



Dipartimento Salute e Welfare

**PIANO REGIONALE
DELLE MALATTIE RARE
2024-2026**

INDICE

Premessa	<i>pag.</i>	2
1. Contesto Nazionale e Normativa Nazionale di Riferimento	“	3
2. Contesto Regionale e Normativa Regionale di Riferimento	“	6
3. Riordino della Rete Regionale delle Malattie Rare	“	7
3.1 Istituzione Coordinamento Regionale per le Malattie Rare	“	9
3.2 La Rete Regionale per le Malattie Rare	“	10
3.3 Le Associazioni dei pazienti	“	13
4. Terapia Farmacologica	“	14
4.1 Strumenti per l’innovazione terapeutica: farmaci orfani	“	14
4.1.1 <i>Modalità di accesso</i>	“	14
4.1.2 <i>Modalità di prescrizione</i>	“	16
4.1.3 <i>Modalità di erogazione</i>	“	17
5. Il Percorso assistenziale per le Malattie Rare	“	20
6. Registro Regionale per le Malattie Rare	“	26
7. Formazione	“	27
8. Informazione	“	27
9. Ricerca	“	28

PREMESSA

Secondo una definizione adottata in ambito comunitario, le malattie rare (MR) hanno una prevalenza nella popolazione inferiore a 5 casi ogni 10.000 abitanti.

Si tratta di patologie eterogenee, accomunate da problematiche assistenziali simili, che necessitano di essere affrontate globalmente e che richiedono una particolare e specifica tutela, per le difficoltà diagnostiche, la gravità clinica, il decorso cronico, gli esiti invalidanti e l'onerosità del trattamento.

Secondo una stima dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) rappresentano il 10% delle patologie note e si stima inoltre che il 6-8% della popolazione europea ne sia affetto. Si tratta comunque di stime riduttive e queste discrepanze tra le stime sono giustificate dal fatto che l'effettiva numerosità delle MR varia in funzione dell'affinamento degli strumenti diagnostici e dell'evoluzione delle classificazioni in uso.

Il numero di malattie rare conosciute e diagnosticate è di circa 10.000, ma è una cifra che cresce con l'avanzare delle conoscenze e, in particolare, con i progressi della ricerca in ambito genetico.

Problematica comune a tutte le MR è il ritardo diagnostico. Tale ritardo dipende da vari fattori, tra cui la mancanza di conoscenze adeguate da parte dei medici spesso collegata alla estrema rarità della malattia, la presenza di segni clinici individualmente non patognomonic, l'assenza o la limitata disponibilità di test diagnostici, la frammentazione degli interventi e l'inadeguatezza dei sistemi sanitari. Ne consegue che molti malati rari, spesso, non riescono ad ottenere un inquadramento della loro patologia nel corso di tutta la loro vita.

Ulteriore problematica è rappresentata dalla difficoltà che i pazienti con MR trovano per una loro presa in carico adeguata, multidisciplinare e con accesso a terapie adeguate dal momento che negli ultimi anni si è assistito ad un crescente numero di terapie specifiche per la cura di diverse malattie MR. Inoltre, la frequente mancanza di terapie eziologiche efficaci non implica l'impossibilità di trattare le persone affette da MR. Infatti sono numerosi i trattamenti sintomatici, di supporto, riabilitativi, educativi, sostitutivi o supplementativi di funzioni, palliativi, comprese alcune prestazioni attualmente non erogate dal Servizio sanitario nazionale (SSN), che possono cambiare notevolmente il decorso clinico e l'attesa di vita, il grado di autonomia e la qualità della vita delle persone affette e dei loro familiari. L'accesso a questi trattamenti già disponibili e i loro aspetti innovativi costituiscono elementi chiave nelle politiche per l'assistenza ai malati rari.

Le MR, per le loro peculiarità, sono state identificate dalla Unione Europea come uno dei settori della sanità pubblica per i quali è fondamentale la collaborazione tra gli Stati Membri; per questa ragione, sono state oggetto di decisioni, regolamenti e raccomandazioni comunitarie volte a incentivare sia le iniziative regionali e nazionali, sia le collaborazioni transnazionali. A causa del limitato numero dei pazienti e delle limitate esperienze disponibili, per garantire la diagnosi e la cura di queste malattie, la Commissione Europea (CE) ha costituito una rete di riferimento europea

per le MR, l'European Reference Networks (ERNs), nell'ambito della quale privilegiare, quando appropriato, il trasferimento e lo scambio delle esperienze, lo scambio di informazioni e di dati, di campioni biologici, di immagini radiologiche e altri elementi diagnostici, anziché movimentare i pazienti.

1. CONTESTO NAZIONALE E NORMATIVA NAZIONALE DI RIFERIMENTO

Secondo la rete Orphanet Italia, nel nostro Paese i malati rari sono circa 2 milioni e nel 70% dei casi si tratta di pazienti in età pediatrica. In base ai dati coordinati dal Registro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in Italia si stimano 20 casi di malattie rare ogni 10.000 abitanti e ogni anno sono circa 19.000 i nuovi casi segnalati dalle oltre 200 strutture sanitarie diffuse in tutta la penisola.

Il 20% delle patologie coinvolge persone in età pediatrica (di età inferiore ai 14 anni). In questa popolazione di pazienti, le malattie rare che si manifestano con maggiore frequenza sono le malformazioni congenite (45%), le malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione o del metabolismo e i disturbi immunitari (20%). Per i pazienti in età adulta, invece, le malattie rare più frequenti appartengono al gruppo delle patologie del sistema nervoso e degli organi di senso (29%) o del sangue e degli organi ematopoietici (18%). [Fonte: ISS 2015].

I precedenti interventi normativi, che hanno individuato nelle MR un'area di priorità nella sanità pubblica, hanno confermato l'interesse per questo settore anche in Italia già a partire dagli anni '90, in un'ottica di crescente consapevolezza verso politiche mirate di programmazione di assistenza per le MR.

Le attività, i servizi e le prestazioni destinate alle persone affette dalle MR sono parte integrante dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) che il SSN è tenuto a garantire ai propri assistiti, in relazione alle condizioni cliniche individuali e per tutte le patologie.

Con il 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*", è stata istituita la Rete Nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare ed introdotta l'esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, per un primo gruppo di malattie rare. A causa della varietà e della complessità dei sintomi clinici delle MR, la norma non definisce puntualmente le prestazioni erogabili in esenzione, ma prevede, per quelle presenti nell'elenco allegato al DM, il diritto all'esenzione per tutte le prestazioni incluse nei LEA, necessarie a confermare la diagnosi, appropriate per il monitoraggio della malattia e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.

Il D.M. 279/2001, inoltre, ha dato mandato alle Regioni d'individuare i Centri per la diagnosi e la cura e, al fine di effettuare la sorveglianza e attuare un'adeguata programmazione sanitaria, ha

attivato il Registro Nazionale presso il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

La rete nazionale delle MR è costituita da tutte le strutture e i servizi dei sistemi regionali, che concorrono, in maniera integrata e ciascuno in relazione alle specifiche competenze e funzioni, a sviluppare azioni di prevenzione, implementare azioni di sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e al trattamento e promuovere l'informazione e la formazione.

Nodi principali della Rete nazionale delle MR sono i Presidi accreditati ospedalieri, appositamente individuati dalle Regioni tra quelli in possesso di documentata esperienza nella diagnosi e nella cura di specifiche MR o di gruppi di MR. I Presidi della rete dovranno rispettare i nuovi requisiti previsti dalle raccomandazioni dell'Unione Europea, in modo tale da poter svolgere l'azione di centri di expertise e candidarsi a partecipare alle ERN.

A partire dal 2001 è stato istituito in Italia un sistema di monitoraggio delle MR, di tipo area-based, mediante registri di popolazione regionali ed interregionali afferenti ad un unico registro nazionale che, attraverso il flusso nazionale, ha il fine di ottenere stime di occorrenza delle malattie rare e valutazione dell'impatto del fenomeno nel suo complesso.

Il Registro nazionale malattie rare (RNMR) è stato istituito presso l'ISS (DM n. 279/2001) e ha avuto successive implementazioni mediante gli Accordi Stato-Regioni del 2002 e 2007.

A seguito delle Raccomandazioni dell'UE del 2009, la Conferenza Stato-Regioni ha approvato nel 2014 il Piano Nazionale delle Malattie Rare 2013-2016, con l'obiettivo di sviluppare un'offerta di percorsi di cura e interventi per le persone affette da MR uniforme sul territorio nazionale.

Inoltre, la Legge 19 agosto 2016, n. 167 *"Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie"* ha previsto l'inserimento dello screening neonatale esteso (SNE) nei nuovi Livelli Essenziali di Assistenza così da poterlo garantire a tutti i nuovi nati, con le modalità definite dal successivo DM 13 ottobre 2016.

Il DM 13 ottobre 2016 recante *"Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie"*, infatti, ha consentito di dare avvio allo screening neonatale esteso su tutto il territorio nazionale, con modalità uniformi, e di trasferire alle regioni 25 milioni di euro del fondo sanitario nazionale vincolati per tale finalità.

Il DPCM sui nuovi Livelli Essenziali di Assistenza del 12 gennaio 2017 ha aggiornato l'elenco delle nuove esenzioni per malattia o gruppi di malattia rara (Allegato 7- Elenco malattie rare esentate dalla partecipazione al costo). Nel nuovo DPCM sui LEA sono stati identificati 457 codici di esenzione di malattia rara, 135 nuovi codici rispetto al DM 279/01. L'insieme dei codici fa riferimento a 421 singole malattie, 112 gruppi di malattie, 416 afferenti ai gruppi e 138 sinonimi.

