gravi ed invalidanti con ipoventilazione centrale congenita
RN0080	Disautonomia familiare	RFG060	Neuropatie ereditarie
RC0030	Sindrome di Reifenstein	RNG262	Sindrome da insensibilità parziale agli androgeni
RN1090	Sindrome di Schinzel Giedion	RNG121	Sindromi malformative congenite gravi ed invalidanti con alterazione della faccia come segno principale
RN0990	Sindrome di Moebius	RNG121	Sindromi malformative congenite gravi ed invalidanti con alterazione della faccia come segno principale

6) introduzione di limiti temporali all'esenzione:

Codice di esenzione	Nome di malattia rara	Validità dell'esenzione
RB0010	Tumore di Wilms	5 anni (rinnovabile)
RB0020	Retinoblastoma	5 anni (rinnovabile)
RC0040	Pubertà precoce idiopatica	5 anni (rinnovabile)
RH0011	Sarcoidosi	Esenzione da riconfermare dopo i primi 12 mesi, solo per le forme persistenti

Con la Circolare del 26 novembre 2018, il Ministero ha fornito alcune indicazioni integrative per l'applicazione del DPCM 2017:

- per minimizzare i disagi per gli assistiti già in possesso di un codice di esenzione e ridurre l'impatto della revisione dell'elenco sul flusso delle informazioni al RNMR (Registro Nazionale Malattie Rare) presso l'ISS, le malattie già presenti con un proprio codice nell'elenco allegato al DM 279/2001, anche quando ricondotte ad un gruppo di malattie nel nuovo elenco, mantengono il proprio codice (riportato tra parentesi) anche per le nuove esenzioni;
- nel gruppo delle immunodeficienze primarie (RCG160) è escluso il deficit isolato di IgA in quanto non presenta caratteristiche di gravità clinica e ha una prevalenza superiore alla soglia adottata per la definizione di malattia rara (5 casi su 10.000 abitanti);
- l'esenzione per pubertà precoce idiopatica (RC0040) è rinnovabile fino ai 14 anni compiuti per le femmine e fino ai 15 anni compiuti per i maschi;
- l'esenzione per le nuove diagnosi di sarcoidosi (RH0011) ha durata di 12 mesi, ma, se confermata in sede di rinnovo, è di durata illimitata;
- per il deficit congenito isolato di GH (RC0021), le forme cliniche da esentare sono definite secondo la nota AIFA 39 ed eventuali successivi aggiornamenti;

- per la diagnosi di sclerosi sistemica progressiva (RM0120) è stata posta la seguente indicazione: “Presenza di tutti i criteri indicati nell’elenco A + almeno 1 dei criteri dell’elenco B”.
 - Elenco A: sclerodattilia e/o scleroderma delle mani con fenomeno di Raynaud; positività ANA e/o anti ENA; scleroderma pattern alla capillaroscopia
 - Elenco B: presenza di ulcere digitali, prove di funzionalità respiratoria con DLCO alterata, presenza di alterazioni tipiche all’HRCT polmonare, PAPs aumentata, presenza di alterazioni all’esofagogastroduodenoscopia (o alla manometria esofagea), artrite/miosite, miocardiopatia sclerodermica, coinvolgimento renale, calcinosi cutanea, necrosi digitale.

Per quanto riguarda l’individuazione dei centri di riferimento per la diagnosi e la presa in carico dei malati rari, il Ministero ha demandato il compito alle Regioni e PPAA, definendone i criteri di selezione (art.2 c.2 del DM 279/2001), ossia la documentata esperienza in attività diagnostica o terapeutica specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché la disponibilità di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari (servizi per l’emergenza, diagnostica biochimica e genetico-molecolare).

Al fine di garantire un’effettiva, efficace e appropriata tutela ai propri residenti affetti da malattie rare e di ridurre le disparità e le disuguaglianze tra i malati, nel 2004 (Deliberazione n. 1969 del 30 agosto 2004) (10) la Provincia Autonoma di Trento ha stipulato un accordo di collaborazione interistituzionale e tecnico-scientifica con la Regione Veneto, la Regione Friuli Venezia Giulia e la Provincia Autonoma di Bolzano per la realizzazione di un ambito territoriale omogeneo (cosiddetta “Area Vasta”), con i seguenti obiettivi:

- individuazione, secondo criteri condivisi, dei presidi di riferimento per gruppi specifici di patologia;
- omogeneizzazione degli approcci assistenziali e delle tipologie e modalità di accesso a benefici particolari per specifica patologia;
- istituzione di un unico e condiviso sistema di monitoraggio.

Con la Deliberazione di Giunta provinciale n. 1244 del 15 giugno 2007 (11) sono stati individuati i Centri Interregionali di riferimento dell’Area Vasta, attraverso l’analisi delle SDO (ricoveri ordinari e Day Hospital) degli anni 2002-2003-2004, partendo da verifiche della Regione Veneto che avevano dimostrato che quasi il 90% dei malati rari veniva individuato dalle SDO a causa di un ricovero avvenuto in un triennio. Per ogni gruppo di patologia è stata calcolata la distribuzione assoluta e percentuale dei casi seguiti da ciascun ospedale; a partire da queste distribuzioni e tenuto conto del numero complessivo di casi presenti nell’intera Area Vasta, si sono selezionati gli ospedali che dimostravano di seguire il maggior numero assoluto di casi considerando un cut-off del 3%, con i dovuti aggiustamenti per patologie estremamente rare.

La rete interregionale è stata aggiornata nel 2016 (DGP n. 1644 del 23 settembre 2016) (12) e successivamente nel 2017 (8), con il recepimento del DPCM 12 gennaio 2017.

Per questi successivi accreditamenti si è tenuto conto non solo dell’esperienza clinica per gruppo di malattie rare, definita dal numero di casi seguiti dal Centro, ma anche della capacità di garantire la presa in carico continuativa e multidisciplinare, di redigere il Piano Terapeutico Personalizzato informatizzato, di saper fare rete con altri centri e servizi anche del contesto territoriale dove la persona vive, di svolgere ricerca e innovazione assistenziale e di promuovere attività di formazione specifiche, nonché di raccordarsi con le Associazioni di pazienti attive sul territorio.

Con l’ultimo accreditamento sono stati definiti i centri come unità funzionali, costituiti da aggregazioni di più UUOO, che rispondono alla logica della presa in carico multidisciplinare.

2. La rete Malattie rare in Provincia Autonoma di Trento

La rete provinciale delle malattie rare è costituita da tutte le strutture e i servizi, che concorrono, in maniera integrata e ciascuno in relazione alle specifiche competenze e funzioni, alla presa in carico e all'assistenza dei soggetti affetti da malattie rare.

In dettaglio, i nodi principali della rete sono:

- 1) Pediatra di libera scelta (PLS)/Medico di medicina generale (MMG)
- 2) Centri di riferimento accreditati
- 3) Organizzazione dei Servizi Sanitari di Base/Cure Primarie
- 4) Servizio Politiche del farmaco e assistenza farmaceutica, UUOO di Farmacia ospedaliera e farmacie convenzionate
- 5) Altri servizi/UUOO: Unità Operative non accreditate, servizi diagnostici, rete urgenza-emergenza, servizi di riabilitazione adulti/pediatrici, Psicologia clinica, Medicina Legale
- 6) Centro provinciale di Coordinamento malattie rare
- 7) Gruppo multidisciplinare malattie rare
- 8) Servizi sociali
- 9) Associazioni

1) *Pediatra di libera scelta/Medico di Medicina Generale*

Nel percorso assistenziale delle persone affette da MR il PLS e il MMG hanno il ruolo fondamentale di:

- porre il sospetto diagnostico, a fronte del quale inviano il paziente a un centro della rete MR di riferimento per la specifica malattia o per il gruppo di malattie rare al quale si ritiene appartenga la patologia sospettata. La prima formulazione del sospetto diagnostico è un elemento critico del percorso in quanto influenza la possibilità di un trattamento tempestivo e di conseguenza il decorso della malattia;
- collaborare con il centro di riferimento e con i servizi territoriali (Cure Primarie, Cure palliative) nella presa in carico, anche attraverso la partecipazione ad eventuali UVM, nel follow up del paziente e nella prescrizione dei farmaci compresi nel piano terapeutico personalizzato.

2) *Centri di riferimento provinciali accreditati per la diagnosi e la cura delle malattie rare*

I Centri di riferimento provinciali accreditati sono UUOO/Servizi dell'ospedale S. Chiara di Trento e sono le/i seguenti (8):

- Chirurgia Pediatrica
- Dermatologia
- Ematologia
- Gastroenterologia
- Genetica Medica
- Immunoematologia e Trasfusione
- Malattie Infettive
- Medicina Interna

- Nefrologia
- Neurologia
- Neuropsichiatria infantile
- Oculistica
- Pediatria
- Pneumologia
- Reumatologia
- Urologia.

I Centri accreditati hanno le seguenti funzioni:

- predisposizione del percorso diagnostico nel caso di sospetta malattia rara, senza oneri per l'assistito (5) (13) utilizzando il codice di esenzione R99 (14); le indagini genetiche, ivi comprese gli eventuali accertamenti genetici anche nei familiari, qualora necessari per giungere alla diagnosi nel probando, sono prescritte ed eseguite con la collaborazione del Servizio clinico di Genetica medica;
- redazione del certificato di diagnosi di malattia rara attraverso il Registro Provinciale Malattie Rare; tale certificato è valido su tutto il territorio nazionale ed è il documento indispensabile e sufficiente per il rilascio dell'attestato di esenzione da parte del distretto di residenza;
- definizione del Piano Terapeutico Personalizzato (PTP) attraverso il Registro Provinciale Malattie Rare; il PTP ha durata massima annuale e comprende i trattamenti di cui necessita la persona affetta da una malattia rara;
- presa in carico clinica con definizione del follow up, in collaborazione con il PLS/MMG e i servizi territoriali (Cure Primarie, Cure palliative), anche attraverso la partecipazione ad eventuali UVM, secondo criteri di efficacia, efficienza e appropriatezza rispetto alle condizioni cliniche individuali;
- segnalazione dei pazienti critici alla rete dell'urgenza/emergenza attraverso la "Scheda bisogni speciali" disponibile nel Sistema Informativo Ospedaliero (SIO);
- partecipazione alla stesura di definizioni operative e di protocolli, all'individuazione di percorsi assistenziali (PDTA), all'identificazione dei trattamenti essenziali condivisi in collaborazione con il Centro provinciale di coordinamento per le malattie rare e con la rete interregionale di Area Vasta;
- cura dei rapporti con le associazioni dei pazienti;
- collaborazione con il Centro provinciale di coordinamento per le malattie rare per la promozione e la realizzazione di eventi formativi dedicati.

3) Organizzazione dei Servizi Sanitari di Base/Cure Primarie

In ambito di malattie rare, le UUOO di Organizzazione servizi sanitari di base e di Cure Primarie competenti per residenza della persona affetta da malattia rara hanno le seguenti funzioni:

- emissione dell'esenzione per malattia rara;
- inserimento nel Registro Provinciale Malattie Rare dei certificati e dei piani terapeutici prodotti dai Centri accreditati delle regioni che non utilizzano il sistema informativo provinciale;
- autorizzazione degli alimenti a fini medici speciali (AFMS) per le malattie metaboliche ereditarie, prescritti nel PTP;

- autorizzazione dei trattamenti dell'assistenza aggiuntiva (AFMS per pazienti con malattie rare non metaboliche, parafarmaci, integratori, dispositivi medici) prescritti con il PTP, previsti da specifico protocollo o valutati positivamente dal Gruppo Tecnico (prestazione sanitaria aggiuntiva n. 21bis);
- fornitura di trattamenti su presentazione da parte dell'assistito del PTP debitamente compilato, nel caso in cui lo specialista abbia individuato i distretti come canali di erogazione diretta con l'obiettivo di facilitare il percorso di accesso al cittadino (ad eccezione di Trento e Rovereto, ove i trattamenti sono erogati in distribuzione diretta dalle UUOO di Farmacia ospedaliera);
- valutazione e autorizzazione mediante UVM dell'inserimento in strutture residenziali e semiresidenziali, nonché dell'erogabilità dell'Assegno di cura, del Progetto Vita Indipendente, delle prestazioni sanitarie aggiuntive n. 26 (esenzione dalla compartecipazione alla spesa in RSA) o n. 27 (erogazione contributi per il mantenimento a domicilio) a favore di persone con malattia rara gravemente compromesse;
- organizzazione e gestione dell'eventuale assistenza domiciliare, tramite i servizi di Cure domiciliari e palliative.

Per le prestazioni sanitarie aggiuntive di carattere riabilitativo (n. 11 e n. 25), di carattere assistenziale (n. 12), per l'assistenza protesica e per l'Alta Specializzazione il riferimento è il Distretto di Trento.

4) Servizio Politiche del farmaco e assistenza farmaceutica, UUOO di Farmacia ospedaliera e farmacie convenzionate

Il Servizio Politiche del farmaco è parte attiva della Rete MR in quanto:

- regola l'erogazione dell'assistenza farmaceutica territoriale e ospedaliera a carico del SSN e SSP per le persone affette da malattie rare;
- partecipa al Tavolo Farmaceutico Malattie Rare - Area Vasta;
- aggiorna annualmente gli elenchi dei prodotti concedibili e i relativi prezzi nell'ambito dell'assistenza integrativa e aggiuntiva dedicata ai malati rari, con particolare riguardo a:
 - prodotti dietetici (integratori alimentari/alimenti speciali) per pazienti affetti da malattie metaboliche ereditarie;
 - prodotti dietetici (integratori alimentari/alimenti speciali) destinati a pazienti affetti da malattie rare non metaboliche;
 - dispositivi medici/parafarmaci destinati a pazienti affetti da malattie rare;
 - materiale di medicazione e dispositivi medici di cui alle deliberazioni provinciali di assistenza aggiuntiva;
- ha la visione completa di tutti i PTP e funge da tramite fra i soggetti coinvolti nella rete delle malattie rare e il Centro provinciale di coordinamento in caso di criticità nel percorso prescrittivo/erogativo;
- rilascia il parere ai fini della concedibilità, previa consultazione del "Gruppo Tecnico" per la valutazione dei medicinali di cui alla prestazione sanitaria aggiuntiva n. 21, per le prescrizioni di trattamenti non concedibili SSN o SSP, ma ritenuti indispensabili per il singolo caso clinico.

Le UUOO di Farmacia Ospedaliera di Trento e Rovereto provvedono a:

- consegnare dei farmaci (es. farmaci ospedalieri, farmaci inclusi negli elenchi della L.648/96 o farmaci in commercio all'estero) su presentazione da parte dell'assistito del PTP debitamente compilato, nei casi in cui siano state individuate come canali di erogazione/fornitura diretta;
- approvvigionare i farmaci per le UUOO di Cure Primarie, nei casi in cui siano state individuate dal prescrittore per l'erogazione/fornitura diretta.

Le farmacie convenzionate rappresentano il presidio di erogazione dei trattamenti essenziali per la cura delle malattie rare più vicine al luogo di residenza.

Erogano farmaci di fascia A e C, farmaci off label, preparazioni galeniche magistrali, integratori alimentari, parafarmaci, dispositivi medici e alimenti a fini medici speciali, sia nell'ambito dei LEA che dei protocolli provinciali o su autorizzazione del Gruppo tecnico (prestazione aggiuntiva 21 bis).

5) Altri Servizi/UUOO

Le UUOO non accreditate, i Servizi diagnostici (Radiologia, Medicina Nucleare, Laboratorio), la Rete dell'urgenza-emergenza, i Servizi di riabilitazione, la Psicologia clinica sono coinvolti nel percorso del malato raro, a seconda delle proprie competenze, sia nel porre il sospetto diagnostico – in seguito al quale riferiscono il paziente al centro accreditato – che nell'iter diagnostico e nel follow-up.

L'UO di Medicina Legale è deputata all'accertamento dell'invalidità civile, della cecità assoluta, del sordomutismo e dell'handicap ex L. 104/92.

Il Servizio di Epidemiologia Clinica Valutativa collabora alla gestione del Registro provinciale malattie rare, in particolare per l'estrazione di dati a scopo divulgativo e per l'individuazione annuale delle persone decedute e trasferite, ai fini dell'aggiornamento del Registro.

6) Centro Provinciale di Coordinamento per le malattie rare di Trento

In linea con la Determinazione del 10 maggio 2007 della Conferenza Stato - Regioni e PPAA (15), con la DGP n. 1244 del 15 giugno 2007 (11) e con l'obiettivo PAT 2008 "MALATTIE RARE – Centro provinciale di coordinamento" nell'ambito degli Obiettivi specifici Area 2: Patologie prioritarie e gruppi di popolazione da tutelare (16), il 10 marzo 2009 è stato inaugurato il Centro provinciale di coordinamento per le malattie rare (di seguito Coordinamento) e dal 16 marzo 2009 ha iniziato formalmente la sua attività.

Esso è situato presso l'ospedale Villa Igea di Trento e afferisce all'UOM di Pediatria dell'ospedale S.Chiara di Trento.