La recente Legge 175/2021 *"Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani"* ha il fine di tutelare il diritto alla salute delle persone con malattia rara mediante:

- l'uniformità dell'erogazione di prestazioni e farmaci su tutto il territorio nazionale;

- il coordinamento e aggiornamento periodico del LEA e dell'elenco delle malattie rare;
- il riordino della rete nazionale delle malattie rare;
- la creazione di percorsi di transizione dall'età pediatrica all'età adulta;
- il sostegno alla ricerca scientifica.

L'assistenza alle persone affette da MR è finanziata principalmente attraverso le risorse ordinariamente destinate al SSN e ripartite annualmente tra le Regioni, con un livello di spesa variabile tra le Regioni anche in relazione alla rispettiva disponibilità di bilancio.

Per un triennio, a partire dal 2007 sono state destinate specifiche risorse alle attività di programmazione e di organizzazione dell'assistenza per questo settore. Infatti, al fine di rimuovere gli squilibri sanitari tra le varie realtà regionali, la legge finanziaria n. 296/2006 ha inserito le MR tra le materie oggetto del cofinanziamento dei progetti regionali attuativi del Piano sanitario nazionale (PSN), riservando loro una quota di 30 milioni di euro da assegnare alle Regioni con decreto del Ministro della salute, previa intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano. Una quota del fondo di cui sopra, pari a 2,5 milioni di euro per il medesimo triennio 2007-2009, è stata riservata dalla stessa legge finanziaria ad iniziative nazionali realizzate dal Ministero della salute ed è stata destinata all'ISS. Il decreto ministeriale 28 febbraio 2009 ha definito la ripartizione alle Regioni del fondo per l'anno 2007; per tale annualità, le Regioni hanno condiviso un unico progetto e la ripartizione è stata effettuata su base capitaria. Per gli anni 2008 e 2009, sono state rispettivamente assegnate le somme di 4.482.008 e di 4.984.727 di euro alle Regioni che hanno presentato progetti sulle MR.

Per gli anni 2010-2012, una quota non aggiuntiva (20 milioni di euro/anno) del Fondo sanitario nazionale (FSN), ripartito tra le Regioni secondo i criteri fissati da un Accordo sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano, è stata vincolata alla realizzazione di obiettivi di PSN finalizzati all'area delle malattie rare.

Per dare risposte concrete, più vicine ai malati e alle loro famiglie, in modo uniforme sul territorio, con l'Accordo Stato Regioni Rep. atti n. 121/CSR del 24 maggio 2023, è stato approvato il nuovo "*Piano nazionale malattie rare 2023 – 2026*", finanziato con 50 milioni di euro dal Fondo sanitario nazionale, nonché il documento per il "*Riordino della rete nazionale delle malattie rare*".

2. CONTESTO REGIONALE E NORMATIVA REGIONALE DI RIFERIMENTO

La Regione Calabria, recependo le indicazioni contenute nel D.M. 279/2001, con alcuni provvedimenti deliberativi della Giunta Regionale, già a partire dal 2003 ha dato avvio al processo di riconoscimento delle strutture sanitarie idonee alla diagnosi e cura delle malattie rare, istituendo la Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, con Deliberazione di Giunta regionale 4 agosto 2003, n. 610, mediante individuazione, nell'ambito delle Aziende Ospedaliere della Regione, delle Unità Operative deputate alla diagnosi e cura di malattie rare.

Successivamente è stata adottata la Deliberazione di Giunta Regionale 9 luglio 2009, n. 409, avente ad oggetto «*Aggiornamento Rete Regionale per la prevenzione, la sorveglianza e la terapia delle malattie rare (modifica alla DGR n. 610/2003) – Istituzione Registro Regionale delle Malattie Rare (RRMR) – Approvazione schema tipo scheda certificazione malattia rara*», in seguito ulteriormente aggiornata con Deliberazione di Giunta Regionale 4 novembre 2009, n. 729, avente ad oggetto «*Aggiornamento Rete Regionale per la prevenzione, la sorveglianza e la terapia delle Malattie Rare (modifica alla DGR n. 610/2003) – rettifica DGR n. 409/2009*».

Nel 2011, con la delibera di Giunta Regionale del 20 maggio 2011, n. 178, si è ritenuto di dover aggiornare e approvare l'elenco delle Unità Operative facenti parte della Rete Regionale delle Malattie Rare.

A seguito del DPCM sui nuovi Livelli Essenziali di Assistenza del 12 gennaio 2017, la Regione Calabria, con il DCA n. 150 del 2017, ha recepito e aggiornato l'elenco delle malattie rare, con una revisione complessiva delle malattie rare e ha individuato, nell'ambito delle Aziende Ospedaliere del SSR, i coordinatori aziendali delle malattie rare, con il compito di accogliere i pazienti e rilasciare agli stessi la certificazione di malattia rara necessaria ai fini della fruizione dell'esenzione di legge.

Il successivo DCA n. 61/2020 ha istituito formalmente presso ogni Presidio della Rete Regionale Malattie Rare, la figura del Coordinatore di Presidio MR, già sperimentalmente introdotta con circolari del Dirigente Generale del Dipartimento regionale Tutela della Salute del 13/07/2017, n. 232067 e del 31/07/2017, n. 252094.

Lo stesso decreto ha approvato il documento recante "*Linee Guida per la presa in carico dei pazienti nei Presidi della Rete Regionale MR*", modificato successivamente con DCA n. 127/2020.

Con il DCA n. 169/2019 "*Approvazione protocollo di intesa tra la Regione Campania, la Regione Calabria, il CEINGE Biotecnologie Avanzate s.c.ar.l. e l'Azienda Ospedaliero Universitaria Mater Domini di Catanzaro, finalizzata alla realizzazione dello screening neonatale esteso, a tutti i nuovi nati della Regione Calabria*" è stato approvato lo schema di protocollo di intesa tra la Regione Campania, la Regione Calabria, il CEINGE Biotecnologie Avanzate s.c.ar.l. e l'Azienda

Ospedaliero Universitaria Mater Domini di Catanzaro per l'estensione degli screening neonatali di malattie metaboliche ereditarie a tutto l'ambito territoriale della Regione Calabria.

Il DCA n. 75/2023 "*Screening Neonatale Esteso- Individuazione Centro Clinico Regionale di Riferimento*" ha identificato l'UO di Pediatria universitaria dell'AOU di Catanzaro quale Centro Clinico Regionale di Riferimento per le malattie metaboliche ereditarie, in grado di garantire lo screening neonatale esteso in tutto il territorio regionale, secondo quanto previsto dalla Legge n. 167/2016 e s.m.i. e dal D.M. 13 ottobre 2016.

Per quanto concerne la prescrivibilità dei farmaci destinati alle MR, si fa riferimento alla DGR n. 371/2010 che ha approvato il Prontuario Terapeutico Regionale (PTR), ai fini dell'acquisizione e prescrivibilità nell'ambito del SSR dei principi attivi ivi contenuti, stabilendone il carattere vincolante per le Aziende Sanitarie e Ospedaliere e la periodicità dell'aggiornamento a cura dell'apposito gruppo di lavoro istituito presso il Dipartimento Salute e Servizi Socio Sanitari.

Con successivo DCA n. 70/2022 sono state aggiornate le Linee Guida e le modalità operative della "*Commissione Regionale del Farmaco e dei Dispositivi Medici*" e della "*Commissione Aziendale del Farmaco e dei Dispositivi Medici*", definendo le nuove procedure di inserimento di un nuovo prodotto farmaceutico o di una nuova indicazione terapeutica nel Prontuario Terapeutico Regionale (PTR) e prevedendo che le richieste di valutazione per l'inserimento dei farmaci/estensioni di indicazione nel PTR possano essere inoltrate, oltre che dalle Commissioni Aziendali del Farmaco e dei Dispositivi Medici (CAFDM), anche dalle Aziende Farmaceutiche, mediante apposita modulistica. Con il recentissimo DCA n.36/2023 sono stati aggiornati i Centri abilitati alla prescrizione dei farmaci.

3. RIORDINO DELLA RETE REGIONALE DELLE MALATTIE RARE

Nonostante si tratti di malattie molto diverse fra loro, le persone che soffrono di tali patologie condividono le stesse difficoltà legate, proprio, alla rarità della patologia:

- *difficoltà nell'ottenere la diagnosi (ritardo diagnostico)*, tra la comparsa dei primi disturbi (sintomi) e l'accertamento della malattia (diagnosi) a volte possono passare lunghi intervalli di tempo, durante i quali la malattia non è riconosciuta o viene effettuata una diagnosi sbagliata. Queste eventualità creano considerevoli disagi per il malato e la sua famiglia e spesso determinano la somministrazione di terapie inadeguate;
- *alti costi delle cure (terapie) e degli esami diagnostici*, l'elevata spesa economica necessaria per affrontare la malattia rara, dall'accertamento (diagnosi) alle terapie, unita alla mancanza di benefici sociali e della possibilità di rimborso di tutte le spese sanitarie sostenute, causa un generale impoverimento della famiglia e aumenta drammaticamente le differenze di accessibilità alle terapie per i pazienti affetti da malattie rare;

- *carezza o assenza di cure (terapie) appropriate*, le malattie rare sono spesso croniche e invalidanti, possono coinvolgere più organi o apparati (multisistemiche) e a volte causano una mortalità precoce. Per questi motivi, esse richiedono l'interessamento di più specialisti insieme, in ambito sanitario e non. Tuttavia, solo una piccola percentuale di esse può contare su terapie risolutive e su attenzioni mediche adeguate;
- *differenze nella disponibilità di cure (terapie) e assistenza*, le terapie innovative (che propongono nuovi approcci terapeutici) non sempre sono disponibili in tutti i Paesi dell'Unione Europea con le stesse modalità. Ciò dipende da ritardi nella determinazione del prezzo dei farmaci e/o nelle decisioni relative alla loro offerta gratuita (rimborsabilità) da parte del servizio sanitario nazionale; dall'assenza di linee guida o raccomandazioni relative ai trattamenti e alle terapie;
- *conoscenze scientifiche spesso insufficienti*, la scarsità di conoscenze scientifiche approfondite determina spesso grandi difficoltà a sviluppare adeguate strategie terapeutiche;
- *poche informazioni disponibili*, le informazioni a disposizione del cittadino, spesso poco complete e provenienti da fonti non attendibili e non istituzionali, rendono difficile orientarsi in maniera precisa fra medici, centri clinici di riferimento e servizi di supporto;
- *disagi sociali*, vivere con una malattia rara determina conseguenze in ogni campo della vita, nella scuola, nel lavoro, nel tempo libero, nelle relazioni con gli amici o nella vita affettiva. Può condurre all'isolamento sociale fino all'esclusione vera e propria della persona malata dalla comunità in cui vive;
- *difficoltà nel passaggio dall'età pediatrica all'età adulta*, i passi avanti fatti dalla scienza (nelle tecniche diagnostiche o relative a nuovi trattamenti/farmaci) ha determinato un miglioramento dell'evoluzione nel tempo di molte malattie rare e, di conseguenza, un numero sempre maggiore di malati che raggiungono l'età adulta. Questa nuova, positiva, situazione richiede necessariamente la disponibilità di professionisti preparati che possano garantire anche agli adulti un'assistenza sanitaria e sociale altrettanto specializzata di quella sinora offerta ai bambini.

Le malattie rare rappresentano, dunque, una questione complicata in materia di sanità pubblica, per il legislatore, per il cittadino, per i malati e per le loro famiglie, nonché per i professionisti coinvolti nell'indirizzare gli interventi sanitari alle reali esigenze dei malati.

L'accertamento della malattia nella fase iniziale (diagnosi precoce), la disponibilità di terapie, la prevenzione della disabilità e della mortalità prematura, il miglioramento della qualità della vita e della realizzazione sociale e lavorativa dei cittadini con malattia rara e delle loro famiglie rappresentano, oggi, le sfide più importanti da affrontare.

Per tali motivazioni ed in coerenza con quanto previsto dalla normativa nazionale, la Regione Calabria ha inteso definire un Piano Regionale per il prossimo triennio 2024-2026 e riordinare la Rete Regionale delle MR, individuando i Presidi ospedalieri e definendo i percorsi assistenziali, sotto il coordinamento di un gruppo tecnico regionale.

3.1 Istituzione Coordinamento Regionale per le MR

Con il DDG n.11711 del 10/08/2023 è stato costituito il “*Centro di Coordinamento Regionale delle Malattie Rare*”, ai sensi della Legge 10 novembre 2021, n. 175 e dell’Accordo Stato Regioni Rep. atti n. 121/CSR del 24 maggio 2023, che ha un ruolo di supporto alla programmazione regionale, avendo la finalità di organizzare, monitorare e supportare il funzionamento della rete regionale di assistenza per malati rari.

In particolare, il *Centro di Coordinamento Regionale delle Malattie Rare* svolge i compiti previsti dall’Accordo Stato Regioni Rep. atti n. 121/CSR del 24 maggio 2023:

1. definisce le caratteristiche organizzative comuni dei Centri di riferimento e identifica gli strumenti che facilitino i collegamenti tra i Centri e i percorsi organizzativi, per permettere la continuità assistenziale tra Centri e strutture ospedaliere e territoriali più prossime alla residenza/assistenza della persona con malattia rara;
2. predispone le istruttorie a supporto delle politiche e della programmazione regionale sul tema delle malattie rare, come la selezione dei Centri di riferimento, la valutazione dei trattamenti essenziali, la realizzazione di particolari strutture, funzioni o attività definite dalla regione di interesse per le malattie rare, la definizione di programmi di screening e il previsto raccordo nazionale, la programmazione di meccanismi di integrazione con le altre reti specifiche presenti a livello regionale, etc.;
3. garantisce la realizzazione del raccordo e l'integrazione con le altre reti (es. tumori rari, trapianti, materno-infantile, cure palliative, cure palliative pediatriche, terapia del dolore, riabilitazione, assistenze domiciliari integrate, etc.) che insistono nel territorio regionale;
4. facilita il raccordo con le altre reti regionali per le malattie rare;
5. monitora il funzionamento della rete per le malattie rare e le caratteristiche epidemiologiche delle malattie rare nello specifico contesto regionale e provinciale con particolare attenzione ai percorsi delle persone con malattie ultra-rare;
6. progetta, gestisce e/o comunque garantisce il funzionamento del registro regionale per malattie rare;
7. garantisce, direttamente o tramite altro servizio specifico deputato, l'attuazione di adeguati flussi informativi sulle malattie rare e l'adempimento dei relativi debiti informativi a livello regionale e nazionale;
8. predispone e rende trasparenti i sistemi per la valutazione periodica dell'attività della rete e dei suoi singoli nodi oltre che delle caratteristiche epidemiologiche della distribuzione dei malati rari nel territorio regionale;
9. collabora con il Settore farmaceutico regionale per gli aspetti di efficacia e sicurezza;

10. gestisce adeguati sistemi di informazione (telefoni, mail, etc.) rivolti ai professionisti, ai pazienti, alle associazioni di utenza e assicura la tempestiva pubblicazione dell'elenco aggiornato dei Centri di riferimento e di altre informazioni di interesse generale;
11. costituisce punto di interazione privilegiata con le associazioni d'utenza;
12. partecipa ed eventualmente organizza eventi o percorsi di formazione in tema di malattie rare.

3.2 La Rete Regionale per le MR

E' stata effettuata una revisione della rete regionale già esistente, attraverso una ricognizione tecnica delle Unità Operative delle Aziende Ospedaliere del SSR, finalizzata a raccogliere opportune informazioni in merito alle malattie e gruppi di malattie trattate nelle Unità Operative e alle potenzialità di queste ultime relativamente alla gestione del percorso diagnostico e terapeutico.

Sono stati così individuati i presidi ospedalieri e universitari delle tre Aziende ospedaliere della Regione, in possesso di maturata esperienza nella diagnosi e nella cura di specifiche MR o di gruppi di MR, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari.

I suddetti presidi ospedalieri faranno parte della Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, costituita al fine di assicurare specifiche forme di tutela agli assistiti affetti dalle malattie stesse e, come tali, dovranno rispettare i nuovi requisiti previsti dalle raccomandazioni dell'Unione Europea, in modo tale da poter svolgere l'azione di "Centri di expertise" e candidarsi a partecipare alle reti di riferimento europee (ERN).

Tali presidi ospedalieri comprendono una o più unità operative, con specifiche competenze per singola patologia o gruppi di patologia, sia per l'età pediatrica che adulta, a livello delle quali viene gestito il percorso diagnostico, volto ad individuare il più precocemente possibile la malattia, la presa in carico del paziente con la messa a punto di un follow-up dedicato in conformità alle evidenze scientifiche e l'accesso dei pazienti alle terapie specifiche e di supporto.

La rete regionale sarà articolata per come di seguito indicato.

In ciascuna Azienda Ospedaliera del SSR verrà costituito un Centro di Coordinamento Aziendale per le Malattie Rare (CCA-MR), che avrà funzioni di riferimento e di coordinamento dell'intera rete aziendale. Nello specifico, il Centro di Coordinamento Aziendale per le Malattie Rare:

1. individua, quando necessario, il team di specialisti che garantisce al paziente il corretto percorso multidisciplinare per la diagnosi, il follow up e gli approcci terapeutici;
2. effettua il monitoraggio annuale delle attività e/o problematiche delle U.O. afferenti alla rete;
3. riceve copia delle certificazioni di malattia rara redatte dalle varie unità operative afferenti alla rete e ne monitora il corretto caricamento nel registro regionale MR;
4. interviene per eventuali problematiche rilevate dalle unità operative afferenti alla rete;

5. riceve le richieste di inserimento di nuove unità operative o di nuove malattie da portare in sede di coordinamento regionale;
6. collabora alla costituzione di un gruppo multidisciplinare sulla specifica malattia o gruppo di malattie con tutte le unità operative afferenti alla rete;
7. redige, sulla base della documentazione esibita dal paziente, la certificazione di malattia rara per le patologie per le quali, al momento, non è identificata una specifica unità operativa inserita nella rete;
8. coordina la formazione per gli operatori sanitari;
9. mantiene un collegamento funzionale con i presidi spoke dell'Area territorialmente competente;
10. organizza e realizza, in collaborazione con i presidi spoke e le Associazioni dei pazienti, attività di informazione/formazione per pazienti, famiglie e associazioni;
11. costituisce un punto di riferimento privilegiato per le Associazioni dei pazienti e dei loro familiari.