Al Coordinamento sono affidate le seguenti funzioni:

- diffondere capillarmente l'informazione sulla rete di assistenza alle malattie rare disponibile nella Provincia di Trento, sulla rete di assistenza interregionale di Area Vasta e sulle modalità di accesso ad entrambe;
- facilitare l'accesso dei pazienti affetti da malattie rare alle cure e a tutti i benefici di legge previsti in questo ambito;
- diffondere la cultura medica sulle malattie rare, stimolando gli specialisti ad applicare i protocolli condivisi dai Centri Interregionali di Riferimento;
- gestire il Registro provinciale malattie rare;

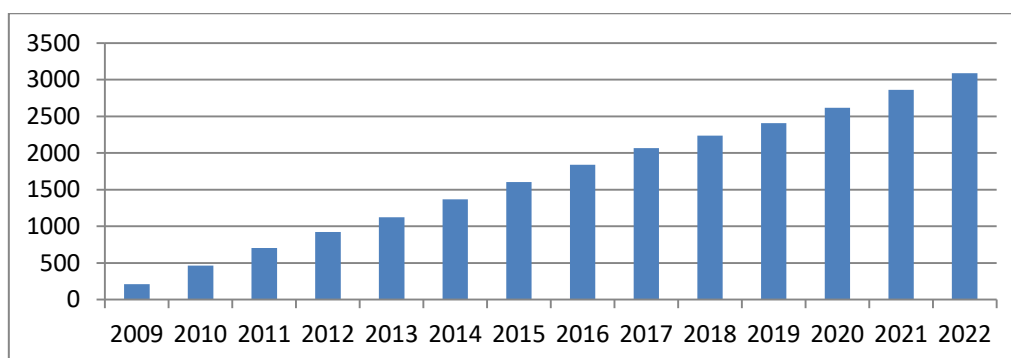
- rappresentare il riferimento diretto dell'Area Vasta e dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per la PAT per quanto attinente alle malattie rare;
- gestire i rapporti con le associazioni di pazienti.

L'utenza che si rivolge al Coordinamento è rappresentata sia dalle persone direttamente interessate che dai loro familiari, ma anche da operatori sanitari di UUOO, Distretti, Servizio Farmaceutico e farmacie ospedaliere.

Il Coordinamento è raggiungibile di persona, via telefono, via fax o via mail; l'attività di front-office è operativa dalle 8.30 alle 13.00 dei giorni feriali.

Al 31/12/22 sono state gestite le richieste riguardanti 3.089 utenti, con una media di 226 nuovi contatti/anno.

Fig. 1 Numero cumulativo di primi contatti al Coordinamento al 31 dicembre 2022



Nel 33% dei casi il Coordinamento è stato contattato, almeno in prima battuta, da operatori sanitari, nel 31% dalla persona interessata, nel 30% da un familiare o da un conoscente, nel 3% da altri operatori, mentre il restante 3% è rappresentato da richieste extra-provinciali.

La modalità più comune di primo contatto è quella telefonica (62%), seguita dall'incontro diretto (18%), attraverso l'email (12%) o via posta/fax (8%).

Si rivolgono al Coordinamento persone che hanno già una diagnosi di malattia rara compresa nell'elenco ministeriale (79%), ma anche non compresa (6%), o hanno una malattia non rara (5%), o non hanno ancora una diagnosi (10%).

Le richieste al momento del primo contatto possono essere raggruppate in 6 categorie:

- certificazione di malattia rara;
- informazioni;
- problematiche informatiche;
- bisogni ad alta complessità;
- presa in carico clinica;
- definizione diagnostica.

Per quanto riguarda la certificazione, che rappresenta il 53,2% delle richieste, gli operatori del Coordinamento si occupano di raccogliere la documentazione clinica del paziente, di verificare e contattare il Centro di riferimento provinciale per quella specifica patologia e di inviare la documentazione o, se ritenuto necessario dal medico, programmare una valutazione ambulatoriale specialistica; il certificato emesso dal Centro viene fatto pervenire direttamente al paziente oppure talvolta viene inviato al Coordinamento che a sua volta lo gira al paziente via raccomandata a.r. Talvolta il paziente è già seguito presso Centri di riferimento extra-PAT, per cui è necessario contattare tali Centri oppure i rispettivi Coordinamenti regionali e sollecitare l'emissione del certificato. In casi selezionati di utenti con particolari fragilità personali, familiari o sociali, viene

contattato anche il medico del Distretto di residenza per l'emissione dell'esenzione, senza che il paziente debba recarvisi di persona.

La richiesta di informazioni (14,1%) può riguardare sia le specifiche patologie che la rete complessiva di assistenza per le malattie rare (modalità di certificazione ed esenzione, diritti esigibili, invalidità civile e legge 104/92, centri di riferimento, prestazioni sanitarie aggiuntive, ecc.); per dare risposte ai quesiti posti spesso è necessario prendere contatti con altre strutture aziendali (Servizio Farmaceutico, Distretti, Medicina Legale, Alta Specializzazione, ecc.) e non, in modo da fornire all'utente una risposta esaustiva.

Poiché il Coordinamento ha anche la funzione di gestire il Registro Provinciale Malattie Rare, fornisce supporto per problematiche informatiche (6,7%) poste da utenti del sistema di certificazione/esenzione che operano direttamente sul Registro (medici dei Centri di riferimento APSS, medici o amministrativi dei Distretti, farmacisti del Servizio Politiche del farmaco e delle farmacie ospedaliere) o dai pazienti (fornitura PIN per accesso al Registro da parte di Centri diversi dal Centro certificatore).

Talvolta i bisogni espressi dall'utente riguardano aspetti sanitari che coinvolgono strutture al di fuori della rete malattie rare in senso stretto (come per es. l'ambito riabilitativo territoriale oppure le cure domiciliari/palliative) oppure di tipo sociale (p.es. lavoro, casa, scuola, RSA, servizi sociali, ecc.) (alta complessità: 2.2%); anche in questo caso il Coordinamento interviene, interagendo in modo diretto con le varie istituzioni al fine di agevolare la vita quotidiana del paziente nel suo ambiente.

La presa in carico clinica (16,3%) è una esigenza espressa sia in ambito adulto che pediatrico; spesso la malattia rara è complessa e coinvolge più organi ed apparati e necessita quindi di un approccio multidisciplinare: il paziente è seguito da più specialisti, che sovente non interagiscono tra loro direttamente, per cui il paziente e/o i familiari si trovano a gestire da soli le varie consulenze, situazione vissuta con senso di inadeguatezza e incertezza; oppure il paziente è seguito presso Centri di eccellenza extra-provinciali e richiede un riferimento locale.

Analogo discorso vale per la definizione diagnostica (7,4%): nel caso delle malattie rare il percorso diagnostico è spesso lungo e faticoso e può esporre il paziente addirittura a interventi terapeutici, anche di tipo chirurgico, inutili ancorché dannosi prima di giungere alla diagnosi corretta, per cui è fondamentale che il paziente sia gestito all'interno di una rete ben definita, possibilmente con un case-manager che tiene le fila dell'intero percorso.

Per far fronte a queste due ultime esigenze, in linea con quanto già auspicato dall'Assessorato nel 2009 (17), presso il Coordinamento si è iniziata e via via implementata anche l'attività di presa in carico clinica dei pazienti affetti da malattia rara complessa, che necessitano di gestione multidisciplinare coordinata, sia per l'età pediatrica che per l'età adulta.

In particolare **per l'età pediatrica**, gli operatori del Coordinamento lavorano secondo un modello di medicina di iniziativa, con la gestione proattiva del percorso di diagnosi e di follow-up del bambino con malattia rara complessa, che comporta uno studio approfondito della patologia nonché della situazione clinica del singolo bambino, la programmazione e la prescrizione degli accertamenti di follow-up, coerentemente con i PDTA e le linee guida quando disponibili, la loro prenotazione diretta e la visualizzazione dei relativi referti, la prescrizione delle terapie indicate dalle evidenze scientifiche e l'eventuale invio mediato di casi selezionati a centri di III livello, ponendo sempre la massima attenzione alla personalizzazione del percorso ("su misura"). Il team multidisciplinare coinvolto è rappresentato dagli specialisti ospedalieri di area pediatrica e non, dai terapisti ospedalieri della riabilitazione, dagli operatori territoriali (PLS/MMG, Cure Primarie, Cure palliative

pediatriche, Neuropsichiatria infantile), dal Servizio di Genetica medica, dai farmacisti (sia del Servizio Politiche del farmaco che ospedalieri e territoriali), dalla psicologa, tutte figure che vengono attivate in funzione del quadro clinico specifico di ogni bambino. La presa in carico così strutturata consente di essere un punto di riferimento per la famiglia e gli operatori sanitari e non (p.es. scuola) coinvolti nel percorso, con referenti per lo più stabili che conoscono la singola situazione clinica, migliora l'aderenza al programma di follow-up e alle terapie, sollevando la famiglia dall'onere organizzativo, riduce la necessità di ospedalizzazione per eventi acuti, favorisce l'accesso ai diritti esigibili (attraverso la produzione di certificazioni utili ai fini del riconoscimento dell'invalidità civile, dei diritti garantiti dalla legge 104/92, del rimborso di spese per prestazioni di alta specializzazione fruibile extra-PAT, ecc.) e contribuisce a ridurre la mobilità passiva, con minori costi, non solo economici, per le famiglie e la collettività.

Fino al 2020 la gestione è avvenuta per lo più attraverso ricoveri di Day Hospital, mentre successivamente si è optato per l'approccio quasi esclusivamente ambulatoriale, sia per le attività direttamente fornite dall'ambulatorio pediatrico del Coordinamento, che per le prestazioni specialistiche. In particolare per queste ultime sono attive una serie di collaborazioni con alcune UUOO (Otorinolaringoiatria, Oculistica, Chirurgia maxillo-facciale, Anestesia pediatrica) e servizi (Radiologia) dell'ospedale di Trento, con alcune UUOO (Otorinolaringoiatria, Oculistica, Pediatria) dell'ospedale di Rovereto e con strutture convenzionate per accertamenti non eseguibili in APSS, che hanno dato la disponibilità non formalizzata a garantire un canale preferenziale per le richieste provenienti dal Coordinamento.

Le procedure (accertamenti radiologici, otorinolaringoiatrici o oculistici, cure dentarie, biopsie) che necessitano di sedazione vengono organizzate in regime di ricovero presso l'UO di Pediatria dell'ospedale di Trento.

Sempre nell'ottica della multidisciplinarietà, al fine di migliorare e rendere più fluido il percorso diagnostico e di follow-up, presso il Coordinamento sono stati resi operativi alcuni ambulatori che prevedono la presenza contemporanea di specialisti di diverse branche:

- ambulatorio integrato di malattie rare dermatologiche pediatriche: attivo dal 2014 grazie alla collaborazione con l'UO di Dermatologia, è a cadenza mensile;
- ambulatorio integrato dermatologico-genetico-pediatrico: nato nel 2022, grazie alla collaborazione con l'UO di Dermatologia e la SS di Genetica medica, è a cadenza trimestrale;
- ambulatorio integrato genetico-pediatrico: nato nel 2022 in collaborazione con la SS di Genetica medica, è attivato al bisogno.

Quando sono necessari approfondimenti di tipo genetico, il Coordinamento programma ed esegue il prelievo del materiale biologico (sangue, cellule della mucosa buccale), sia al bambino che ai genitori se necessario, e lo invia a destinazione, secondo le indicazioni della genetista (Laboratorio di Patologia clinica dell'ospedale di Trento per estrazione DNA, laboratorio extra-PAT per brushing buccale).

Mensilmente inoltre, grazie alla disponibilità dell'UO di Ortopedia dell'ospedale di Trento, si svolge presso il Coordinamento un ambulatorio di ortopedia pediatrica dedicato ai bambini con malattia rara che necessitano di una valutazione specialistica, che talvolta vede la collaborazione estemporanea dell'UO di Medicina fisica e riabilitazione di Villa Igea; successivamente ad esso vengono programmati gli eventuali accertamenti radiologici consigliati.

Nel corso del 2022 sono state/i gestite/i:

- 269 visite pediatriche
- 92 visite integrate dermatologico-pediatriche

- 30 visite integrate dermatologico-genetico-pediatriche
- 19 visite integrate genetico-pediatriche
- 103 visite ortopediche
- 110 prelievi ematici con accettazione diretta dei campioni
- 18 prelievi di campioni per approfondimenti genetici
- oltre 1500 prestazioni specialistiche
- 15 ricoveri ordinari
- 21 collaborazioni extra-provinciali (Istituto Gaslini di Genova, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, Ospedale infantile Burlo Garofolo di Trieste, Policlinico Sant'Orsola di Bologna, Azienda Ospedale-Università di Padova, Policlinico San Matteo di Pavia, Policlinico di Milano).

Fondamentale è stato poi l'attività del Coordinamento per:

- l'introduzione in APSS di una logopedista disfagista per l'età pediatrica: il progetto è nato nel 2014, grazie all'attivazione di una borsa di studio finanziata dall'associazione Bambi Bambino malato ONLUS per la presa in carico logopedica dei bambini affetti da malattia rara complessa con disturbo di deglutizione e alimentazione, ed ha portato all'introduzione stabile di questa figura nell'equipe dell'UO di Pediatria dell'ospedale di Trento;
- la predisposizione di una Scheda bisogni speciali: si tratta di una scheda informatica disponibile nel Sistema Informativo Ospedaliero, che può essere compilata dallo specialista che ha in carico il paziente e che descrive sinteticamente il quadro clinico del soggetto, le complicanze acute prevedibili a cui può andare incontro, gli interventi da attuare tempestivamente e quelli da evitare assolutamente; tale modulo è uno strumento indispensabile per segnalare alla rete dell'urgenza-emergenza i casi complessi e migliorare così l'outcome in caso di acuzie.

Per l'età adulta, nei primi anni di attività del Coordinamento i pazienti erano gestiti direttamente dal medico pediatra, che individuava caso per caso uno specialista di riferimento all'interno di APSS, a cui riferire il paziente; in casi selezionati, lo stesso veniva indirizzato anche a centri specialistici extra-provinciali, previa mediazione dell'invio attraverso un contatto diretto per la presentazione del caso.

Dal 2016, grazie alla disponibilità dei medici dell'UO di Reumatologia, è attivo un ambulatorio dedicato, che si svolge presso il Coordinamento con cadenza regolare (3 ambulatori/mese); nel corso del 2022 sono state effettuate 37 visite in presenza e 52 in telemedicina.

Analogamente a quanto accade per l'età pediatrica, i pazienti che si rivolgono al Coordinamento e che per età vengono indirizzati all'ambulatorio adulti, hanno richieste molto eterogenee, per cui i medici valutano i bisogni e si attivano per dare risposte efficaci e personalizzate, agendo da facilitatori all'interno della rete.

Tutti gli ambulatori sopradescritti hanno un'agenda CUP dedicata, gestita dal personale amministrativo e infermieristico del Coordinamento; lo stesso personale garantisce anche tutto il necessario supporto clinico e amministrativo alle visite.

Nell'ambito della **gestione del Registro Provinciale Malattie Rare** il Coordinamento supervisiona le certificazioni e i PTP, rappresentando l'interfaccia degli utenti del Registro in caso di necessità; verifica la qualità dei dati inseriti e procede alla correzione di eventuali errori; abilita gli utenti del

Registro fornendo le credenziali di accesso; genera il PIN per i pazienti che ne fanno richiesta al fine di permettere ad uno specialista di un Centro accreditato diverso da quello di certificazione di procedere alla predisposizione del piano terapeutico; aggiorna il Registro con i dati dei soggetti deceduti e dei soggetti trasferiti, in collaborazione con il Servizio Epidemiologico; assolve al debito informativo della PAT nei confronti del Ministero/ISS per l'invio dei dati del Registro Provinciale Malattie Rare.

Nel contesto dell'Area Vasta inoltre il Coordinamento promuove e facilita l'aggiornamento delle UUOO afferenti ai Centri di riferimento della Rete provinciale malattie rare, occupandosi anche della formazione dei nuovi utenti del Registro al suo utilizzo.

Il responsabile del Coordinamento, insieme ad un funzionario dell'Assessorato alle Politiche per la salute, è rappresentante per la PAT sia al **Tavolo Tecnico Area Vasta** che al **Tavolo Interregionale Malattie Rare della Commissione Salute**, strumenti tecnici fondamentali per rendere il più possibile omogeneo il percorso della persona con malattia rara sull'intero territorio nazionale.

Il Tavolo di Area Vasta si occupa in particolare di: strutturare la rete interregionale di Area Vasta, definendo i criteri di selezione dei centri di riferimento e individuando i centri da accreditare per specifici gruppi di patologie; attivare tavoli di lavoro per gruppi di patologie al fine di produrre linee guida assistenziali, che supportino i percorsi diagnostici e i piani terapeutici, e di definire l'estensione delle esenzioni e dei benefici a cui i pazienti hanno diritto; delineare le caratteristiche operative del sistema di monitoraggio comune (Registro).