Per assolvere a tali compiti, le Aziende Ospedaliere devono assicurare ai Centri di Coordinamento aziendali la presenza di una struttura dedicata alle attività del percorso aziendale MR, con personale e linee telefoniche dedicate, in grado di supportare l'attività di raccolta e di smistamento delle richieste, l'inserimento e la ricerca in rete di informazioni, la disponibilità di reti di comunicazione e operative tramite adeguati collegamenti funzionali tra i presidi della rete per la presa in carico dei pazienti e delle famiglie e per garantire la continuità delle cure e l'educazione sanitaria.

Nella tabella seguente (Tab. 1) sono riportati i Centri di coordinamento aziendali presenti nella Regione, che sono ubicati presso quelle Unità Operative dei Presidi Ospedalieri e universitari individuati, che nel corso degli anni si sono dedicati alla cura delle MR e che quindi hanno acquisito l'expertise necessaria per coordinare l'intera rete aziendale.

Nell'A.O.U. "R. Dulbecco" di Catanzaro, per la numerosità delle U.O. presenti nella rete e dislocate nei tre Presidi Ospedalieri dell'azienda, si costituiranno due Centri di Coordinamento Aziendale, di cui l'uno, ubicato presso il Policlinico Germaneto, che coordinerà le U.O. dello stesso Presidio, e l'altro, ubicato presso il Presidio Ospedaliero Pugliese, che coordinerà le U.O. del P.O. Pugliese e del P.O. Ciaccio.

Tab.1 – Centri di Coordinamento Aziendali e presidi ospedalieri MR

RETE REGIONALE MALATTIE RARE CENTRI DI COORDINAMENTO AZIENDALI – PRESIDIO OSPEDALIERI MR		
Azienda Ospedaliera	Presidi ospedalieri MR	Centro di Coordinamento Aziendale
A.O.U. "Renato Dulbecco" Catanzaro	Policlinico Germaneto	1. Unità Operativa di Pediatria Specialistica e MR
	P.O. Pugliese P.O. Ciaccio	2. Unità Operativa di Pediatria Ospedaliera
A.O. "Annunziata" Cosenza	P.O. Annunziata P.O. Mariano Santo	1. Unità Operativa di Pediatria
A.O. "Grande Ospedale Metropolitano" Reggio Calabria	P.O. Riuniti P.O. Morelli	1. Unità Operativa di Genetica Medica

Nell'ambito dei Presidi Ospedalieri della Rete MR così individuati, sono presenti le Unità Operative specialistiche che rappresentano i Centri di riferimento per specifiche MR o gruppi di MR e hanno il compito di:

- prendere in carico il paziente
- diagnosticare la malattia e certificarla
- redigere il piano terapeutico
- inserire nel Registro regionale per le malattie rare, oltre i dati anagrafici del paziente, lo stato di patologia rara, il relativo diritto dell'assistito di fruire delle prestazioni specialistiche efficaci ed appropriate per la diagnosi, il monitoraggio ed il trattamento della malattia in regime di esenzione dalla partecipazione alla spesa
- inviare la certificazione di MR al Centro di Coordinamento Aziendale che monitora l'avvenuta compilazione del registro da parte dell'U.O.

I Centri di riferimento per le MR (CR-MR) sono individuati secondo modalità che utilizzano prioritariamente dati oggettivi riguardanti l'attività svolta, le caratteristiche della struttura e del contesto in cui sono inseriti, le linee di programmazione regionale e le caratteristiche specifiche della popolazione servita in relazione alla sua dimensione e alle sue peculiarità epidemiologiche, e alla possibile interazione con altre reti regionali.

In particolare, i criteri utilizzati per la valutazione dei Centri di riferimento per le MR sono:

1. l'esperienza clinica per gruppo di malattie rare, definita dal numero di casi seguiti dal Centro (diagnosticati e presi in carico);
2. la garanzia di continuità assistenziale e di presa in carico globale e multidisciplinare del paziente, in funzione dei bisogni assistenziali correlati alla malattia rara;
3. la capacità di svolgere ricerca e innovazione assistenziale;
4. il coinvolgimento in attività di formazione specifiche;
5. il raccordo con le Associazioni di pazienti attive sul territorio.

Rivalutazioni periodiche e, comunque annuali, in relazione ai dati derivanti dal Registro regionale sulle malattie rare e alle valutazioni del Centro di Coordinamento regionale per le malattie rare, potranno portare alla conferma o alla revoca di tali Centri, così come all'individuazione di nuovi Centri.

Inoltre, in una seconda fase, si prevede di includere nella Rete regionale MR anche alcuni Presidi ospedalieri spoke delle Aziende Sanitarie Provinciali, per l'esperienza consolidata, nel corso degli anni in specifiche patologie rare, di alcune Unità Operative che fanno già parte di altre reti specifiche di patologia (Rete talassemie, Rete Oncologica, Rete Ematologica, ecc.).

A tal fine, verrà effettuata una ricognizione in tutte le Aziende Sanitarie Provinciali per individuare le Unità Operative che possono essere inserite nella Rete MR.

Inoltre, presso la Direzione Medica di Presidio degli ospedali spoke, dovrà essere garantita una Funzione di Riferimento Aziendale per le Malattie Rare, che sarà il punto di riferimento sia per i cittadini che per le Unità Operative degli ospedali spoke coinvolte nella rete MR, e funzionerà in collegamento operativo e funzionale con il Centro di Coordinamento Aziendale dell'Hub di riferimento.

La costituzione attuale della rete, effettuata sulla base di quanto sopra specificato, è riportata nell'allegato al presente atto (**Allegato 1**).

3.3. Le Associazioni dei Pazienti

Il ruolo delle Associazioni dei pazienti è fondamentale nell'incoraggiare politiche mirate, ricerche ed interventi di assistenza sanitaria. Molti progressi nel campo delle MR, ai diversi livelli istituzionali, sono ascrivibili proprio alle attività di queste organizzazioni, che hanno permesso alla società civile di acquisire consapevolezza della peculiarità di queste malattie e dei problemi che esse comportano.

Oggi, a livello nazionale esistono organizzazioni di pazienti ben strutturate che, avendo come interesse primario singole malattie o gruppi di malattie correlate, operano, di fatto, nell'interesse di tutte le persone affette da MR.

La federazione UNIAMO (www.uniamo.org) accorpa un centinaio di Associazioni.

In Calabria, è in fase di costituzione un coordinamento delle associazioni presenti nel territorio regionale.

4. TERAPIA FARMACOLOGICA

4.1 Strumenti per l'innovazione terapeutica: Farmaci (Orfani)

In Italia esistono diversi strumenti legislativi che consentono ad un paziente con malattia rara di accedere a un farmaco orfano. La modalità principale si riferisce alla procedura di autorizzazione centralizzata attraverso l'Agenzia Europea per i medicinali (EMA). In alternativa, è possibile accedere al farmaco attraverso una delle seguenti procedure previste da leggi diverse come ad esempio:

- Legge n. 648/1996 conversione in legge del Decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536: consente l'erogazione di alcuni farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale;
- Legge n. 326/2003, art. 48 conversione in legge, con modificazioni, del Decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269 (Fondo AIFA 5%): il Fondo AIFA, alimentato dal 5% della spesa annuale sostenuta dalle aziende;
- Decreto Ministeriale 8 maggio 2003 ("Uso compassionevole") e Decreto Ministeriale 7 settembre 2017 ("Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica") in cui vi è la completa disponibilità dell'Azienda farmaceutica produttrice alla fornitura gratuita del medicinale;
- Legge 94 del 1998 (Legge Di Bella) conversione in legge, con modificazioni, del Decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23: consente al medico, sotto la sua esclusiva e diretta responsabilità, di prescrivere medicinali regolarmente in commercio, per uso al di fuori delle condizioni di registrazione ad un paziente.