Il Tavolo Interregionale contribuisce alla stesura di Accordi Stato-Regioni (p.es. per la presa in carico globale delle persone con malattie neuromuscolari e malattie analoghe dal punto di vista assistenziale; per la definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite; per il Piano Nazionale Malattie Rare; per la teleconsulenza al fine di potenziare il funzionamento delle reti regionali per malati rari; ecc.), elabora documenti di indirizzo (p.es. sulla somministrazione a domicilio di farmaci ad alto costo per persone con malattia rara; sul flusso informativo dai registri regionali di malattia rara al Registro Nazionale; sull'allargamento dello screening neonatale; sul riordino della rete nazionale delle MR; ecc.) e partecipa a iniziative e progetti con un duplice intenso interscambio, interno tra Regioni ed esterno con Ministero, ISS e Associazioni (p. es. Europlan I e II; Monitorare; Rapporto e Quaderno OSSFOR; ecc.).

Il Coordinamento svolge anche un'importante attività di **formazione** rivolta ai PLS/MMG, ai diversi specialisti impegnati nella cura delle malattie rare, alla popolazione generale ed alle scuole, attraverso l'organizzazione o la partecipazione ad eventi formativi.

Da molti anni il Coordinamento lavora in sinergia con le **Associazioni**. Nel 2014 tale collaborazione portò alla stesura di un documento in cui vennero elencate le criticità trasversali evidenziate dalle associazioni e che fu integrato nel documento "Promuovere la salute, migliorare la sanità? Proposte della Consulta provinciale per la salute (2014)", contributo alla costruzione partecipata del Piano per la Salute del Trentino. Il contenuto fu ripreso e ampliato nel "Testo di sintesi 2017 per la Consulta provinciale per la salute", inviato sia al Direttore Generale APSS che all'Assessore, al fine di proporre soluzioni condivise delle criticità evidenziate.

Ogni anno inoltre, in prossimità della Giornata Internazionale MR che ricorre ogni 28/29 febbraio, viene organizzata la Giornata Trentina Malattie Rare (nel 2023 si è svolta l'VIII edizione), che vede la

partecipazione di numerosi relatori, sia di APSS che, negli anni più recenti, dell'Università (CIBIO e CISMED), ed è l'occasione per accendere i riflettori sul tema delle malattie rare.

7) Gruppo multidisciplinare

Con la DGP n. 1644/2016 (12) è stato costituito presso l'APSS uno specifico gruppo di lavoro multidisciplinare, in cui sono rappresentate competenze clinico - assistenziali, tecnico-organizzative, epidemiologiche e scientifiche, con compiti di:

- sviluppo e implementazione di specifici percorsi diagnostici, terapeutici, riabilitativi e assistenziali appropriati e specifici per le malattie rare all'interno delle rete assistenziale integrata;
- promozione di programmi di riqualificazione tecnologica, miglioramento della *clinical competence* e gestione della conoscenza;
- analisi statistico-epidemiologica per la valutazione delle attività assistenziali, dei percorsi assistenziali e degli esiti;
- facilitazione della ricerca clinica, anche tramite l'adesione a reti nazionali e internazionali.

Il gruppo è coordinato dal servizio di Governance clinica APSS ed è composto da rappresentanti di Assessorato (referente MR), di APSS (Centro provinciale di coordinamento MR, ambulatorio MR adulti, Servizio Politiche del farmaco, Organizzazione dei Servizi Sanitari di Base, Cure palliative pediatriche, Servizio di Epidemiologia clinica e valutativa, Genetica, Dipartimento Riabilitazione) e delle associazioni di pazienti.

Si riunisce periodicamente per definire obiettivi di lavoro e monitorare le attività svolte. Temi trattati dal gruppo sono: promozione di PDTA per specifiche patologie (p.es. Sclerosi laterale amiotrofica; Malattie Emorragiche Congenite; Malattie neuromuscolari in età evolutiva); formazione; prestazioni aggiuntive; allineamento a normativa nazionale; percorsi di erogazione trattamenti (p.es. terapia enzimatica sostitutiva a domicilio); organizzazione Giornata MR.

8) Servizi sociali

Gli assistenti sociali referenti per residenza:

- partecipano alle UVM organizzate dalle UUOO Cure Primarie;
- supportano i pazienti per l'accesso ai diritti esigibili, correlati alla specifica condizione clinica;
- gestiscono le procedure amministrative per l'erogazione dei servizi e delle prestazioni socio-assistenziali dedicate alla persona e al nucleo familiare.

9) Associazioni

Le associazioni che a vario titolo si occupano di persone con malattia rara sul territorio provinciale sono circa una ventina e sono per lo più afferenti al Coordinamento Trentino Associazioni Malattie Rare in Rete, i cui rappresentanti:

- sono membri della Consulta provinciale per la salute;
- partecipano attivamente al Gruppo multidisciplinare malattie rare e collaborano con il Coordinamento per eventuali problematiche, sia di tipo trasversale che specifico;
- sono coinvolti nella stesura dei PDTA aziendali;
- promuovono e organizzano eventi di sensibilizzazione e informazione, in particolare in occasione della Giornata internazionale/trentina dedicata alle malattie rare.

3. Diritti esigibili in Provincia Autonoma di Trento

In PAT le persone affette da malattie rare hanno diritto ai seguenti benefici:

- 1) Livelli Essenziali di Assistenza (LEA),
- 2) Invalidità Civile e Handicap (Legge 104),
- 3) Prestazioni aggiuntive provinciali
- 4) Assistenza odontoiatrica

1) Livelli Essenziali di Assistenza

I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) sono le prestazioni e i servizi che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è tenuto a fornire ai cittadini, gratuitamente o dietro pagamento di una quota di partecipazione (ticket). Oltre ai LEA previsti per la popolazione generale, in Italia le persone con malattia rara ricompresa nell'elenco di cui all'Allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017 (7) hanno diritto ad un codice di patologia che garantisce in esenzione:

- tutte le prestazioni appropriate ed efficaci per il trattamento, il monitoraggio della malattia rara accertata e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti (art. 6 c.1 DM 279/2001), per le prestazioni finalizzate alla diagnosi, eseguite presso i Centri accreditati della Rete nazionale sulla base di un sospetto diagnostico e per le indagini genetiche sui familiari dell'assistito, eventualmente necessarie per diagnosticare all'assistito una malattia genetica rara (art. 5 c.2 DM 279/2001);
- le analisi di laboratorio specificamente riservate alle malattie rare, secondo protocolli diagnostico-terapeutici adottati nell'ambito della rete nazionale (all. 4 DPCM 12 gennaio 2017). Tra queste prestazioni sono compresi anche i test di screening per le patologie metaboliche, come previsto dalla legge 167/2016 (18), i dosaggi per le patologie da accumulo, i dosaggi enzimatici, ecc.;
- le prestazioni di assistenza protesica in relazione alle menomazioni correlate alla malattia ed indipendentemente dalla presenza di invalidità (art. 18 DPCM 12 gennaio 2017, Allegato 5);
- i dispositivi e i presidi per la misurazione della glicemia (art. 13 del DPCM 12 gennaio 2017, Allegato 3) come strisce reattive, compresse reattive, penne, lancette e minilancette pungidito, siringhe, aghi, apparecchi per la misurazione della glicemia e microinfusori, per le persone affette dalle seguenti malattie rare: Difetti congeniti del metabolismo e del trasporto dei carboidrati (escluso: Diabete Mellito), Difetti congeniti della ossidazione mitocondriale degli acidi grassi (escluso: Sindrome di Zellweger), Sindromi da neoplasie endocrine multiple (esempio: MEN2), Sindrome di Russell-Silver, Sindrome MELAS, Sindrome SHORT, Sindrome di Bardet-Biedl, Sindrome di Wolfram, Sindrome di Alström, Iperinsulinismi congeniti, Nanismo osteodisplastico microcefalico primitivo (MOPD), Difetti congeniti del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi;
- le forniture di alimenti destinati ad una alimentazione particolare, a favore dei soggetti affetti da malattie metaboliche congenite (art. 14 DPCM 12 gennaio 2017). I prodotti dispensabili a carico del SSN sono inseriti nelle Sezioni A1 e B1 relative ai dietetici "per fini medici speciali" del Registro Nazionale degli alimenti destinati ad una Alimentazione Particolare, istituito ai sensi dell'art.7 del DM 8 giugno 2001 (19) come modificato con DM 17 maggio 2016 (20) e aggiornato periodicamente dal Ministero della Salute.

2) Invalidità Civile e Riconoscimento dell'handicap ai sensi della Legge 104/92

Una diagnosi di malattia rara non comporta automaticamente il diritto al riconoscimento all'invalidità civile (21) e dei diritti di cui alla legge 104/92 (22), per i quali valgono le stesse modalità di accesso della popolazione generale.

Il riconoscimento dello status di invalido civile e di handicap grave possono dar luogo a prestazioni di tipo socio-sanitario, di tipo economico, ad agevolazioni nell'ambiente lavorativo, ad integrazione nella scuola e a supporto all'assistenza familiare.

3) Prestazioni sanitarie aggiuntive provinciali

Oltre ai LEA i residenti in Trentino affetti da malattia rara possono usufruire di prestazioni sanitarie e di contributi aggiuntivi a carico della PAT. Le prestazioni aggiuntive che riguardano specificamente persone affette da malattie rare sono sinteticamente descritte di seguito. Le persone affette da malattie rare possono accedere anche ad altre prestazioni sanitarie aggiuntive non specificamente indirizzate a loro, con le stesse modalità della popolazione generale.

- Fornitura di trattamenti essenziali (prestazione 21 bis).

I residenti in PAT iscritti al SSP affetti da malattia rara certificata e in possesso di un Piano terapeutico prescritto da un Centro accreditato della Rete nazionale malattie rare hanno diritto alla fornitura a titolo gratuito dei trattamenti essenziali non concedibili dal SSN se:

- approvati da specifiche Delibere provinciali (protocolli) per alcuni macro-gruppi di patologie: DGP 1714/2009 per le malattie neurologiche e le malattie metaboliche a interessamento neurologico (23); DGP 766/2010 per le malattie metaboliche (24); DGP 274/2014 per le malattie ematologiche, dermatologiche, oftalmologiche e cistite interstiziale (25);
 - richiesti per le specifiche esigenze del caso, previa valutazione e approvazione da parte del "Gruppo tecnico" per la valutazione dei medicinali ai fini della concedibilità SSP;
 - inclusi nel Registro nazionale degli alimenti a fini medici speciali per le persone affette da malattie rare non metaboliche (per le malattie rare metaboliche sono già compresi nei LEA a carico del SSN (19).
- Concorso spese per prestazioni di carattere terapeutico-riabilitativo e socio-riabilitativo per le persone che necessitano di un intervento aggiuntivo o sostitutivo rispetto a quanto erogabile dalle strutture pubbliche o private convenzionate (prestazione 11).
 - Contributo forfettario alle spese per la cura al domicilio dei soggetti affetti da displasia ectodermica (prestazione 12).
 - Concorso spese per l'effettuazione di prestazioni a carattere fisioterapico a domicilio (prestazione 25).
 - Esenzione dalla compartecipazione alla spesa per il ricovero in RSA a favore di soggetti affetti da malattia rara con compromissione neurologica e disabilità estremamente severa (prestazione 26).
 - Contributo forfettario sulle spese di assistenza, per favorire la permanenza a domicilio delle persone in possesso dei requisiti di eleggibilità in RSA affette da malattie rare con compromissione neurologica e disabilità estremamente severa (prestazione 27).

4) Assistenza odontoiatrica

La Legge provinciale 12 dicembre 2007 n. 22 (26) disciplina l'assistenza odontoiatrica, ortodontica e protesica assicurata nella provincia di Trento, compatibilmente con le risorse a disposizione, a carico del Servizio Sanitario Provinciale, al fine di tutelare la salute odontoiatrica nei soggetti in età infantile ed evolutiva, nei soggetti in condizioni di particolare vulnerabilità e nella generalità della popolazione.

I soggetti affetti da malattie rare (esclusi i difetti ereditari della coagulazione), certificati ai sensi del DM 279/2001 e ss.mm., iscritti all'anagrafe sanitaria trentina e residenti in Provincia di Trento da non meno di tre anni, rientrano nella categoria dei soggetti in condizione di particolare vulnerabilità – soggetti disabili psicofisici, per la quale sono garantite cure di prevenzione secondaria (interventi curativi), ortodonzia (limitatamente all'età evolutiva) e di assistenza protesica a titolo gratuito.

Le prestazioni di prevenzione secondaria vengono erogate presso strutture APSS, mentre quelle di assistenza ortodontica e protesica, compresa l'attività implantologica, presso l'Unità operativa di Chirurgia orale per disabili e odontoiatria dell'Ospedale S. Lorenzo di Borgo Valsugana.

Ai soggetti con difetti della coagulazione sono garantite cure di prevenzione secondaria e di assistenza implantologica e protesica secondo articolazione tariffaria definita mediante indicatore ICEF.

In questo caso, le prestazioni di prevenzione secondaria vengono erogate presso strutture APSS, quelle di assistenza protesica presso l'Unità operativa di Chirurgia orale per disabili e odontoiatria dell'Ospedale S. Lorenzo di Borgo Valsugana mentre quelle implantologiche presso l'Unità operativa di Chirurgia maxillo-facciale e Odontostomatologia dell'ospedale di Trento.

4. Il Registro Provinciale per le Malattie Rare

Il DM 279/2001 (5) con l'art. 3 ha istituito il Registro Nazionale delle Malattie Rare presso l'ISS al fine di consentire la programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela dei soggetti affetti da malattia rara. Tale Registro è funzionalmente collegato con i Registri regionali/provinciali, attivati da ciascuna Regione/PA secondo l'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 (15), con il quale le Regioni/PPAA si sono impegnate ad alimentare il Registro nazionale con un set minimo di dati riferiti al paziente al momento del riconoscimento dell'esenzione per malattia rara.

I Registri regionali hanno anche la finalità di acquisire informazioni utili al riconoscimento dei Presidi della rete, di garantire l'operatività delle reti e di incrementare le conoscenze sulle malattie rare.

In linea con l'Accordo, nel 2009 è stato attivato in PAT il Registro Provinciale delle Malattie Rare (formalmente istituito con Legge Provinciale 13 giugno 2018 n. 8) (27), la cui gestione operativa è affidata al Centro provinciale di coordinamento.

Il Registro ha le seguenti finalità:

- di cura e di accesso ai benefici di legge;
- di studio e ricerca scientifica in campo medico, biomedico ed epidemiologico;
- di programmazione sanitaria, verifica delle qualità delle cure e valutazione dell'assistenza sanitaria;
- di assolvimento del debito informativo con il Ministero della Salute (Questionario LEA – Area Governance – Malattie Rare AAU) e con l'ISS (Registro Nazionale MR).

In particolare, per le finalità di cura, tale sistema informativo, sviluppato e gestito in collaborazione con il Coordinamento Regionale per le Malattie rare della Regione Veneto, mette in rete i servizi e gli specialisti che si occupano di persone affette da malattie rare e guida il percorso dalla definizione diagnostica alla presa in carico, che si declina in particolare:

- nella redazione del certificato di malattia rara;
- nel rilascio dell'attestato di esenzione;
- nella stesura del Piano Terapeutico Personalizzato;
- nell'erogazione e nella somministrazione dei farmaci.

Il Registro gestisce le funzioni dei vari nodi della rete tramite utenze di abilitazione personali, specifiche per profili diversi, in modo che ciascun utente possa avere accesso alle sole informazioni necessarie per operare nella misura dovuta a seconda del proprio ruolo.

Gli utenti abilitati all'accesso nel Registro su indicazione dei rispettivi Direttori di UO/Servizio sono dunque:

- i medici ed eventuali altre figure (infermieristica, amministrativa) dei Centri di riferimento accreditati;
- i medici ed eventuali altre figure (infermieristica, amministrativa) delle UUOO Organizzazione dei Servizi Sanitari di Base/Cure Primarie;
- i farmacisti delle farmacie ospedaliere;
- i referenti del Servizio Politiche del farmaco;
- i medici ed il personale infermieristico dei centri somministratori diversi dalle UUOO accreditate;
- i referenti del Centro di coordinamento;
- il referente del Servizio epidemiologico.

Il primo nodo della rete è il Centro di riferimento accreditato, che definisce il percorso diagnostico del singolo paziente, al termine del quale lo specialista redige il certificato di malattia rara, attraverso l'imputazione nel Registro dei dati anagrafici del paziente, della diagnosi specifica, del branch di riferimento secondo la classificazione Orphanet e dell'indicazione dell'eventuale uso di farmaci orfani, specificando il principio attivo; in automatico il sistema genera il codice di esenzione e la malattia di riferimento, il codice OMIM, il codice ICD9CM, il codice ICD10, l'OrphaCode, la data di certificazione ed il nome e l'UO di appartenenza del medico certificatore. Sono dati non obbligatori, ma la cui compilazione è estremamente utile a fini epidemiologici, il primo centro che ha effettuato la diagnosi, la data di diagnosi, la data di esordio e la fonte dei dati di esordio (riferiti dal paziente o da documentazione). Lo specialista stampa il certificato in formato pdf, lo firma e lo timbra; tale documento formalmente consente alla persona di vedere riconosciuti i propri diritti su tutto il territorio nazionale previa attribuzione del codice di esenzione. Il nostro sistema informativo consente agli operatori del Distretto di residenza e/o del domicilio sanitario di visualizzare in tempo reale il certificato e di stampare l'attestato di esenzione, indispensabile alla registrazione dell'esenzione in Anagrafe sanitaria.