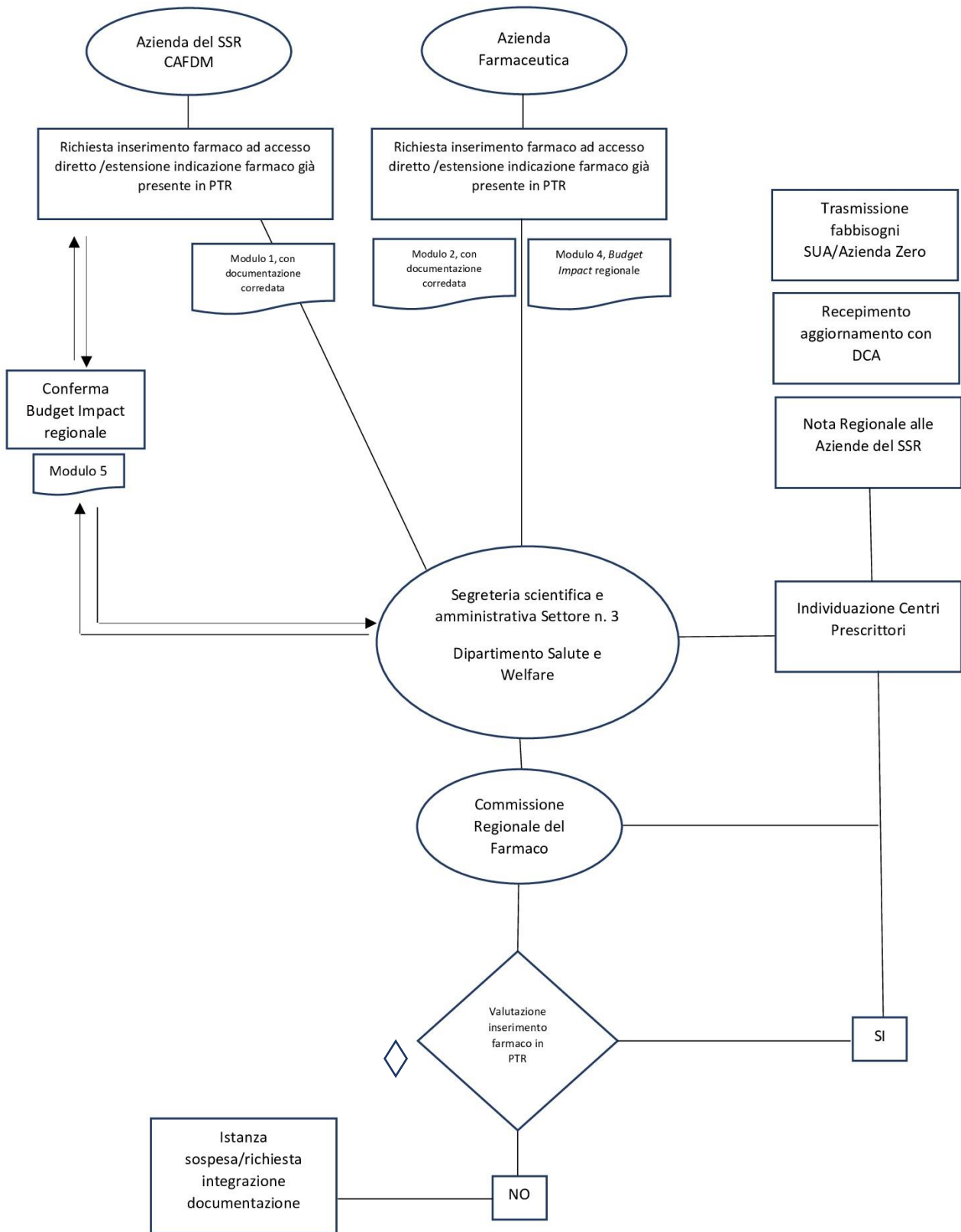
4.1.1 Modalità di Accesso

In Regione Calabria, sono state aggiornate le Linee Guida e le modalità operative della "Commissione Regionale del Farmaco e dei Dispositivi Medici" e della "Commissione Aziendale del Farmaco e dei Dispositivi Medici", che regolamentano l'inserimento dei farmaci in Prontuario Terapeutico Regionale, recepite con DCA n. 70 del 08/07/2022.

Le nuove Linee Guida prevedono per alcuni farmaci il requisito di "accesso diretto", che ne determina l'inserimento immediato in Prontuario Terapeutico Regionale e la conseguente prescrizione da parte dei Centri Prescrittori individuati dalla Regione dopo l'invio di apposita circolare regionale alle Aziende del SSR, riportante tutte le informazioni necessarie per la prescrizione ed erogazione del farmaco. Tra questi sono inclusi anche i farmaci per malattia rara.

Le nuove modalità di accesso dei farmaci migliorano il percorso del paziente con malattia rara, garantendo equità delle cure su tutto il territorio regionale e all'interno delle Aziende Ospedaliere e Territoriali del Servizio Sanitario Regionale (SSR). (Figura 1).

Figura 1. Flow chart richiesta inserimento farmaco per pazienti affetti da MR



4.1.2 Modalità di Prescrizione

I farmaci destinati alla cura di patologie rare sono prescrivibili dai *Centri di Riferimento per le Malattie Rare (CR-MR)*, formalmente identificati dalla Regione Calabria.

L'elenco dei Centri abilitati alla Prescrizione dei farmaci per pazienti affetti da Malattie Rare entrati in Prontuario Terapeutico Regionale, viene pubblicato, modificato e integrato periodicamente.

Il Centro di Riferimento per le Malattie Rare (CR-MR), nella persona del Referente di patologia, ha il compito di predisporre il Piano Terapeutico (PT) per i farmaci che ne prevedono l'obbligatorietà in quanto Centro Prescrittore formalmente individuato.

Il Piano Terapeutico costituisce il documento sanitario con cui il *Centro di Riferimento per le Malattie Rare (CR-MR)* formalizza tutte le indicazioni e prescrizioni che, secondo principi basati sull'evidenza scientifica, appropriatezza, indispensabilità, non sostituibilità ed economicità, consentono l'ottimale presa in carico del paziente.

Le prestazioni contemplate nel PT possono, indifferentemente, riguardare farmaci, dietetici, presidi, ausili, protesi, trattamenti riabilitativi, interventi chirurgici programmati e quant'altro possa essere utile per favorire l'ottimale decorso clinico della patologia da cui è affetto il paziente.

Le azioni previste dal PT devono essere garantite preferibilmente dagli ospedali e dai servizi territoriali prossimi al luogo di vita della persona con Malattia Rara. Per tale motivo, è essenziale il collegamento tra il Centro Prescrittore della Rete Regionale Malattie Rare ed i servizi sanitari ospedalieri e territoriali dell'ASP di residenza del paziente, e deve prevedere il passaggio e la condivisione della documentazione clinica essenziale per mettere in atto correttamente gli interventi predisposti e per monitorarne il risultato. Il PT deve essere periodicamente aggiornato dal Referente di patologia, anche in base all'evoluzione clinica della malattia e alla risposta ai trattamenti in corso.

Nei casi in cui i farmaci per pazienti affetti da Malattie Rare sono sottoposti a Registro di Monitoraggio AIFA web-based o Piano Terapeutico web-based, l'erogazione è subordinata alla presenza della scheda di prescrizione AIFA da verificare sulla piattaforma online. La compilazione dei Registri AIFA e la chiusura delle terapie ai fini del rimborso, previsto dagli accordi negoziali, costituisce requisito obbligatorio anche per il mantenimento dell'autorizzazione alla prescrizione e per i farmaci innovativi la chiusura dei trattamenti è obbligatoria al fine di consentire l'accesso ai relativi Fondi (Legge di Bilancio 2017).

Le credenziali di accesso ai Registri di Monitoraggio AIFA hanno carattere esclusivamente

personale e non possono essere cedute a terzi, pena denuncia alle Autorità Competenti.

Ai fini dell'abilitazione e della gestione della prescrizione ed erogazione dei farmaci sul portale AIFA, le Direzioni Sanitarie Aziendali devono inviare, in base ai Centri prescrittori individuati, al Settore n. 3 "Assistenza Farmaceutica - Assistenza integrativa e protesica - Farmacie convenzionate- Educazione all'uso consapevole del farmaco" del Dipartimento Salute e Welfare, i nominativi del personale medico e farmacista tramite apposito modello predisposto (Allegato 10 del DCA 36/2023). Gli stessi dovranno necessariamente essere registrati sul portale AIFA, o provvedere ad effettuare la registrazione al link <https://servizionline.aifa.gov.it> per poter essere successivamente abilitati.

I medici ed i farmacisti abilitati all'accesso sul portale AIFA dovranno effettuare la prescrizione e dispensazione del medicinale in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione consultabile sul portale istituzionale dell'AIFA: <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici>. In caso di temporaneo impedimento dell'accesso ai sistemi informativi, i medici ed i farmacisti abilitati dovranno garantire i trattamenti a partire dalla data di entrata in vigore della determinazione. Successivamente alla disponibilità delle funzionalità informatiche, i medici ed i farmacisti dovranno comunque inserire i dati dei trattamenti effettuati nella suddetta piattaforma web.

Le Direzioni Sanitarie devono altresì comunicare al Settore n. 3 del Dipartimento Salute e Welfare i nominativi del personale, in possesso di utenze AIFA, andato in quiescenza o trasferito presso altra Struttura al fine di consentire la disabilitazione delle utenze.

I farmaci per pazienti affetti da Malattie Rare sottoposti a Piano Terapeutico, nel caso in cui non sia stato definito da AIFA uno specifico modello (Piano terapeutico AIFA pubblicato in Gazzetta Ufficiale), devono essere prescritti su apposita Scheda generica regionale predisposta (Scheda Regionale DCA PT generico - Allegato 8 del DCA 36/2023). Tale scheda dovrà essere compilata in ogni sua parte e riportare tutti i datirichiesti in quanto indispensabili non solo per la verifica di appropriatezza d'uso ma anche per la verifica dell'appartenenza del medico prescrittore al centro regionale autorizzato alla compilazione (Figura 2).

4.1.3 Modalità di Erogazione

Le modalità di erogazione dei farmaci per pazienti affetti da malattia rara variano in base al regime di fornitura e alla classificazione:

- le terapie farmacologiche, anche innovative, di fascia A o H e i medicinali da erogare ai sensi dell'art. 1, comma 4, del Decreto legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito in Legge 23 dicembre 1996, n. 648, possono essere erogati direttamente dalle Farmacie Territoriali e/o Ospedaliere.

Nello specifico, i farmaci di fascia H classificati come RRL e RNRL, cioè dispensabili con ricetta medica limitativa, rispettivamente, ripetibile e non ripetibile, che vengono somministrati:

- per via orale, sono prescritti dal Centro Prescrittore della Rete Regionale Malattie Rare ed erogati nelle Farmacie Territoriali delle Aziende Sanitarie Provinciali di residenza del paziente. Il Centro Prescrittore dovrà coordinarsi anticipatamente con la Farmacia Territoriale comunicando il numero di pazienti da trattare, al fine di garantire l'erogazione del farmaco per il paziente;
- per via endovenosa, sono prescritti, erogati e somministrati dal Centro Prescrittore della Rete Regionale Malattie Rare, che dovrà coordinarsi anticipatamente con la relativa Farmacia Ospedaliera comunicando il numero di pazienti da trattare, al fine di garantire l'erogazione del farmaco per il paziente. Tali farmaci potranno essere somministrati sia in regime di day hospital che in regime ambulatoriale e rendicontati tramite file F ai sensi della normativa vigente.

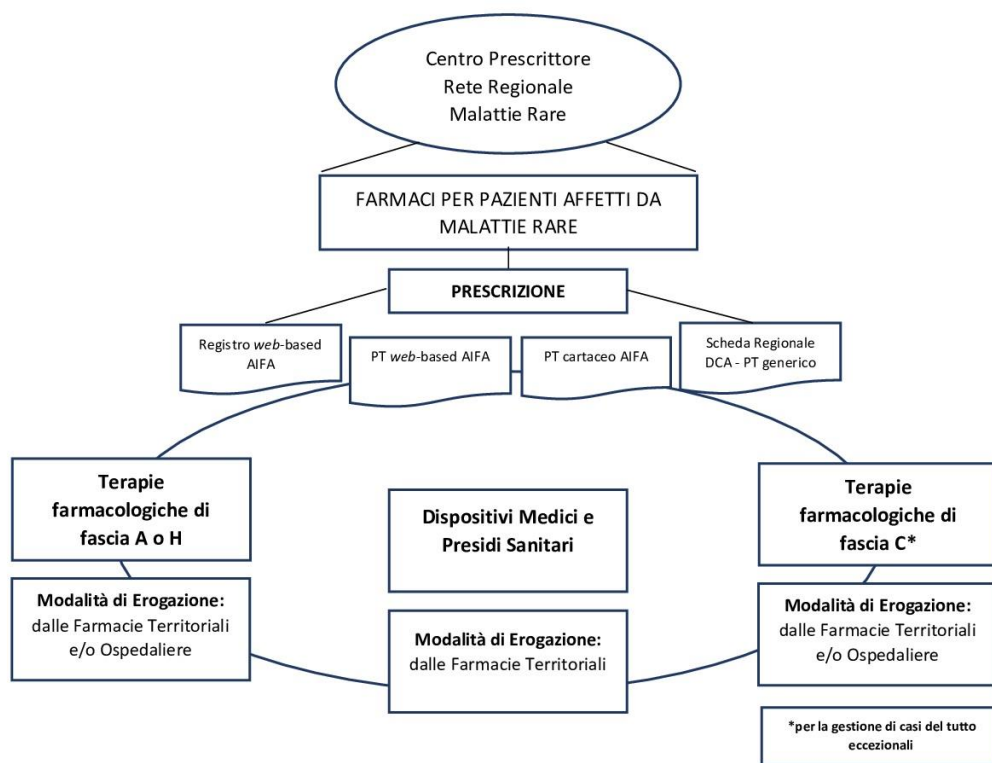
La somministrazione del farmaco per via endovenosa potrà essere effettuata anche da parte dello Spoke più vicino alla residenza del paziente o, quando la scheda tecnica lo prevede, in ambito domiciliare con attivazione del servizio domiciliare. In questo caso il Centro Prescrittore dovrà coordinarsi con lo Spoke e la Farmacia Ospedaliera/Territoriale di riferimento comunicando il numero di pazienti da trattare, al fine di garantire l'erogazione del farmaco per il paziente.

Dovrà essere comunque garantita la presenza di personale qualificato e formato laddove previsto secondo le indicazioni presenti nella Scheda Tecnica del farmaco;

- i Dispositivi Medici e Presidi Sanitari, presenti nei Piani Diagnostici Terapeutici Assistenziali Personalizzati di cui all' art. 4, legge 10 novembre 2021, n. 175 sono erogati dalle Farmacie Territoriali;
- gli Ausili e protesi anche non presenti nel nomenclatore tariffario sono gestiti ed erogati direttamente tramite gli uffici di Ausili e Protesi aziendali;
- l'erogazione a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) dei farmaci di Fascia C e gli integratori, da parte delle Farmacie Territoriali di residenza dei pazienti affetti da malattia rara, prescritti da parte dei Centri Regionali ed extra-Regionali per le malattie rare, trattandosi di prestazioni extra-Lea, non possono essere garantite dalle regioni soggette a Piano di Rientro come la Regione Calabria.

Per la gestione di casi del tutto eccezionali, resta però la possibilità che il paziente affetto da malattia rara rivolga specifica istanza all'Azienda Sanitaria Provinciale competente per il territorio per l'emanazione di un provvedimento ad hoc che disponga dell'erogazione dei prodotti in questione, a seguito di valutazione clinica che ne attesti la indispensabilità e insostituibilità, in assenza del quale il paziente è a rischio di aggravamento della malattia o di pericolo di vita. (Figura 2).

Figura 2. Flow chart modalità di prescrizione e erogazione dei farmaci per pazienti affetti da MR



5. IL PERCORSO ASSISTENZIALE MALATTIE RARE

Il Percorso assistenziale Malattie rare (MR) ha l'obiettivo di garantire la facilitazione all'accesso, la continuità della presa in carico e l'accompagnamento proattivo nelle diverse fasi e nella risposta ai bisogni sociosanitari, mediante interventi integrati tra i diversi nodi della Rete, in una visione di continuità caratteristica di un percorso evolvente verso la cronicità.

I nodi della Rete vengono descritti nelle seguenti sezioni individuando le diverse funzioni assistenziali.

A) Centri di Coordinamento Aziendali per le Malattie Rare

Il *Centro di Coordinamento Aziendale per le MR (CCA-MR)* ha funzioni di riferimento e di coordinamento dell'intera rete aziendale e svolge le funzioni precedentemente illustrate ed in particolare a livello organizzativo, le funzioni di:

- sportello unico aziendale per le Malattie Rare, al servizio dei medici territoriali, dei pazienti e dei cittadini, al fine di essere punto di riferimento e supporto per le diverse problematiche relative alle malattie rare;
- monitoraggio della presa in carico dei pazienti da parte dei diversi centri specialistici della rete MR, dell'avvenuto inserimento degli stessi nel registro regionale delle malattie rare e delle terapie farmacologiche somministrate;
- gestione del portale regionale MR sul portale aziendale, al fine di migliorare ed aggiornare le informazioni per medici territoriali, per i pazienti e i cittadini in merito alle malattie rare.

Esso dovrà dotarsi a tal fine di almeno una unità di personale infermieristico ed una di personale amministrativo dedicato, di una mail e di un numero telefonico e dovrà essere abilitato a poter prenotare direttamente il paziente sulle agende esclusive dedicate alle malattie rare presso tutti i Centri di Riferimento HUB/Spoke facenti parte della Rete regionale MR.

B) Centri di Riferimento per le Malattie Rare

I *Centri di Riferimento per le Malattie Rare (CR-MR)* sono le Unità Operative specialistiche dei Presidi Ospedalieri della Rete MR, responsabili del percorso di diagnosi e cura in relazione alle singole malattie o gruppi di malattie, con specifiche competenze per l'età pediatrica e/o adulta, e sono identificati con ruolo di Hub o Spoke dal Coordinamento Regionale delle Malattie Rare, secondo specifici criteri.

Essi sono il punto di primo accesso del paziente con sospetto di malattia rara inviato dai medici territoriali e assicurano:

- la presa in carico del paziente
- la diagnosi, la terapia ed il follow-up dei pazienti con malattia rara
- la redazione del Piano Assistenziale Terapeutico personalizzato che dovrà comprendere in regime di gratuità tutte le prestazioni incluse nei LEA nazionali (farmaci, dietetici, presidi, ausili, protesi, trattamenti riabilitativi, interventi chirurgici programmati, ecc.) ritenuti necessari per la presa in carico del paziente. Le azioni previste dal piano assistenziale dovranno essere attuate preferibilmente dagli ospedali e dai servizi territoriali più prossimi al luogo di vita della persona con MR
- la certificazione della malattia rara sui relativi moduli da presentare all'ASP di residenza del paziente per l'ottenimento della relativa esenzione per MR
- l'inserimento del paziente nel Registro regionale per le malattie rare
- la connessione con il Medico di Medicina Generale o Pediatra di Libera Scelta e l'ASP di residenza, per l'attivazione dei servizi territoriali e la presa in carico in toto del paziente
- la connessione tra Centro di Riferimento HUB e Centro di Riferimento Spoke che ha in carico il paziente
- l'invio di una copia della certificazione di MR per ciascun paziente al Centro di Coordinamento Aziendale (CCA-MR) che monitora l'avvenuta compilazione del registro da parte dell'U.O.
- l'invio di una copia del Piano terapeutico assistenziale personalizzato per ciascun paziente al Centro di Coordinamento Aziendale (CCA-MR) che monitora l'effettiva presa in carico del paziente e la somministrazione delle terapie farmacologiche
- la nomina di un "Case manager infermieristico MR" con il ruolo di coordinamento della continuità assistenziale e riferimento attivo per il paziente ed i suoi caregiver
- la nomina di un "dirigente medico specialista di riferimento per le MR" all'interno dell'U.O.
- l'attivazione di un'agenda esclusiva di prenotazione visite CUP dedicata ai pazienti con MR messa a disposizione dei pazienti inviati dai medici territoriali o direttamente di questi ultimi, dei Centri di Coordinamento Aziendali (CCA-MR) e di tutte le altre U.O. afferenti alla rete MR
- la dotazione di un riferimento telefonico attivo e di una mail dedicata, gestita dal Case manager infermieristico MR, per la gestione dei pazienti MR presi in carico e di un percorso aziendale per eventuali accessi non programmati o ricoveri d'urgenza degli stessi
- l'aggiornamento periodico del piano assistenziale del paziente MR in base all'evoluzione clinica della malattia e alla risposta ai trattamenti in corso
- la condivisione del percorso assistenziale con il PLS/MMG e l'ASP di residenza del paziente per consentire la proattività verso la persona e la facilitazione all'accesso ai servizi di prossimità.