Contestualmente alla certificazione, gli specialisti dei centri accreditati possono predisporre un Piano Terapeutico Personalizzato (PTP), che riassume i trattamenti prescritti per quello specifico paziente, della durata massima di 12 mesi. Le UUOO accreditate, appartenenti allo stesso Centro come definito nella Delibera di accreditamento, possono condividere tra di loro la presa in carico del paziente, predisponendo un unico PTP integrato, identificato con un numero progressivo. Se la presa in carico avviene da parte di un Centro diverso da quello che ha certificato o ha redatto l'ultimo PTP, lo specialista può "recuperare" la scheda informativa del paziente attraverso un codice identificativo personale (PIN), generato dal Centro di Coordinamento su richiesta scritta dello stesso paziente (o da chi lo rappresenta legalmente).

Il modulo del PTP è costituito da sezioni diverse a seconda che i trattamenti siano:

- compresi nei LEA (fascia A, fascia H, l. 648, alimenti a fini medici speciali);
- extra-LEA erogabili gratuitamente, in quanto compresi nei protocolli specifici per gruppi di patologia;
- extra-LEA adeguatamente motivati come essenziali ed insostituibili ad personam, che richiedono specifica autorizzazione per l'erogazione gratuita;
- extra-LEA non essenziali, a pagamento.

La compilazione è facilitata dalla presenza di un database sottostante con tutti i trattamenti in commercio sul territorio nazionale e i farmaci esteri più consolidati per l'uso nelle malattie rare.

A seconda del trattamento prescritto, ai fini dell'erogazione sono coinvolti altri nodi della rete, come:

- le farmacie ospedaliere e i Distretti, che possono visualizzare direttamente i trattamenti da erogare e registrare l'erogazione effettiva;
- il Gruppo Tecnico per la valutazione dei trattamenti essenziali non compresi nei protocolli, che esprime il parere direttamente nel Registro, con la produzione di una lettera di autorizzazione che viene inviata al paziente, al PLS/MMG e al Distretto di residenza per l'inserimento nel sistema informativo GOpenCare dei trattamenti non direttamente prescrivibili dal PLS/MMG;
- eventuali centri somministratori, che visualizzano la prescrizione medica e registrano di volta in volta l'avvenuta somministrazione, specificando anche eventuali reazioni avverse.

Come previsto nell'Accordo di Area Vasta del 2004 (10), il Registro è un sistema informativo comune alle Regioni/PPAA firmatarie dell'accordo, tranne il FVG. In realtà lo stesso Registro è stato via via adottato anche in altre 6 Regioni: Emilia Romagna, Liguria, Campania, Puglia, Umbria e Sardegna. Ciò significa che, se per una persona residente in PAT vengono prodotti la certificazione di malattia rara e/o il PTP in un Centro

accreditato di queste regioni, il certificato e il PTP sono visibili in tempo reale dai Distretti, dalle Farmacie ospedaliere, dai centri somministratori della PAT identificati dallo specialista, e viceversa per le persone residenti e/o domiciliate in queste regioni e in carico nei Centri della PAT.

Qualora invece il certificato di malattia rara e il PTP siano stati emessi in formato cartaceo da Centri accreditati delle regioni che non utilizzano lo stesso Registro, é compito dei medici delle UUOO Organizzazione dei Servizi Sanitari di Base/Cure Primarie inserire entrambi i documenti nel Registro.

Il Registro Provinciale Malattie rare rappresenta dunque uno strumento complesso, che garantisce continuità ed appropriatezza dalla diagnosi all'erogazione dei trattamenti per le persone affette da malattia rara, nel pieno rispetto della privacy, e fornisce dati fondamentali sull'attività dei Centri, sulla prevalenza delle singole malattie rare sul territorio, sul ritardo diagnostico, sulla mobilità dei pazienti e sui trattamenti prescritti.

4.1 Certificazioni complessive al 31/12/2022

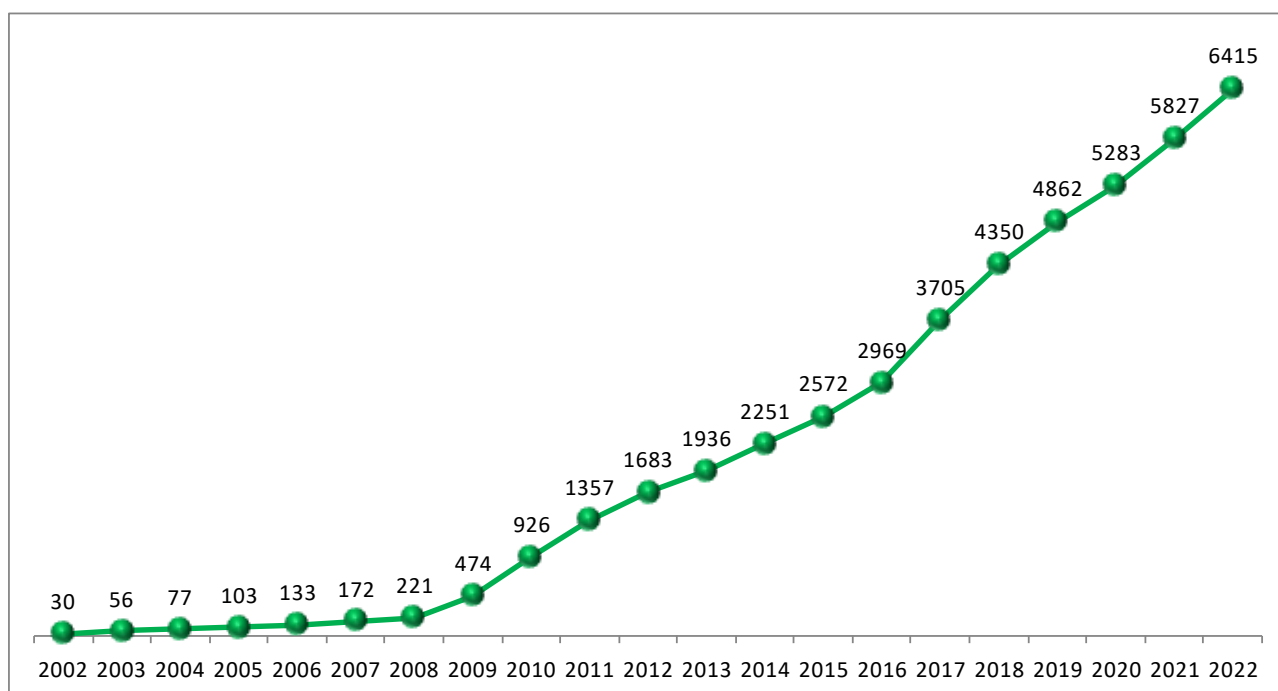
Al 31/12/2022 i certificati presenti nel Registro Provinciale Malattie Rare (RPMR) sono 6415 (Fig. 2). Si tratta di un numero cumulativo, che comprende tutte le certificazioni inserite nel RPMR dai:

- Centri accreditati PAT, sia per persone residenti in PAT che fuori;
- Centri accreditati dell'Area Vasta e delle regioni che – pur non appartenendo all'Area Vasta – utilizzano lo stesso sistema informativo, solo per i residenti in PAT;
- Distretti della PAT che registrano per i propri residenti i certificati effettuati dai Centri accreditati delle restanti regioni che non utilizzano il RPMR.

Il RPMR non consente la registrazione di certificati per la stessa persona e la stessa patologia, per cui non è possibile vi siano errori di doppia certificazione.

In questo numero sono compresi anche i certificati delle persone decedute, oltre che i certificati riguardanti patologie certificabili ai sensi dell'all. 1 del DM 279/2001 (5) e attualmente non più presenti nell'elenco malattie rare di cui all'7 del DPCM del 2017 (7).

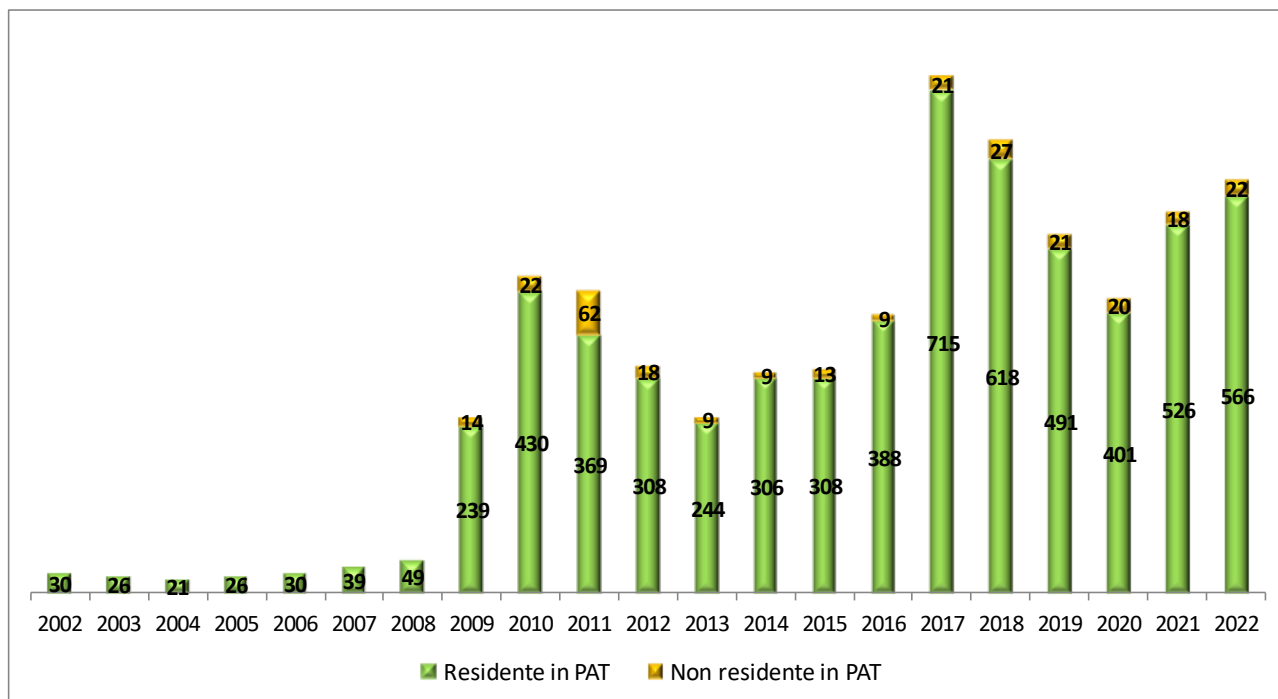
Fig. 2 Numero cumulativo di certificazioni. Anni 2002-2022



Tra il 2002 e il 2008 i certificati sono stati prodotti da Centri accreditati di regioni che avevano avviato l'utilizzo del Registro interregionale prima della PAT : Veneto nel 2002, Emilia-Romagna nel 2007, Provincia Autonoma di Bolzano nel 2008.

Come evidenziato in Fig. 3 dal 2009 l'andamento dei certificati ha subito un primo significativo rialzo dovuto all'entrata a regime dei nuovi Centri accreditati PAT. Un secondo rialzo è avvenuto nel 2017-2018, (rispettivamente 736 e 645 certificati) per effetto dell'introduzione con il DPCM 2017 di nuove malattie rare certificabili (7) e all'incremento dei Centri accreditati PAT (8) (12). Dal 2009 in media i nuovi certificati sono 442 all'anno, di cui 422 riguardano soggetti residenti in PAT e 22 residenti fuori PAT.

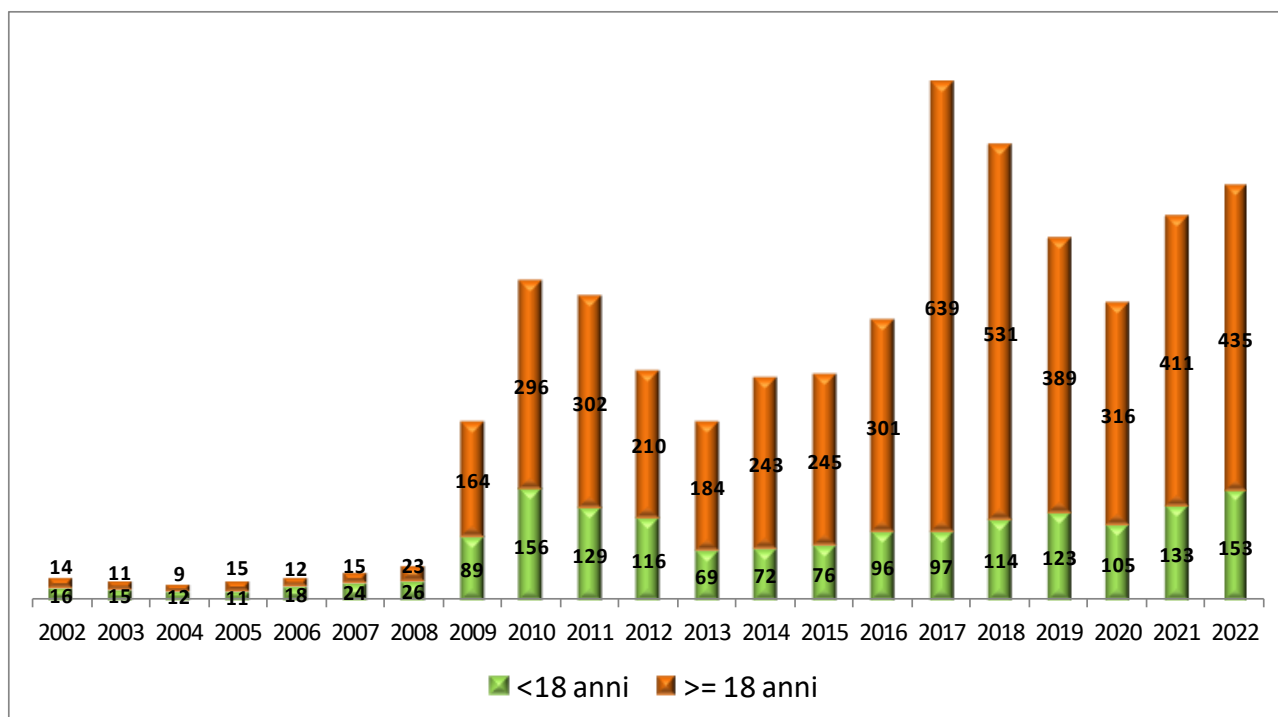
Fig. 3 Certificati per anno per residenza/non residenza in PAT. Anni 2002-2022



Considerando l'età alla certificazione (Fig. 4), il 25,7% dei certificati riguarda soggetti con età inferiore a 18 anni, in particolare risultano essere stati certificati 1650 minori; dal 2009 sono stati certificati in media 109 minori all'anno, pari al 24,7% dei nuovi certificati totali/anno.

L'età media alla certificazione è pari a 39,2 anni (deviazione standard=24,6).

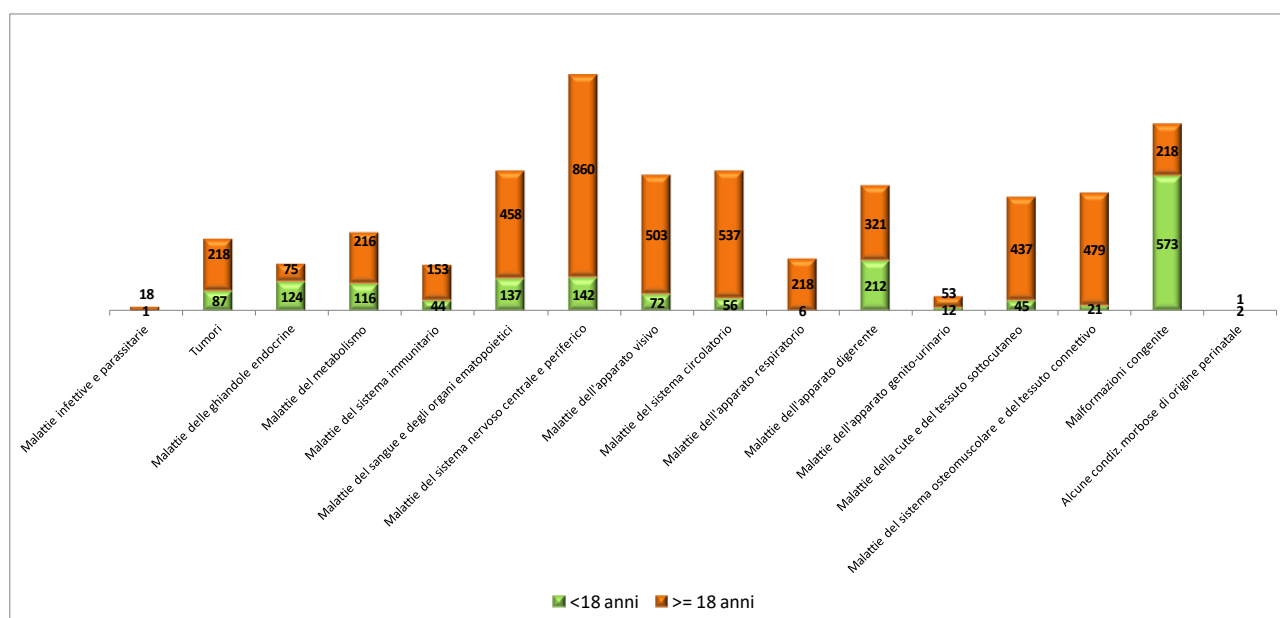
Fig. 4 Certificati per anno per fasce d'età alla certificazione. Anni 2002-2022



Il macrogruppo di patologia più rappresentato alla certificazione (Fig. 5) è quello delle Malattie del sistema nervoso centrale e periferico che costituiscono il 15,6% dei certificati totali, seguito dal macrogruppo delle Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche (12,3%), delle Malattie del sangue e degli organi ematopoietici (9,3%), delle Malattie del sistema circolatorio (9,2%) e delle Malattie dell'apparato visivo (9,0%).