C) Medici assistenza territoriale

Il Medico di Medicina Generale (MMG) e il Pediatra di libera scelta (PLS) o lo Specialista Ambulatoriale sono il primo punto di contatto con il paziente, per cui la loro competenza è determinante nell'orientare correttamente e precocemente la persona con sospetto diagnostico verso il Centro di Riferimento MR in grado di approfondire il percorso diagnostico e nello stesso tempo assicurare la continuità delle cure nell'ottica della salute globale.

In particolare, il paziente con sospetto di malattia rara, tra quelle inserite nel DPCM 2017, dovrà essere quindi inviato dai Medici di medicina generale o dal Pediatra di Libera scelta o altro specialista del SSN, ad uno dei Centri di Riferimento Malattie Rare (CR-MR), specifico per la malattia o gruppo di malattia sospettata più prossimo al paziente, con un'impegnativa con codice di esenzione R99 (sospetto di malattia rara) riportante il codice regionale e la dicitura di " prima visita specialistica"(ad esempio prima visita specialistica neurologica o ematologica o dermatologica o pediatrica o genetica ed etc) con annotazione del sospetto diagnostico di "sospetto malattia rara DPCM 2017".

Il servizio CUP unico sovraregionale o direttamente il medico territoriale prenoterà il paziente, in maniera prioritaria, nell'agenda esclusiva del Centro di Riferimento MR specialistico. Tale modalità permetterà al paziente con sospetto di malattia rara di poter usufruire di un canale preferenziale di accesso alla rete MR. In casi di particolare complessità i medici dell'assistenza territoriale potranno contattare lo Sportello unico MR di uno dei Centri di Coordinamento Aziendale della rete o direttamente il Centro Regionale di Coordinamento MR.

Il ruolo del Medico di Medicina Generale (MMG) e del Pediatra di libera scelta (PLS) è fondamentale per la comprensione dei bisogni di cura del paziente e della famiglia e contribuisce attivamente alla definizione del Piano terapeutico assistenziale. Il suo coinvolgimento deve essere proattivo, inviando valutazioni cliniche e bilanci di salute al Centro di Riferimento MR mediante uno stretto contatto con il case manager infermieristico per la migliore gestione delle problematiche acute. Il MMG/PLS, nel contempo, insieme all'Infermiere di Famiglia e di Comunità deve essere collegato con gli altri nodi della rete, da cui viene informato sul Piano terapeutico assistenziale.

Tutte le prestazioni sia in fase di sospetto diagnostico che di assistenza del paziente con una delle malattie rare inserite nello specifico allegato ministeriale sono esenti dalla partecipazione al costo (ticket) con codice di esenzione R99 nella fase di sospetto diagnostico e successivamente con il codice specifico di malattia rara diagnosticata assegnato dall'ASP di residenza.

E' prevista un'attività di formazione e informazione verso i MMG/PLS e gli specialisti ambulatoriali per il riconoscimento di sintomi e segni utili ad attivare la presa in carico del paziente con sospetto MR.

D) Centri di riferimento regionali di Genetica Medica

L'80% delle malattie rare è di origine genetica e per il restante 20% si tratta di malattie multifattoriali derivate, oltre che da una suscettibilità individuale, anche da altri fattori (ad esempio, alcuni fattori ambientali, alimentari). Esiste, poi, una grande differenza rispetto all'età in cui tali malattie compaiono, in quanto alcune possono manifestarsi in fase prenatale, altre alla nascita o durante l'infanzia, altre ancora in età adulta. Per tale motivo risulta fondamentale una stretta integrazione tra i Centri di coordinamento aziendali, i Centri di riferimento della rete ed i Centri di Genetica Medica regionali per la diagnosi prenatale e postnatale delle malattie rare.

A tal fine vengono istituiti:

- **il Centro di Genetica Medica regionale di riferimento per lo screening neonatale esteso (SNE) e la diagnosi post-natale MR**, compresa la conferma diagnostica molecolare delle malattie soggette a screening, presso la UOC di Genetica Medica della AOU "R. Dulbecco" di Catanzaro;
- **il Centro di Genetica Medica regionale di riferimento per la diagnostica genetica prenatale e postnatale MR** presso la UOSD di Genetica Medica del Grande Ospedale Metropolitano di Reggio Calabria.

Nel percorso diagnostico, la diagnosi genetica costituisce una parte essenziale per la maggior parte delle MR ed è opportuna ogni qual volta ricorrano le condizioni di appropriatezza in relazione alla specificità del singolo caso. La scelta del tipo di test genetico e della metodica utilizzata deve essere appropriata in base al quesito clinico, alla tempestività richiesta nella risposta e alla capacità di definire la diagnosi in modo accurato e clinicamente rilevante. I LEA definiti dal DPCM 12 gennaio 2017 individuano una serie di condizioni per le quali è consentito prescrivere l'analisi citogenetica/citogenomica o l'analisi di specifici geni-malattia nell'ambito del SSN.

Tutti i test genetici relativi alla diagnosi delle malattie rare, sia in ambito prenatale che postnatale, richiesti dai diversi Centri di Riferimento della rete regionale dovranno essere eseguiti presso uno dei due Centri Regionali di riferimento di Genetica medica.

Nel caso in cui un determinato test non possa essere espletato presso i due Centri Regionali di Genetica Medica, esso potrà essere eseguito, dopo autorizzazione degli stessi, presso uno dei Laboratori della Rete Nazionale Malattie Rare dotato di quella specifica competenza. In ogni caso, l'iter diagnostico deve essere organizzato in modo da garantire la migliore qualità e completezza con il minore disagio per il paziente e la sua famiglia.

I Centri regionali di riferimento di Genetica medica costituiscono parte integrante della Rete Regionale Malattie rare, sono abilitati alla sola certificazione di MR, per come specificato nell'**Allegato 2**, e svolgono le seguenti funzioni:

1. esecuzione dei test genetici;
2. applicazione di approcci omici per la definizione diagnostica e l'individuazione dei meccanismi di malattia alla base delle malattie rare secondo quanto riportato nel "*Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche*" recepito dalla Regione Calabria con il DCA n° 134 del 16/10/2020;
3. consulenza di genetica:
 - clinica, per l'inquadramento diagnostico di pazienti con sospetto di malattia rara;
 - pre-test, per informare i pazienti e le famiglie circa i limiti e le possibilità offerte dal test genetico proposto;
 - post test, per spiegare il significato del risultato emerso dal test genetico effettuato, per illustrare gli eventuali rischi di ricorrenza e per individuare i soggetti a rischio all'interno della famiglia;
4. rilascio certificazione malattia rara.

E) Centro clinico regionale di riferimento per le malattie metaboliche ereditarie

Con il DCA n. 169/2019 "*Approvazione protocollo di intesa tra la Regione Campania, la Regione Calabria, il CEINGE Biotecnologie Avanzate s.c.ar.l. e l'Azienda Ospedaliero Universitaria Mater Domini di Catanzaro, finalizzata alla realizzazione dello screening neonatale esteso, a tutti i nuovi nati della Regione Calabria*" è stato approvato lo schema di protocollo di intesa tra la Regione Campania, la Regione Calabria, il CEINGE Biotecnologie Avanzate s.c.ar.l. e l'Azienda Ospedaliero Universitaria Mater Domini di Catanzaro, finalizzata alla realizzazione dello screening neonatale esteso a tutti i nuovi nati della Regione Calabria.

Il DCA n. 75/2023 "*Screening Neonatale Esteso- Individuazione Centro Clinico Regionale di Riferimento*" ha identificato l'UO di Pediatria universitaria dell'AOU "R.Dulbecco" di Catanzaro quale Centro Clinico Regionale di Riferimento per le malattie metaboliche ereditarie, in grado di garantire lo screening neonatale esteso in tutto il territorio regionale, secondo quanto previsto dalla Legge n. 167/2016 e s.m.i. e dal D.M. 13 ottobre 2016.

F) Le Aziende Sanitarie Provinciali (ASP)

Il percorso clinico-assistenziale prevede una stretta sinergia e connessione tra i diversi nodi ospedalieri MR ed i servizi di prossimità per il mantenimento di una continuità assistenziale e per il collegamento con il sistema di supporto socio-sanitario.

Le Direzioni di Presidio di ciascuno Spoke delle diverse ASP identificano un referente Aziendale con il ruolo di "*Care Manager Aziendale MR*" per l'attività relativa alle Malattie Rare. Il Care

Manager Aziendale MR è il riferimento attivo per la persona, nonché per l'attivazione dei servizi di prossimità inseriti nel percorso assistenziale.

La terapia fisica di riabilitazione e di mantenimento è un aspetto di particolare importanza nel percorso assistenziale di molte Malattie Rare, per cui le ASP, attraverso il Care Manager Aziendale, devono prevedere un percorso di facilitazione del percorso assistenziale mediante l'istituzione di una lista di attesa dedicata nei centri incidenti nel proprio territorio. Deve essere, inoltre, garantita la continuità assistenziale con l'obiettivo di contrastare i processi degenerativi del paziente al fine del mantenimento delle sue abilità.

Il ruolo svolto dal Care Manager Aziendale consiste in:

- collegamento con il Centro di Riferimento che ha in carico il paziente;
- collegamento con le Centrali Operative Territoriali (COT) per l'attivazione dei servizi territoriali, socio-sanitari e sociali di prossimità;
- collaborazione con il servizio protesica e farmaceutico relativi all'accesso ai presidi, ausili medici e farmaci;
- attività informativa ed educativa a livello aziendale verso i MMG/PLS e Servizi specialistici aziendali, il paziente e i suoi caregiver;
- collegamento con gli sportelli ASP che rilasciano l'esenzione per patologia malattia rara.

Presso il Care Manager Aziendale MR dovrà essere disponibile un numero telefonico ed una mail dedicata per le comunicazioni con i pazienti e i loro caregiver.

Il Case Manager Infermieristico del Centro di Riferimento HUB che ha preso in carico il paziente ed il Care Manager Aziendale del Centro Spoke devono inoltre istituire connessioni strutturate con i referenti dei servizi aziendali di Cure Domiciliari, di Nutrizione Artificiale, della Terapia del dolore e delle Cure Palliative, al fine di consentire una unitarietà ad un complesso integrato di prestazioni specialistiche, infermieristiche, riabilitative, psicologiche, di assistenza farmaceutica, somministrazione di preparati di nutrizione artificiale, prestazioni sociali e sostegno psicologico che ricoprono l'intera sfera sanitaria, sociale e affettiva del paziente e del suo nucleo familiare, anche mediante l'utilizzo della telemedicina.

L'integrazione tra ospedale-ospedale e ospedale-territorio (in cui i MMG e le case di comunità sono i principali attori) fa nascere nuovi punti di contatto di erogazione delle cure, ricolloca i pazienti e i loro bisogni al centro dei modelli di cura e rafforza il legame e il confronto multidisciplinare tra curanti, indispensabili per garantire percorsi terapeutici efficaci.

Le ASP di residenza del paziente in possesso della certificazione rilasciata da uno dei Centri di riferimento della rete MR, rilasciano l'attestato di esenzione corrispondente alla malattia certificata.

Le prestazioni indicate nel piano terapeutico assistenziale personalizzato e comprese nei LEA nazionali, dovranno essere garantite dall'ASP di residenza del paziente ed erogate o direttamente dai suoi servizi o dalla rete regionale o interregionale di assistenza a totale carico del SSR.

G) Il PDTA di Patologia

Il PDTA di Patologia definisce e descrive il percorso assistenziale della persona affetta da malattia rara, dal sospetto diagnostico alla sua presa in carico, alla continuità assistenziale e ai suoi bisogni sociosanitari. Il PDTA di patologia deve contenere la definizione delle attività assistenziali di continuità, visite o prestazioni, con l'identificazione della tempistica e della sede, Centri di riferimento Hub e/o Spoke o Azienda Sanitaria Provinciale, attraverso connessioni dirette con il Care Manager Aziendale.

Il Centro Coordinamento Regionale MR predispone annualmente un cronoprogramma dei PDTA da sviluppare e revisionare, individua il gruppo patologia-specifico per la stesura del documento che valuta e approva. La tempistica per la sua produzione e approvazione è raccomandata in un tempo non superiore ai quattro mesi. Il documento dovrà essere sviluppato alla luce delle linee guida ed evidenze disponibili, in ambito organizzativo e clinico, dell'analisi delle criticità nella pratica corrente, declinando i principi del percorso assistenziale, le azioni per la sua realizzazione operativa e le connessioni tra i diversi nodi.

Qualora non sia presente un PDTA di patologia, il riferimento è costituito dalle Linee guida disponibili.

6. REGISTRO REGIONALE PER LE MR

Con la Deliberazione di Giunta Regionale 9 luglio 2009, n. 409 è stato istituito il Registro Regionale delle Malattie Rare (RRMR), in raccordo con il Registro nazionale dell'ISS.

Il RRMR raccoglie i dati provenienti dai Centri di riferimento aziendali.

Finora, il caricamento dei dati da parte delle Aziende è stato frammentario e parziale, tanto da non poter disporre oggi di un dato sufficientemente rappresentativo della situazione regionale.

Considerato che l'accuratezza dei flussi informativi rappresenta una fonte informativa importante, obiettivo prioritario è il miglioramento del RRMR.

Pertanto, verrà avviato un focus formativo a cura degli operatori del sistema informatico regionale e rivolto ai professionisti delle Aziende sanitarie responsabili della trasmissione dei dati, al fine di riorganizzare il Registro Regionale attraverso un aggiornamento dei referenti aziendali e un conseguente corretto caricamento dei dati. Ciò consentirà alla Regione di disporre di uno

strumento che possa fornire una stima quanto più possibile attendibile della prevalenza e dell'incidenza delle MR in Calabria.

7. FORMAZIONE

La formazione è un aspetto cruciale nel campo delle MR.

La crescita e la valorizzazione professionale degli operatori sanitari sono requisiti essenziali che devono essere assicurati attraverso la formazione permanente.

Un importante ambito di interventi formativi è quello dei Medici di medicina generale (MMG) e dei Pediatri di libera scelta (PLS), che costituiscono il primo punto di contatto del paziente con il SSN. Le loro competenze sono critiche nell'indirizzare correttamente il paziente allo specialista incaricato di formulare il sospetto diagnostico, in base al quale potrà accedere gratuitamente alle prestazioni diagnostiche all'interno della rete regionale dei Presidi. Per questo è necessario formare specificamente i MMG/PLS e gli specialisti nella interpretazione delle complesse sintomatologie delle MR e nella formulazione del sospetto diagnostico, per evitare i ritardi nella diagnosi e nella presa in carico.

Il Coordinamento regionale MR, anche in collaborazione con le Aziende Sanitarie, predisporrà un piano formativo per il triennio 2024-2026, prevedendo attività formative dedicate alle malattie rare e indirizzate ai medici di medicina generale, ai pediatri di libera scelta, a medici ospedalieri e specialisti, a farmacisti e a tecnici sanitari, coinvolgendo attivamente le associazioni dei pazienti e i loro familiari.

I contenuti di tali attività dovranno riguardare anche le modalità di accesso alle reti di assistenza dedicate alla gestione del malato raro, i percorsi definiti per la presa in carico di tali persone, i trattamenti disponibili e le modalità per accedervi.

8. INFORMAZIONE

Le persone affette dalle MR e i loro familiari incontrano spesso difficoltà nell'ottenere le informazioni di loro interesse, con una qualità facilmente identificabile.

La Regione e le aziende sanitarie devono attivare dei siti dedicati alle persone affette da malattie rare, dove è descritta l'organizzazione della rete regionale e aziendale e dove sono disponibili informazioni sulla normativa, sui diritti, sulle modalità di accesso, sulle prestazioni erogabili e sui contatti per l'accesso diretto ai Presidi ospedalieri accreditati.

Pertanto, al fine di diffondere informazioni, in modo integrato con le attività correlate, ai cittadini, a medici specialisti, ai medici di medicina generale (MMG) e pediatri di libera scelta (PLS), verrà istituito il portale web regionale dedicato alle Malattie Rare, mediante il quale sarà possibile

accedere ai portali web dedicati alle malattie rare di ciascun presidio ospedaliero, che dovranno essere obbligatoriamente presenti all'interno del sito istituzionale aziendale.

9. RICERCA

Le malattie rare sono un cospicuo ed eterogeneo gruppo di patologie umane (circa 7.000-8.000) definite tali per la loro bassa diffusione nella popolazione. Nel loro insieme costituiscono un problema sanitario importante e coinvolgono milioni di persone in tutto il mondo.

Circa l'80% dei casi è di origine genetica, per il restante 20% si tratta di malattie multifattoriali derivate, oltre che da una suscettibilità individuale, anche da altri fattori (ad esempio, alcuni fattori ambientali, alimentari) oppure dall'interazione tra cause genetiche e ambientali. Esiste una grande differenza rispetto all'età in cui compaiono, alcune possono manifestarsi in fase prenatale, altre alla nascita o durante l'infanzia, altre ancora in età adulta. Nonostante la loro numerosità ed eterogeneità, le malattie rare sono accomunate da diversi aspetti che includono: la difficoltà per il malato a ottenere una diagnosi appropriata e rapida, la rara disponibilità di cure risolutive, l'andamento della malattia spesso cronico-invalidante, il peso individuale, familiare e sociale rilevante.

Ed è proprio per tali motivi, che, nonostante i numerosi progressi, la ricerca scientifica va ulteriormente incentivata per comprendere i meccanismi alla base delle malattie rare e sviluppare nuovi approcci diagnostici e terapeutici.

Allegato 1 - Presidi ospedalieri della rete MR e Centri di Riferimento per le MR

Allegato 2 - Centri per sola certificazione di malattia rara