Se consideriamo le certificazioni in età adulta, i macrogruppi più rappresentati sono quelli delle Malattie del sistema nervoso centrale e periferico (18%), delle Malattie del sistema circolatorio (11,3%), delle Malattie dell'apparato visivo (10,6%) e delle Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo (10,0%). In età pediatrica sono quelli delle Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche (34,7%), delle Malattie dell'apparato digerente (12,8%), delle Malattie del sistema nervoso centrale e periferico (8,6%) e delle Malattie del sangue e degli organi ematopoietici (8,3%). Si precisa che l'elevata rappresentazione delle Malattie dell'apparato digerente è dovuta in gran parte alle certificazioni di Sprue celiaca, patologia inizialmente compresa nell'elenco delle malattie rare e successivamente transitata nelle malattie croniche e invalidanti.

Fig. 5 Certificati per macrogruppi di patologia per fasce d'età alla certificazione. Anni 2002-2022



Se prendiamo in considerazione la Regione/PA di certificazione (Tab. 1), si evidenzia che 4114 certificati (64,1%) sono stati prodotti da Centri PAT, sia per persone residenti (n=3829) che non residenti in PAT (n=285), mentre 2301 (35,9%) da Centri fuori PAT per persone residenti in PAT.

Tab. 1 Certificati per Centri PAT/fuori PAT per residenza/non residenza in PAT. Anni 2002-2022

Centri certificatori	Residente in PAT		Certificati	%
	Sì	No		
PAT	3829	285	4114	64,1
Fuori PAT	2301	0	2301	35,9
TOTALE	6130	285	6415	100

Tab. 2 Certificati per Regione/PA che certifica per anno di certificazione. Anni 2002-2022

Regione/PA che certifica	Anno di certificazione																					
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Totale
Veneto	30	26	21	26	30	35	31	35	56	37	65	55	52	62	68	92	71	67	41	72	68	1040
Emilia Romagna						4	3	5	9	7	6	5	6	2	5	3	20	10	6	7	7	105
PAB							15	52	66	53	53	80	78	97	90	51	20	11	9	16	17	708
PAT								149	279	302	165	83	159	133	196	560	490	377	341	411	469	4114
Altre regioni								12	41	25	33	26	17	21	29	28	43	46	24	37	27	409
Liguria									1	2	2	3	1	2	7	0						18
Campania										5	2	1	0	1	0	2	1	1	0	1	0	14
Puglia										0	0	0	2	3	2	0	0	0	0	0	0	7
Umbria												0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sardegna														0	0	0	0	0	0	0	0	0
Totale	30	26	21	26	30	39	49	253	452	431	326	253	315	321	397	736	645	512	421	544	588	6415

Tab. 3 Certificati per Centri PAT per anno di certificazione. Anni 2009-2022

UO	Anno di certificazione															
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Totale	
Dermatologia	11	24	54	29	24	39	34	35	32	34	41	24	41	70	492	
Immunoematologia e Trasfusione	11	44	43	9	14	17	38	87	23	22	14	13	12	22	369	
Medicina Interna	6	21	7	9	9	8	17	8	3	3	2	3	5	4	105	
Nefrologia	20	0	4	1	0	4	0	0	1	2	2	3	3	2	42	
Pediatria	94	183	178	94	23	32	23	33	23	27	12	18	26	41	807	
Reumatologia	5	6	13	20	7	59	20	25	293	150	96	79	99	85	957	
Urologia	2	1	3	3	6	0	1	0	4	2	2	0	1	0	25	
Chirurgia Pediatrica								1	1	7	2	1	3	4	19	
Neurologia								7	61	113	39	39	73	80	412	
Gastroenterologia								0	102	17	6	12	8	10	155	
Neuropsichiatria Infantile								0	7	4	11	2	8	14	46	
Pneumologia								0	0	31	32	27	26	32	148	
Ematologia									0	10	17	9	6	8	50	
Genetica									9	54	57	57	52	73	302	
Malattie Infettive									0	0	0	2	2	1	5	
Oculistica									1	14	44	52	46	23	180	
Totale	149	279	302	165	83	159	133	196	560	490	377	341	411	469	4114	

Nella Tab. 2 si evidenzia che le certificazioni effettuate dai Centri PAT iniziano con l'attivazione del RPMR nel 2009. Le Regioni che nel 2009 già utilizzavano lo stesso sistema informativo come il Veneto (dal 2002), l'Emilia Romagna (dal 2007) e la PAB (dal 2008) al 2 maggio 2009, data di avvio del Registro in PAT, avevano già alimentato il RPMR con 233 certificati di persone residenti in PAT. Successivamente hanno iniziato a utilizzare lo stesso sistema informativo anche la Liguria (dal 2010 al 2017), la Campania e la Puglia (dal 2011), l'Umbria (dal 2013) e la Sardegna (dal 2015), per cui anche i Centri di riferimento di quelle Regioni hanno potuto certificare i residenti in PAT nel RPMR.

Inoltre a partire dal 2009 i distretti PAT annualmente registrano in media 29 certificati all'anno prodotti da Centri accreditati che non appartengono alle Regioni che utilizzano il sistema informativo della PAT.

Si rileva che, per quanto riguarda le certificazioni della PAB, esse si sono via via ridotte dal 2017 con l'avvio dell'attività di nuovi Centri accreditati in PAT, in particolare le UUOO di Neurologia e Oculistica (Tab. 3).

Attività dei Centri PAT

Dall'analisi dei dati per anno di certificazione si osserva che l'attività certificativa dei Centri PAT, a partire dal rispettivo anno di accreditamento, non è costante negli anni (Tab. 3).

A tal proposito si specifica che:

- il maggior numero di certificati dell'UO di Immunoematologia e Trasfusione negli anni 2010-2011 e 2015-2016 dipende dalla certificazione di soggetti precedentemente diagnosticati, affetti soprattutto da Difetti ereditari della coagulazione (circa 120 certificati);
- il maggior numero di certificati dell'UO di Nefrologia nel 2009 dipende dalla certificazione di soggetti precedentemente diagnosticati, affetti da Malattie del sistema circolatorio (circa 15 certificati);
- l'elevato numero di certificati dell'UO di Pediatria dal 2009 al 2012 è imputabile per lo più a diagnosi di Sprue celiaca (circa 400 certificati), in quanto tale UO è stata in quegli anni l'unico Centro accreditato per la certificazione della Sprue celiaca, sia per l'età pediatrica che per l'età adulta; successivamente, in anticipo rispetto a quanto previsto nel DPCM 12 gennaio 2017, in PAT alla "celiachia" è stato assegnato il codice di esenzione per malattia cronica e invalidante 059, per cui i nuovi casi non sono stati più certificati attraverso il RPMR (28);
- il maggior numero di certificati dell'UO di Reumatologia negli anni 2017-2018 è dovuto all'inserimento in RPMR dei certificati di soggetti affetti da Sclerosi sistemica progressiva, patologia transitata con il DPCM 12 gennaio 2017 dall'elenco delle malattie croniche e invalidanti a quello delle malattie rare (circa 200 certificati);
- il maggior numero di certificati dell'UO di Neurologia negli anni 2017-2018 è dovuto alla certificazione all'interno del RPMR dei soggetti affetti da Miastenia gravis, patologia transitata con il DPCM 12 gennaio 2017 dall'elenco delle malattie croniche e invalidanti a quello delle malattie rare (circa 100 certificati);
- l'UO di Gastroenterologia, accreditata a fine 2016, nel corso del 2017 ha inserito in RPMR i certificati di soggetti precedentemente diagnosticati, in particolare per Sindrome di Lynch (circa 50 certificati), Poliposi familiare (circa 30 certificati) e Acalasia (circa 10 certificati).

Dall'analisi dell'attività dei Centri PAT (Tab. 4), si rileva che le UUOO che hanno prodotto più certificati tra quelle accreditate nel 2009 sono la Reumatologia (23,3%), la Pediatria (19,6%), la Dermatologia (12,0%) e l'Immunoematologia e Trasfusione (9,0%), mentre tra le UUOO attivate dal 2016-2017 con i nuovi accreditamenti provinciali, quelle che hanno prodotto più certificati sono la Neurologia (10,0%), la Genetica (7,3%), l'Oculistica (4,4%) e la Gastroenterologia (3,8%).

Tab. 4 Certificati per Centri PAT. Anni 2009-2022

UO	Certificati	%
Reumatologia	957	23,3
Pediatria	807	19,6
Dermatologia	492	12,0
Neurologia	412	10,0
Immunoematologia e Trasfusione	369	9,0
Genetica	302	7,3
Oculistica	180	4,4
Gastroenterologia	155	3,8
Pneumologia	148	3,6
Medicina Interna	105	2,6
Ematologia	50	1,2
Neuropsichiatria Infantile	46	1,1
Nefrologia	42	1,0
Urologia	25	0,6
Chirurgia Pediatrica	19	0,5
Malattie Infettive	5	0,1
TOTALE	4114	100

Va tenuto conto che l'attività dei Centri è determinata significativamente dal tipo di accreditamento, dal numero di patologie presenti nei macrogruppi e dalla loro prevalenza sul territorio.

Mobilità attiva

I certificati dei Centri accreditati PAT per persone residenti in regioni fuori PAT sono 285, pari al 6,9% del totale (n=4114). In particolare, come rappresentato in Tab. 5, le UUOO più attrattive sono la Dermatologia, cui afferiscono il 28,4% dei certificati per persone non residenti in PAT, la Reumatologia con il 17,5% dei certificati, l'Immunoematologia e Trasfusione con il 13,7% e la Pediatria con il 12,6% (pari al 4,5% dei suoi certificati totali).

Si precisa che il dato della Pediatria comprende per lo più certificati di Malattie del metabolismo, prodotti negli anni 2009-2011 per soggetti residenti in PAB nell'ambito del recupero dello storico avviato dalla PAB in quegli anni non avendo Centri accreditati per quello specifico macrogruppo; nello stesso contesto vanno considerati circa la metà dei certificati dell'Immunoematologia e Trasfusione per non residenti PAT, che si riferiscono a soggetti residenti in PAB affetti da Piastrinopatie ereditarie.

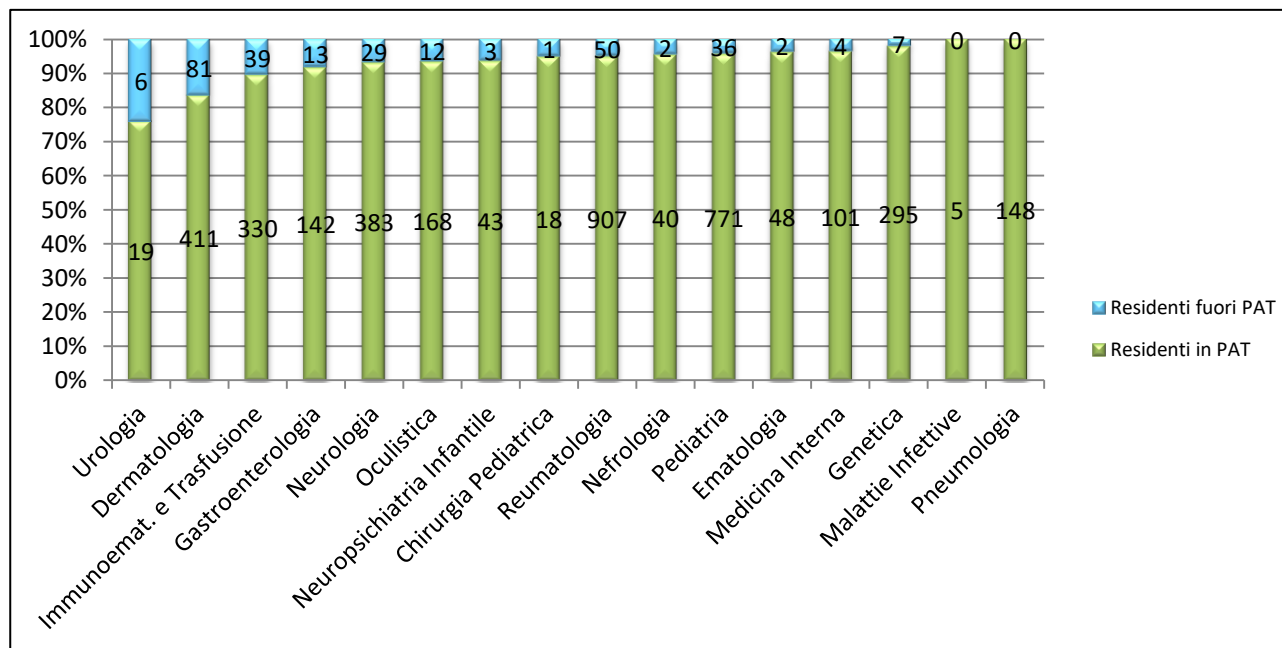
Tab. 5 Certificati per Centri PAT per persone residenti fuori PAT. Anni 2009-2022

UO	Certificati	%
Dermatologia	81	28,4
Reumatologia	50	17,5
Immunoematologia e Trasfusione	39	13,7
Pediatria	36	12,6
Neurologia	29	10,2
Gastroenterologia	13	4,6
Oculistica	12	4,2
Genetica	7	2,5
Urologia	6	2,1
Medicina Interna	4	1,4
Neuropsichiatria Infantile	3	1,1
Ematologia	2	0,7
Nefrologia	2	0,7
Chirurgia Pediatrica	1	0,3
Malattie Infettive	0	0,0
Pneumologia	0	0,0
TOTALE	285	100

In Fig. 6 è rappresentata la percentuale di certificati di ciascuna UO per persone non residenti in PAT in rapporto ai certificati totali della stessa UO.

Seppure ridotti in numero assoluto (n. 6 certificati) per via della scarsa rappresentazione numerica delle patologie di pertinenza, l'Urologia ha la percentuale maggiore di certificati emessi per persone residenti fuori PAT rispetto al numero complessivo dei propri certificati (24%); a seguire la Dermatologia (16,5%), l'Immunoematologia e Trasfusione (10,6%) e la Gastroenterologia (8,4%).

Fig. 6 Certificati per Centri PAT per residenza/non residenza in PAT. Anni 2009-2022.



Nella Tab. 6 sono riportate le prime venti malattie/gruppi di malattie certificate dai Centri PAT per persone residenti fuori PAT.

Tab. 6 Prime 20 malattie/gruppi di malattie certificate dai Centri PAT per residenti fuori PAT. Anni 2009-2022.

Nome Malattia/Gruppo di malattie	Frequenza
Sindrome del nevo displastico	33
Difetti congeniti del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi	18
Piastrinopatie ereditarie	16
Cheratocono	12
Difetti ereditari della coagulazione	10
Ittiosi congenite	10
Cancro non poliposico ereditario del colon	9
Pseudoxantoma elastico	9
Malattia di Behçet	8
Sclerosi laterale amiotrofica	8
Arterite a cellule giganti	7
Anemie ereditarie	6
Lichen sclerosus et atrophicus	6
Poliangioite microscopica	6
Cistite interstiziale	5
Emoglobinuria parossistica notturna	5
Malattia di Darier	5
Sclerosi sistemica progressiva	5
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (forma primitiva)	5
Sindromi miasteniche congenite e disimmuni	5

I dati riportati riflettono i dati della mobilità attiva. Infatti il maggior numero di condizioni afferiscono ai macrogruppi delle Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo, Malattie del sangue e degli organi ematopoietici, Malattie dell'apparato visivo, Tumori, Malattie del sistema circolatorio e Malattie del sistema nervoso centrale e periferico e sono certificate dai centri a maggiore attrattività (Dermatologia, Reumatologia, Immunoematologia e Trasfusione, Neurologia, Gastroenterologia e Oculistica).

Mobilità passiva

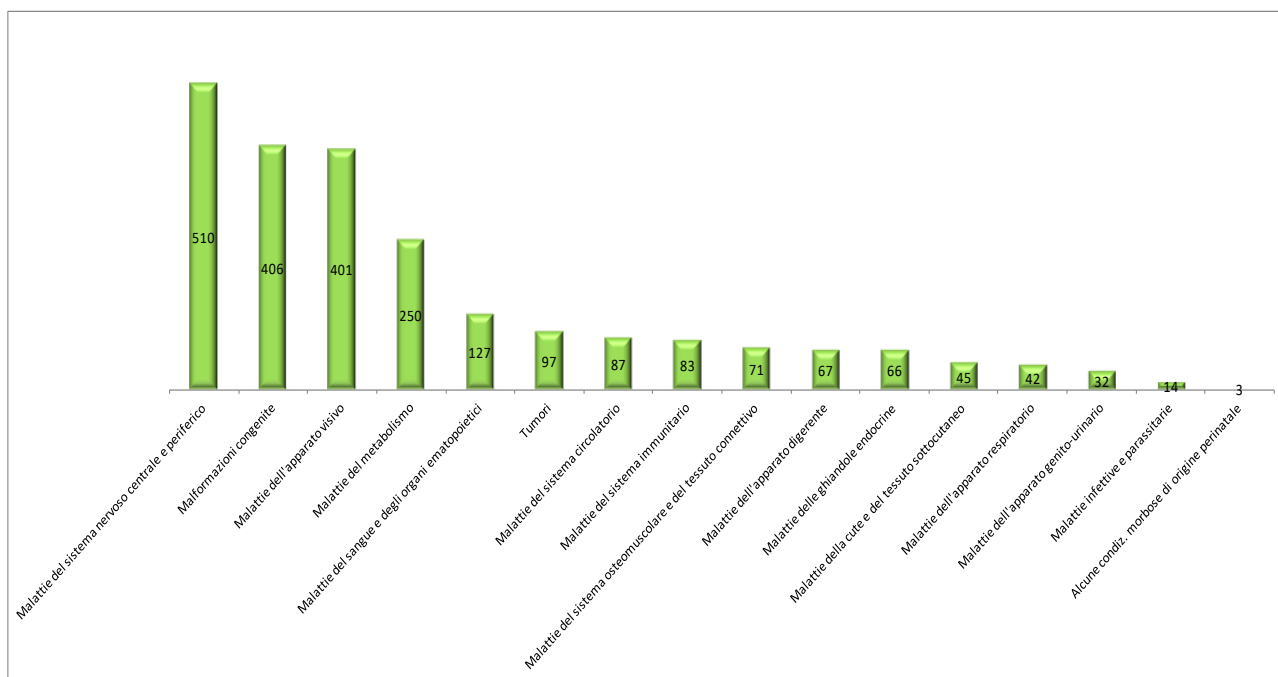
I certificati prodotti da Centri fuori PAT per residenti in PAT sono 2301. Di questi il 45,2% è stato rilasciato da Centri accreditati della Regione Veneto e il 30,8% della Provincia Autonoma di Bolzano, entrambe Regioni/PPAA afferenti all'Area Vasta secondo l'Accordo del 2004 (10); a seguire l'Emilia Romagna con il 4,6% dei certificati e Campania, Liguria e Puglia, ciascuna con una percentuale inferiore all'1%. In RPMR non sono presenti certificati delle altre Regioni che condividono lo stesso sistema informativo della PAT, Umbria e Sardegna. Il restante 17,8% dei certificati proviene dalle Regioni che non utilizzano il sistema informativo della PAT ed è stato registrato da parte delle UUOO Organizzazione dei Servizi Sanitari di Base dei Distretti competenti per residenza.

Tab. 7 Certificati per Centri fuori PAT per residenti in PAT. Anni 2002-2022

Regione/PA	Certificati	%
Veneto	1040	45,2
PAB	708	30,8
Emilia Romagna	105	4,6
Liguria	18	0,8
Campania	14	0,6
Puglia	7	0,3
Sardegna	0	0,0
Umbria	0	0,0
Altre regioni	409	17,8
TOTALE	2301	100

I certificati di persone residenti prodotti da Centri fuori PAT (Tab. 7) riguardano Malattie del sistema nervoso centrale e periferico nel 22,2% dei casi, Malformazioni congenite nel 17,6%, Malattie dell'apparato visivo nel 17,4% e Malattie del metabolismo nel 10,9%. Gli altri macrogruppi di patologia individuano proporzioni di persone inferiori al 6%.

Fig. 7 Certificati di residenti in PAT prodotti da Centri fuori PAT, per macrogruppi di patologia. Anni 2002-2022



Per quanto riguarda le Malattie del sistema nervoso centrale e periferico, fino al 2016 in PAT non era presente alcun Centro accreditato per l'età adulta, per cui i soggetti diagnosticati in PAT sono stati certificati in Centri di altre regioni, in particolare della PAB (circa 200 certificati); analoga situazione si è verificata per le Malattie dell'apparato visivo, per le quali in PAT fino al 2017 non vi era alcun Centro accreditato: anche in questo caso i relativi certificati sono stati prodotti per lo più dai Centri della PAB (circa 260 certificati). Per le Malformazioni congenite, la maggior parte dei certificati prodotti fuori PAT è stato redatto prima del 2018, quando i Centri PAT potevano certificare solo una minima parte di esse. Delle Malattie del metabolismo, il 46% riguarda malattie metaboliche ereditarie, certificate per lo più in Veneto, in virtù di una convenzione di collaborazione con l'UO di Malattie Metaboliche Ereditarie del Dipartimento

di Pediatria dell'Università di Padova, mentre il 43% riguarda l'Emocromatosi ereditaria, per la quale non vi è alcun Centro accreditato in PAT.

4.2 Residenti in PAT in vita al 31/12/2022

Al 31 dicembre 2022 si annoverano 4818 certificati di pazienti in vita residenti in PAT; poiché 84 persone presentano diagnosi plurime (6 persone riportano 3 distinte diagnosi, gli altri 78 soggetti ne presentano 2), i malati rari residenti in PAT censiti nel RPMR sono 4728, pari ad un tasso di prevalenza dell'8,7 per 1000.

Certificati e codici di esenzione

Come riportato in Tab. 8 Certificati dei residenti in PAT in vita al 31 dicembre 2022 per macrogruppi di patologia, il macrogruppo di patologia più rappresentato tra i residenti PAT è quello delle Malformazioni congenite che rappresenta il 14,6% dei certificati, seguito dalle Malattie del sistema nervoso centrale e periferico (14,2%), dell'apparato visivo (11,6%), del sangue e degli organi ematopoietici (10,8%) e del sistema circolatorio (10,5%). Questi cinque gruppi rappresentano da soli il 62% del totale dei certificati.

Tab. 8 Certificati dei residenti in PAT in vita al 31 dicembre 2022 per macrogruppi di patologia

Macrogruppi di patologia	Frequenza	%
Malformazioni congenite	706	14,6
Malattie del sistema nervoso centrale e periferico	683	14,2
Malattie dell'apparato visivo	557	11,6
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	520	10,8
Malattie del sistema circolatorio	505	10,5
Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo	354	7,3
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	343	7,1
Malattie del metabolismo	268	5,6
Tumori	268	5,6
Malattie del sistema immunitario	165	3,4
Malattie delle ghiandole endocrine	149	3,1
Malattie dell'apparato respiratorio	142	2,9
Malattie dell'apparato digerente	79	1,6
Malattie dell'apparato genito-urinario	57	1,2
Malattie infettive e parassitarie	19	0,4
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	3	0,1
TOTALE	4818	100

Prendendo in considerazione i codici di esenzione, rispetto ai 453 codici di esenzione totali, per 180 codici (39,7% del totale) non è presente alcun certificato.

Considerando i codici per i quali vi è almeno un certificato (n=273), per 192 codici (70,3%) ci sono ≤ 10 certificati che complessivamente rappresentano il 14% dei certificati (n=676), in particolare per 149 codici (54,6%) ci sono ≤ 5 certificati. Questi dati sono in linea con i dati in letteratura che riportano una prevalenza molto bassa per la maggioranza delle malattie rare (4).

Viceversa le 20 malattie/gruppi a maggiore prevalenza, che sono rappresentate dal 9,5% dei codici con almeno un certificato, riguardano il 52,1% dei certificati (n=2508) (Tab. 9).

Tab. 9 Prime 20 malattie/gruppi di malattie dei residenti in PAT in vita al 31 dicembre 2022

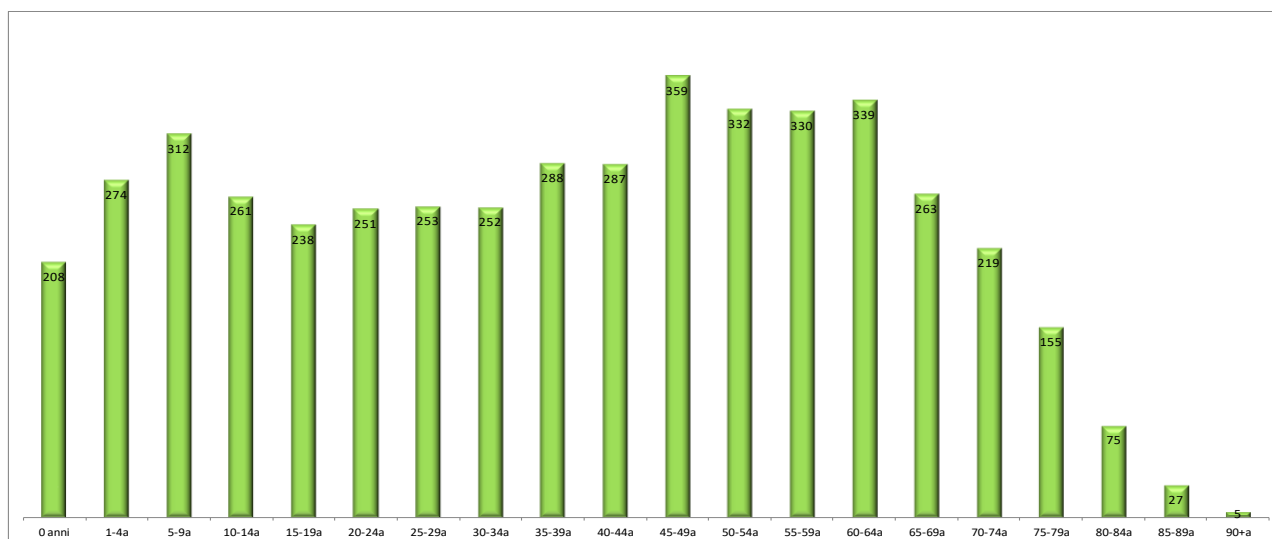
Malattia/gruppo di malattie	Frequenza	%	Frequenza cumulata	% cumulata
Cheratocono	409	8,5	409	8,5
Difetti ereditari della coagulazione	325	6,7	734	15,2
Sclerosi sistemica progressiva	259	5,4	993	20,6
Sindromi miasteniche congenite e disimmuni*	149	3,1	1142	23,7
Lichen sclerosus et atrophicus	142	2,9	1284	26,7
Linfedemi primari cronici	130	2,7	1414	29,4
Arterite a cellule giganti	115	2,4	1529	31,7
Neurofibromatosi	99	2,1	1628	33,8
Cancro non poliposico ereditario del colon	91	1,9	1719	35,7
Altre anomalie congenite gravi ed invalidanti del cranio e/o delle ossa della faccia, dei tegumenti e delle mucose	88	1,8	1807	37,5
Sindr. da riarrangiamenti strutturali sbilanciati cromosomici e genomici*	87	1,8	1894	39,3
Distrofie retiniche ereditarie	83	1,7	1977	41,0
Sarcoidosi	78	1,6	2055	42,7
Neuropatie ereditarie	77	1,6	2132	44,3
Difetti congeniti del metabolismo e del trasporto del ferro	72	1,5	2204	45,8
Distrofie muscolari	67	1,4	2271	47,1
Malattia di Behçet	61	1,3	2332	48,4
Piastrinopatie autoimmuni primarie croniche	61	1,3	2393	49,7
Mastocitosi sistemica	58	1,2	2451	50,9
Pubertà precoce idiopatica	57	1,2	2508	52,1

*gruppi che comprendono più codici

Età alla certificazione

Come evidenziato nella Fig. 8, il 22,3% delle certificazioni viene prodotta nella fascia di età 0-14 anni, con un picco nella fascia 5-9 anni (6,6%). Un ulteriore picco si rileva nella fascia di età 45-64 anni dove si colloca il 28,8% delle certificazioni. Nel 15,7% dei casi le certificazioni riguardano persone ultra 65enni.

Fig. 8 Certificati dei residenti in PAT in vita al 31 dicembre 2022 per classi d'età alla certificazione (n=4728)

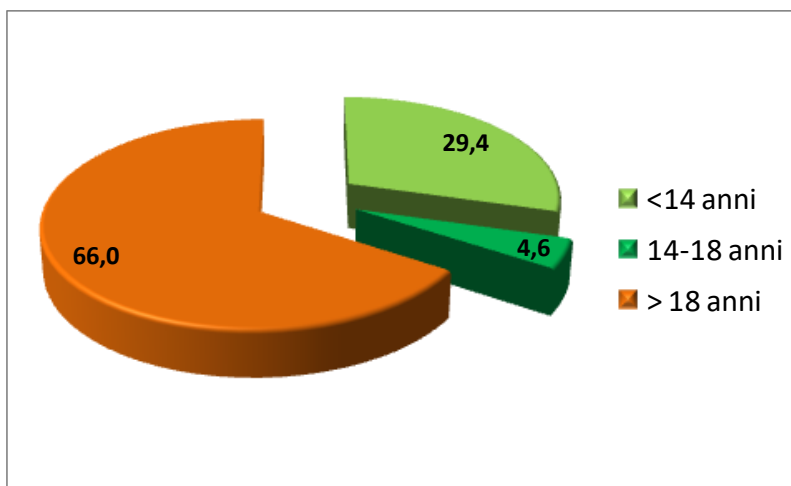


Età alla diagnosi e all'esordio e intervallo esordio-diagnosi

Nel RPMR il medico certificatore può specificare la data di esordio dei sintomi e la data di diagnosi, che non sempre coincide con quella di certificazione (per es. nel caso di diagnosi prenatale oppure di diagnosi posta da altro centro); tali campi non sono però obbligatori per cui possono essere omessi senza compromettere la produzione del certificato.

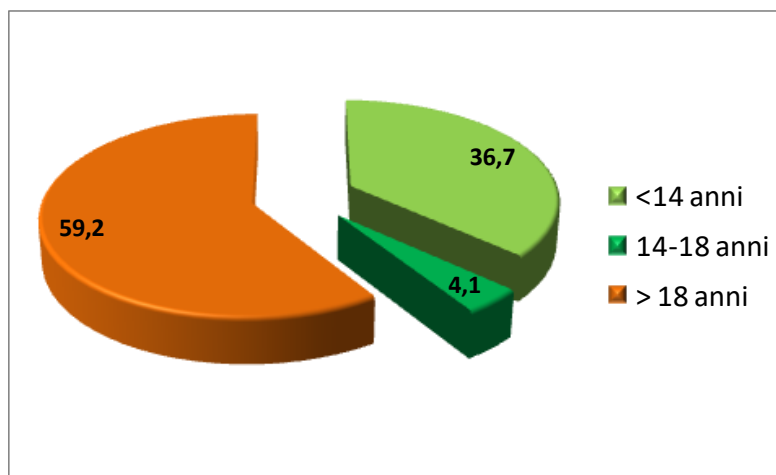
Considerati i certificati ove il dato è presente (n=3061), il 66,0% delle diagnosi è posto in età adulta e il 34,0% in età pediatrica (Fig. 9); l'età media alla diagnosi è pari a 34,1 anni (deviazione standard=24,7).

Fig. 9 Distribuzione percentuale dei residenti in PAT in vita al 31 dicembre 2022 per classi d'età alla diagnosi (n=3061)



Analogamente per le persone in vita al 31/12/2022 residenti in PAT per i quali è presente tale variabile (n=2670), il 59,2% ha un'età all'esordio maggiore di 18 anni e il 40,8% inferiore ai 18 anni (Fig. 10); l'età media all'esordio è pari a 29,9 anni (deviazione standard=25,5).

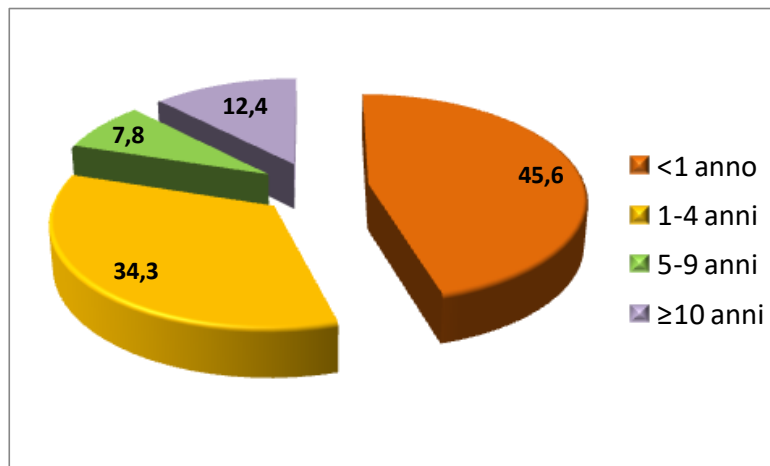
Fig. 10 Distribuzione percentuale dei residenti in PAT in vita al 31 dicembre 2022 per classi d'età all'esordio (n=2670)



Questi dati sono apparentemente in contrasto con la letteratura (4), che riporta un esordio pediatrico nel 69,9% delle malattie rare. Questo è dovuto al fatto che le MR con esordio in età infantile (prevalentemente rappresentate dal gruppo delle Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche) hanno una bassa prevalenza, mentre alcune delle MR che esordiscono in età adulta (per es. Sclerosi sistemica progressiva, Miastenia gravis, Sclerosi laterale amiotrofica) hanno una prevalenza elevata.

Considerando l'intervallo tra la data di esordio dei sintomi e la data di diagnosi (dati disponibili per n. 2594 certificati), il 54,4% delle persone con MR ha atteso oltre 1 anno per la formulazione della diagnosi corretta (Fig. 11), dato che risulta essere in linea con la letteratura (29). Si rileva che una percentuale non trascurabile (12,4%) di persone ha atteso almeno 10 anni.

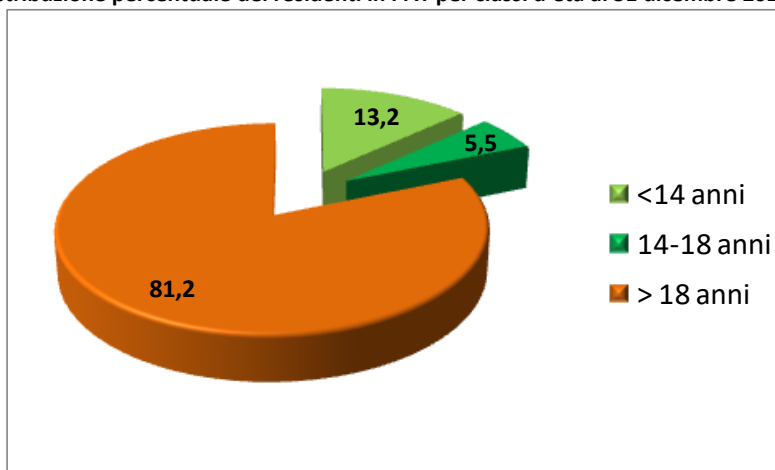
Fig. 11 Distribuzione percentuale dei residenti in PAT in vita al 31 dicembre 2022 per intervallo esordio-diagnosi (n=2594)



Età al 31 dicembre 2022

L'età media al 31 dicembre 2022 delle persone con malattia rara in vita residenti in PAT è pari a 44,1 anni (deviazione standard=23,4); in particolare l'81,2% ha un'età superiore a 18 anni, il 13,2% inferiore a 14 anni e il 5,5% tra i 14 e i 18 anni (Fig. 12). I soggetti con malattia rara fino ai 18 anni rappresentano quindi il 18,7% del totale dei malati rari, mentre dai dati provvisori ISPAT la percentuale di minori sulla popolazione generale è del 16,6%.

Fig. 12 Distribuzione percentuale dei residenti in PAT per classi d'età al 31 dicembre 2022 (n=4728)



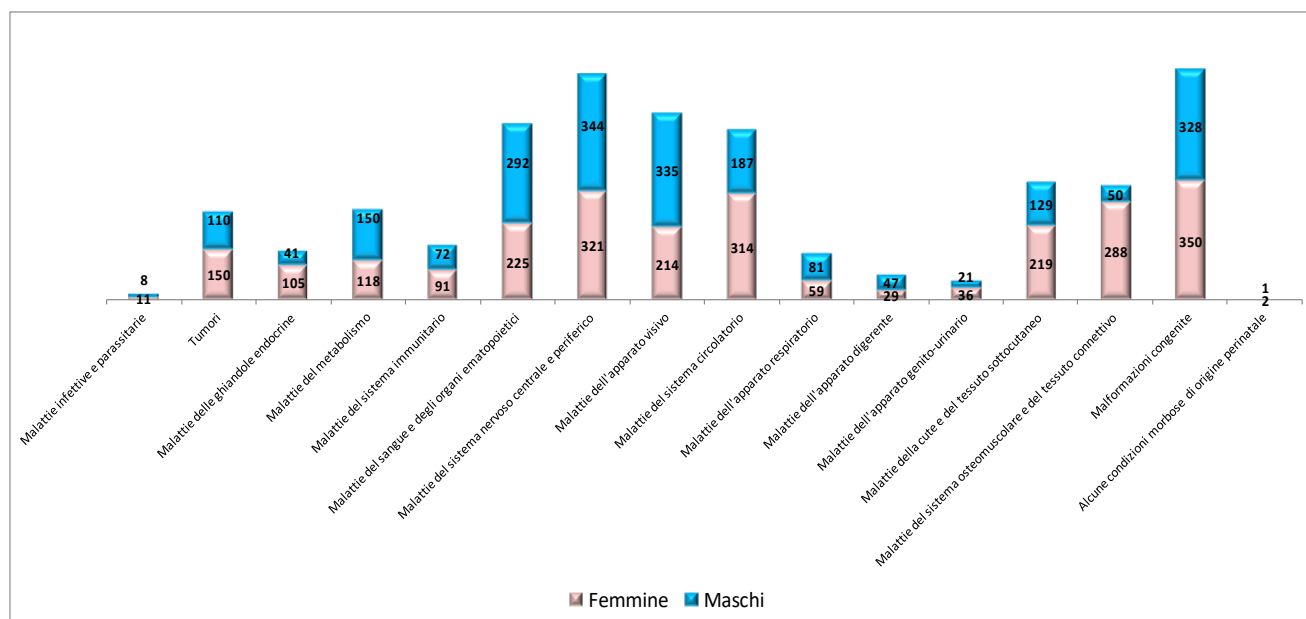
E' interessante notare che nonostante sia nella percezione generale che le malattie rare siano di pertinenza pediatrica, in realtà oltre l'80% dei pazienti sono adulti. Questo dato riflette sia la maggiore prevalenza delle patologie ad esordio in età adulta che l'aumento della sopravvivenza di bambini con malattie ad alta complessità grazie al miglioramento delle cure e dell'assistenza.

Una ulteriore riflessione va fatta sulla fascia di età 14-18 anni, che rappresenta nella maggior parte delle condizioni la fase della transizione dai servizi pediatrici a quelli dedicati all'età adulta. Si tratta di un momento delicato, dove è necessaria la massima attenzione, in quanto il cambiamento dei punti di riferimento e della modalità di presa in carico, oltre all'evolversi della malattia e alla trasformazione dei bisogni del paziente, richiedono un processo di transizione, che, se inadeguato e non strutturato, comporta l'insorgenza di complicazioni mediche, la difficoltà di aderenza ai trattamenti con discontinuità delle cure e in ultima istanza un impatto negativo sulla salute e il benessere della persona.

Genere

I pazienti in vita al 31/12/2022 e residenti in PAT risultano nel 53,6% dei casi di genere femminile e nel rimanente 46,4% di genere maschile (Fig. 13). In particolare, il genere femminile prevale nelle Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo (85,2%), delle ghiandole endocrine (71,9%), dell'apparato genito-urinario (63,2%), della cute e del tessuto sottocutaneo (62,9%), del sistema circolatorio (62,7%), nelle Malattie infettive e parassitarie (57,9%), nei Tumori (57,7%), nelle Malattie del sistema immunitario (55,8%) e nelle Malformazioni congenite, cromosopatie e sindromi genetiche (51,6%); il genere maschile prevale invece nelle Malattie dell'apparato digerente (61,8%), dell'apparato visivo (61,0%), dell'apparato respiratorio (57,9%), del sangue e degli organi ematopoietici (56,5%), del metabolismo (56,0%) e del sistema nervoso centrale e periferico (51,7%).

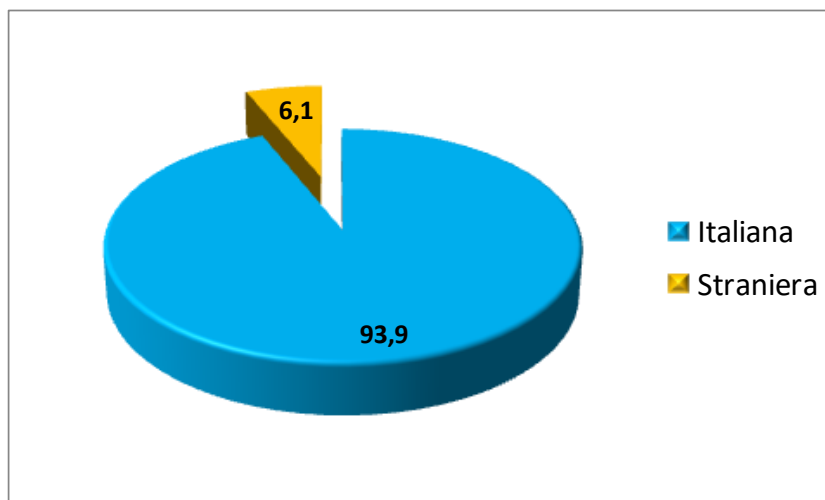
Fig. 13 Certificati dei residenti in PAT in vita al 31 dicembre 2022 per genere e macrogruppi di patologia



Cittadinanza

In PAT i cittadini stranieri, che rappresentano l'8,2% dei residenti (dato provvisorio ISPAT riferito al 01/01/23), sono il 6,1% dei residenti con malattia rara (Fig. 14).

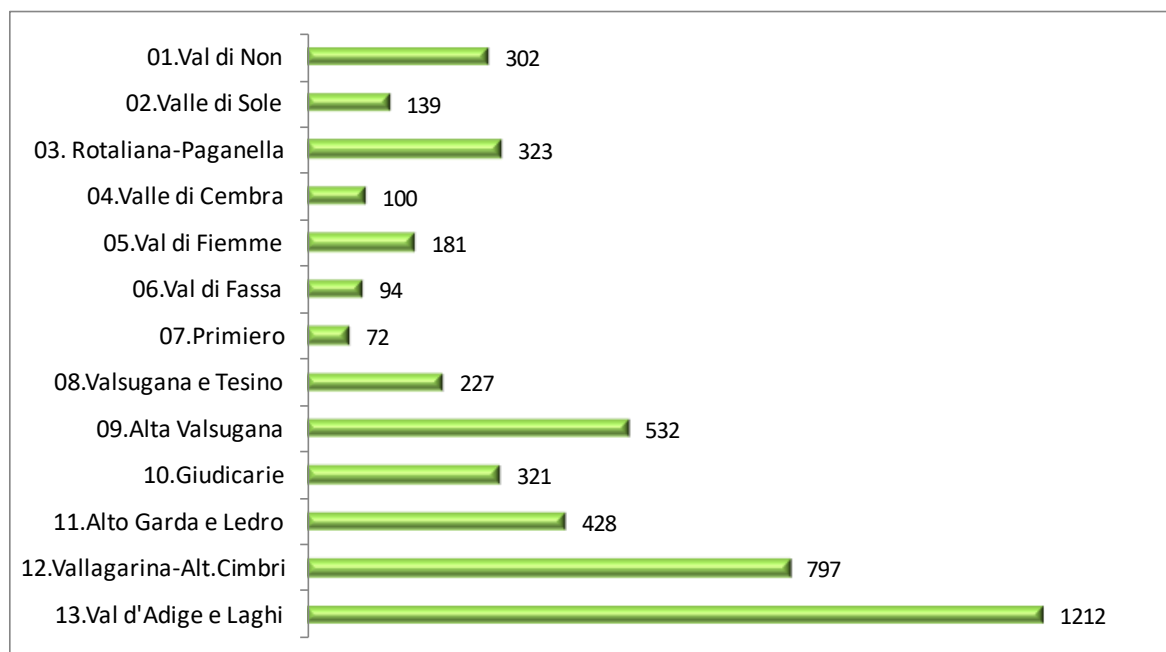
Fig. 14 Distribuzione percentuale dei residenti in PAT in vita al 31 dicembre 2022 per cittadinanza (n=4684)



Residenza

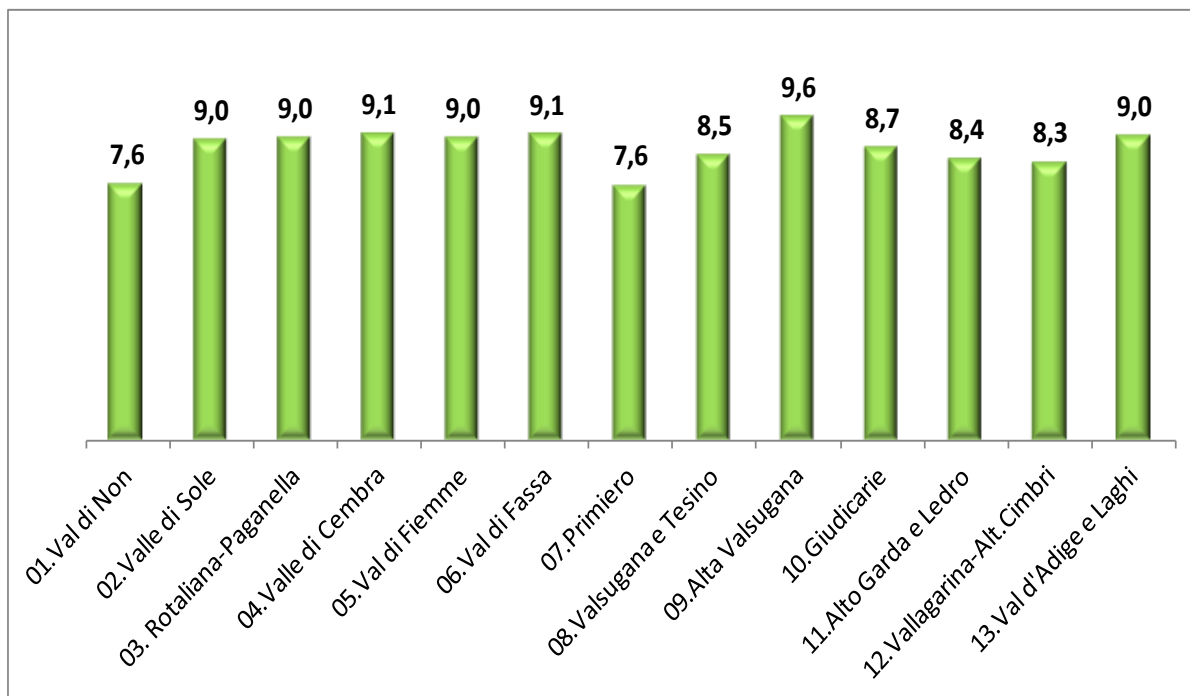
La distribuzione del numero di persone con malattia rara sul territorio provinciale (Fig. 15) è in linea con la popolosità, con l'impatto assistenziale maggiore sulle reti professionali territoriali di Val d'Adige e Laghi, Vallagarina-Altopiano dei Cimbri e Alta Valsugana.

Fig. 15 Distribuzione dei residenti in PAT in vita al 31 dicembre 2022 per rete professionale territoriale di residenza



Rispetto al tasso di prevalenza provinciale medio dell'8,7 per 1000, l'Alta Valsugana risulta anche la zona con il tasso di prevalenza maggiore (9,6 soggetti con malattia rara per 1000 residenti), mentre la Val di Non ed il Primiero quelle con il tasso minore (7,6 soggetti con malattia rara per 1000 residenti) (Fig. 16).

Fig. 16 Tassi di prevalenza al 31 dicembre 2022 per 1000 residenti in PAT per rete professionale territoriale di residenza

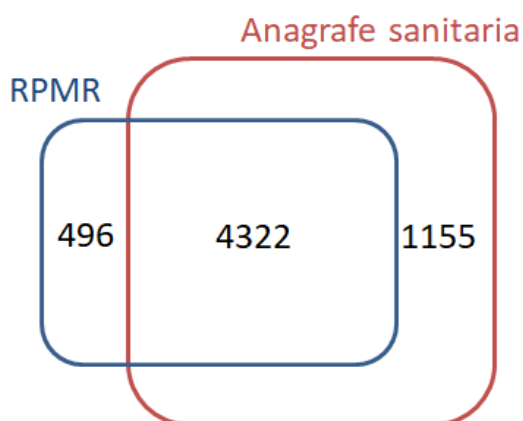


5. Anagrafe sanitaria

L'Anagrafe sanitaria provinciale è il sistema informativo nel quale sono registrate tutte le persone iscritte al SSP residenti e/o domiciliate nella Provincia Autonoma di Trento con le relative esenzioni, tra cui l'esenzione di malattia rara. Le esenzioni di malattia rara emesse tramite il RPMR devono essere registrate manualmente in Anagrafe, pertanto la persona che desidera ricevere l'esenzione si deve rivolgere all'Anagrafe sanitaria territorialmente competente per chiedere il riconoscimento di tale diritto. L'esenzione può essere riconosciuta all'assistito anche da remoto, in quanto i distretti sono abilitati all'accesso al RPMR, dove è possibile verificare direttamente la presenza del certificato, qualora prodotto da Centri di regioni che utilizzano lo stesso sistema informativo della PAT.

Va detto che c'è una discrepanza tra il numero di certificati di malattia rara presenti nel RPMR e le relative esenzioni in Anagrafe sanitaria, dovuta principalmente al fatto che la tutela dei malati rari è stata sancita con il DM 279/2001 (5), mentre l'avvio del RPMR in PAT è avvenuto nel 2009. In questo intervallo di tempo sono state emesse dagli Uffici Anagrafe le esenzioni di residenti che hanno esibito documentazione attestante la patologia, indipendentemente da dove era stata effettuata la diagnosi. Come rappresentato in Fig. 17, una parte di queste persone non è ancora presente nel RPMR; in particolare al 31 dicembre 2022 le esenzioni per malattia rara presenti in Anagrafe sono 5477, di cui 4322 riguardano soggetti presenti anche nel RPMR, mentre 1155 sono le esenzioni in Anagrafe per persone non presenti nel RPMR per quella specifica condizione.

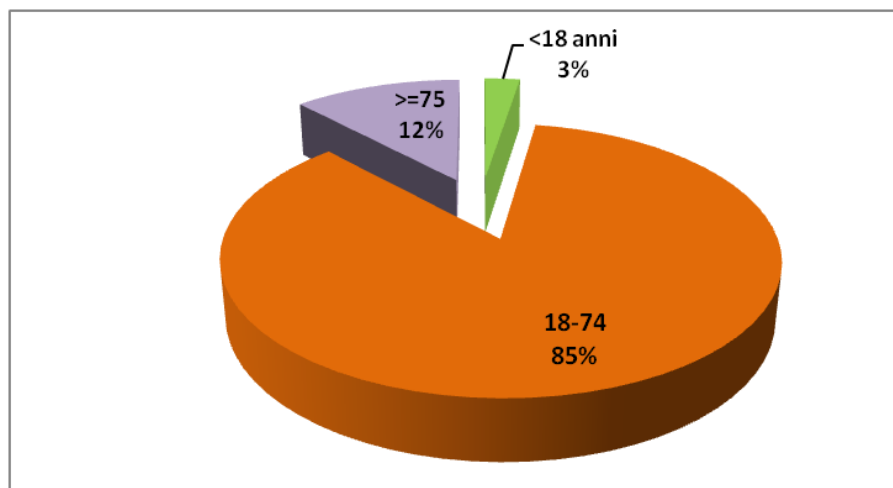
Fig. 17 Certificati in RPMR ed esenzioni per malattia rara in Anagrafe al 31 dicembre 2022



Vi sono inoltre casi in cui le persone che ricevono un certificato di malattia rara attraverso il RPMR non avanzano la richiesta di ottenere l'esenzione, per cui la stessa non risulta in Anagrafe sanitaria. In particolare sono registrate nel RPMR 496 persone che non risultano avere la corrispondente esenzione per malattia rara in Anagrafe; circa un terzo di questi soggetti è titolare di esenzione totale per invalidità o per reddito e probabilmente questo beneficio preesistente condiziona la mancata richiesta di esenzione specifica per malattia rara, che attualmente comporta una richiesta attiva da parte dell'utente.

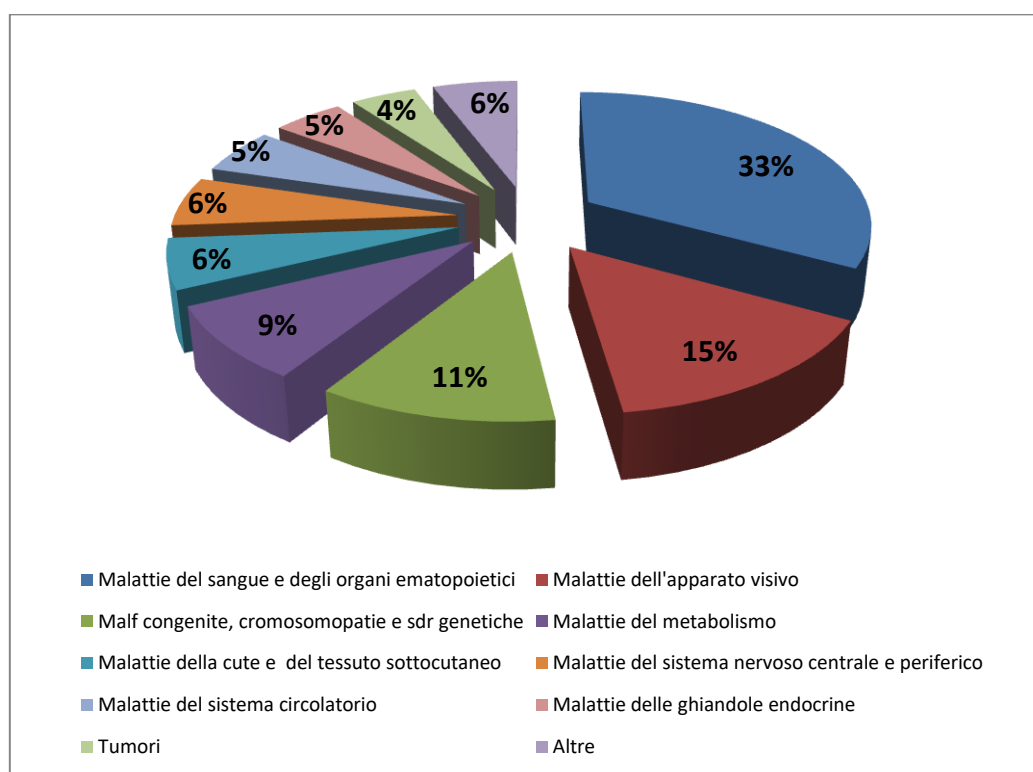
Le 1155 esenzioni presenti solo in Anagrafe riguardano 1145 persone, in quanto 10 persone hanno due esenzioni diverse; nell'85% dei casi si tratta di soggetti tra i 18 e i 74 anni, mentre nel 12% dei casi di soggetti dai 75 anni in su (Fig. 18).

Fig. 18 Distribuzione percentuale dei residenti in PAT in vita al 31 dicembre 2022 per classi d'età (n=1145 soggetti esenti presenti solo in Anagrafe)



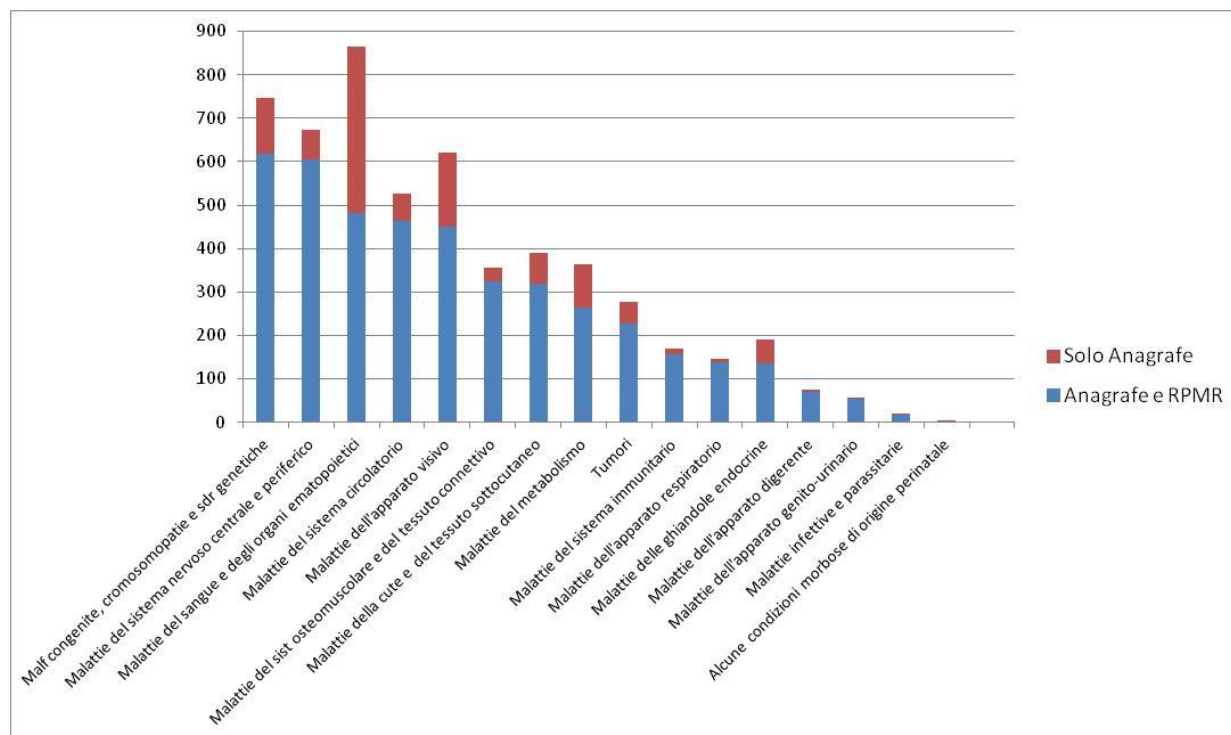
Nella Fig. 19 è rappresentata la distribuzione per macrogruppo di patologia delle 1155 esenzioni presenti solo in Anagrafe. Circa la metà delle esenzioni è compresa nei macrogruppi delle Malattie del sangue e degli organi ematopoietici e delle Malattie dell'apparato visivo.

Fig. 19 Distribuzione percentuale dei residenti in PAT in vita al 31 dicembre 2022 per macrogruppo di patologia (n=1155 esenzioni presenti solo in Anagrafe)



Dalla Fig. 20 si può osservare che le esenzioni presenti solo in Anagrafe sono distribuite nei gruppi di malattie rare diversamente rispetto alle esenzioni correttamente registrate nel RPMR. In particolare la sovrarappresentazione di alcune condizioni è dovuta probabilmente alla mancanza di procedure standardizzate di assegnazione dell'esenzione per malattia rara tra il 2001 e il 2008, così come la sottorappresentazione di altre può dipendere da un parziale recupero in Registro dei casi diagnosticati prima dell'adozione del RPMR e dalla maggiore mortalità in alcuni macrogruppi.

Fig. 20 Certificati nel RPMR ed esenzioni in Anagrafe al 31 dicembre 2022 per macrogruppo di patologia.



Bibliografia

1. Programma di azione comunitaria per le malattie rare (1999 – 2003).
2. How many rare diseases are there? Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, Bologna C, Harris N, Rehm H, Hamosh A, Baynam G, Groza T, McMurry J, Dawkins H, Rath A, Thaxton C, Bocci G, Joachimiak MP, Köhler S, Robinson PN, Mungall C, Oprea TI. *Nat Rev Drug Discov* 2020; 19(2): 77-78.
3. A population-based registry as a source of health indicators for rare diseases: the ten-year experience of the Veneto Region's rare diseases registry. Mazzucato, M., Visonà Dalla Pozza, L., Manea, S. et al. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 37.
4. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. Nguengang Wakap, S., Lambert, D.M., Olry, A. et al. *Eur J Hum Genet* 2020; 28: 165–173.
5. Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie.
6. Decreto Legislativo 29 aprile 1998, n. 124. Ridefinizione del sistema di partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie e del regime delle esenzioni, a norma dell'articolo 59, comma 50, della legge 27 dicembre 1997, n. 449. *GU Serie Generale* n.99.
7. 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.
8. Deliberazione di Giunta Provinciale n. 1913 del 16 novembre 2017. Attuazione del D.P.C.M. 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'art. 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502". in materia di malattie rare: definizione e adeguamento dei processi di certificazione e di assistenza e aggiornamento della rete dei Centri interregionali di riferimento dell'area vasta. Modifica deliberazione della Giunta provinciale n. 1644 del 23 settembre 2016.
9. Decreto ministeriale 28 maggio 1999, n. 329. Regolamento recante norme di individuazione delle malattie croniche e invalidanti ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera a), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124.
10. Deliberazione di Giunta Provinciale n. 1969 del 30 agosto 2004. Malattie Rare: Accordo di collaborazione tra la Regione Veneto, la Regione Friuli Venezia Giulia, la Provincia Autonoma di Bolzano e la Provincia Autonoma di Trento.
11. Deliberazione di Giunta Provinciale n. 1244 del 15 giugno 2007. Accordo tra Regione del Veneto, Regione Friuli Venezia Giulia, Provincia Autonoma di Bolzano e Provincia Autonoma di Trento per la realizzazione dell'area vasta nel campo delle malattie rare. Individuazione dei Centri Interregionali di Riferimento dell'area vasta per le Malattie Rare.
12. Deliberazione di Giunta Provinciale n. 1644 del 23 settembre 2016. Accordo tra Regione Veneto, Regione Friuli Venezia Giulia, Provincia autonoma di Bolzano e Provincia autonoma di Trento per la realizzazione dell'Area vasta per le malattie rare. Aggiornamento della rete dei Centri Interregionali di Riferimento dell'Area Vasta accreditati per le malattie rare: modifica e integrazione della deliberazione n. 1244 del 15 giugno 2007.

13. Circolare Ministero della salute n. 13 del 13 dicembre 2001. Indicazioni per l'applicazione dei regolamenti relativi all'esenzione per malattie croniche e rare. Emanata dal Ministero della salute. Pubblicata nella Gazz. Uff. 21 febbraio 2002, S.O. n.32.
14. Decreto 17 marzo 2008. Revisione del decreto ministeriale 18 maggio 2004, attuativo del comma 2 dell'articolo 50 della legge n. 326 del 2003 (Progetto tessera sanitaria), concernente il modello di ricettario medico a carico del SSN.
15. Determinazione del 10 maggio 2007 della Conferenza Stato - Regioni e PP.AA. Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul riconoscimento di Centri di coordinamento regionali e/o interregionali, di Presidi assistenziali sovraregionali per patologie a bassa prevalenza e sull'attivazione dei registri regionali ed interregionali delle malattie rare.
16. Deliberazione di Giunta Provinciale n. 2644 del 30 novembre 2007. Obiettivi annuali specifici assegnati all'Azienda provinciale per i servizi sanitari per l'esercizio 2008 ai sensi della legge provinciale 1 aprile 1993, n. 10, articolo 7, comma 5.
17. Deliberazione di Giunta Provinciale n. 2604 del 30 ottobre 2009. Valutazione complessiva finale per l'esercizio 2008 dell'Azienda provinciale per i servizi sanitari finalizzata alla determinazione della quota aggiuntiva della retribuzione da assegnare.
18. Legge 19 agosto 2016, n. 167. Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie.
19. Decreto ministeriale 8 giugno 2001. Assistenza sanitaria integrativa relativa ai prodotti destinati ad una alimentazione particolare.
20. Decreto ministeriale 17 maggio 2016. Assistenza sanitaria integrativa per i prodotti inclusi nel campo di applicazione del regolamento (UE) 609/2013 e per i prodotti alimentari destinati ai celiaci e modifiche al decreto 8 giugno 2001.
21. Legge provinciale 15 giugno 1998, n. 7. Disciplina degli interventi assistenziali in favore degli invalidi civili, dei ciechi civili e dei sordomuti.
22. Legge 5 febbraio 1992, n. 104. Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate.
23. Deliberazione di Giunta Provinciale n. 1714 del 10 luglio 2009. Malattie Rare neurologiche e metaboliche a interessamento neurologico di cui al Decreto del Ministero della Salute 18 maggio 2001, n. 279 . Medicinali erogabili con onere a carico del Servizio Sanitario Provinciale alle persone affette da dette malattie.
24. Deliberazione di Giunta Provinciale n. 766 del 9 aprile 2010. Malattie Rare metaboliche di cui al Decreto del Ministero della Salute 18 maggio 2001, n. 279. Trattamenti (medicinali ed integratori alimentari) erogabili con onere a carico del Servizio sanitario provinciale alle persone affette da dette malattie.
25. Deliberazione di Giunta Provinciale n. 274 del 28 febbraio 2014. Malattie Rare di cui al Decreto del Ministero della Salute 18 maggio 2001, n. 279. Trattamenti, non ricompresi nei Livelli Essenziali di

Assistenza, erogabili con onere a carico del Servizio sanitario provinciale alle persone affette da malattie rare ematologiche, dermatologiche, oftalmologiche e cistite interstiziale.

26. Legge provinciale 12 dicembre 2007, n. 22. Disciplina dell'assistenza odontoiatrica in provincia di Trento.

27. Legge provinciale 13 giugno 2018, n. 8. Modificazioni della legge provinciale sull'handicap 2003, della legge provinciale sulle politiche sociali 2007, della legge provinciale 24 luglio 2012, n. 15, della legge provinciale sulla tutela della salute 20.

28. Deliberazione di Giunta Provinciale n. 773 del 20 aprile 2012. Indirizzi per l'attuazione della legge provinciale 3 giugno 2011, n. 8, recante "Interventi a favore delle persone affette da celiachia".

29. Diagnostic delay in rare diseases: data from the Spanish rare diseases patient registry Juan Benito-Lozano J, López-Villalba B, Arias-Merino G, Posada de la Paz M, Verónica Alonso-Ferreira V, Orphanet Journal of Rare Diseases , 2022: 17:418.