

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Il Registro Nazionale  
e i Registri Regionali/interregionali  
delle malattie rare.  
Rapporto anno 2011**

A cura di *Domenica Taruscio*  
*Centro Nazionale Malattie Rare*

ISSN 1123-3117  
**Rapporti ISTISAN**  
**11/20**

Istituto Superiore di Sanità

**Il Registro Nazionale e i Registri Regionali/interregionali delle malattie rare. Rapporto anno 2011.**

A cura di Domenica Taruscio

2011, vi, 98 p. Rapporti ISTISAN 11/20

Questo rapporto illustra il sistema di sorveglianza delle Malattie Rare (MR) realizzato in Italia. Tale sistema è costituito dal Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), istituito all'Istituto Superiore di Sanità (Art. 3 del Decreto Ministeriale 279/2001) e dai Registri regionali/interregionali. Il rapporto è diviso in vari capitoli che forniscono informazioni su: il quadro sulle iniziative europee nelle MR; l'evoluzione nel tempo del contesto normativo, programmatico e istituzionale della rete nazionale italiana dedicata alle MR; le fasi della pianificazione e implementazione dell'RNMR; la descrizione dei registri regionali/interregionali che forniscono i dati epidemiologici all'RNMR; la valutazione della qualità dei dati; alcuni modelli metodologici per la stima di indicatori epidemiologici. Infine, vengono illustrati i risultati epidemiologici ottenuti a livello nazionale nel periodo 2007-2010. Questo sistema possiede enormi potenzialità per intraprendere decisioni di sanità pubblica e per stimolare ricerche scientifiche su singole MR o gruppi di esse.

*Parole chiave:* Registro; Malattie rare; Sorveglianza; Incidenza; Prevalenza

Istituto Superiore di Sanità

**National registry and regional/interregional registries for rare diseases. Year 2011 report.**

Edited by Domenica Taruscio

2011, vi, 98 p. Rapporti ISTISAN 11/20 (in Italian)

This report describes the surveillance system for Rare Diseases (RD) in Italy. This system is composed by the Italian National Registry for RD (NRRD), established at the Istituto Superiore di Sanità (National Institute of Health in Italy) in compliance with Art. 3 of the Ministry Decree 279/2001, and by the regional /interregional registries. The report consists of chapters providing information on: the European framework on RD initiatives; the evolution of the Italian regulatory and institutional context; steps for planning and implanting of the NRRD; description of the regional/interregional registries which provide the epidemiological data to the NRRD; data quality assessment; methodological models for the estimation of epidemiological indicators. Finally, the report describes the epidemiological results obtained during the period 2007-2010. The report highlights the strengths of this system for public health initiatives and its potentialities to stimulate research on specific RD or groups of them.

*Key words:* Registry; Rare diseases; Surveillance; Incidence; Prevalence

Si ringrazia Elvira Agazio, Daniela Coclite, Roberto Esposito, Rita Ferrelli, Antonello Napoletano, Daniela Pierannunzio, Paolo Salerno per il contributo offerto alle discussioni del gruppo di lavoro e Giorgio Vincenti per il supporto tecnico alla realizzazione del rapporto.

Per informazioni su questo documento scrivere a: [domenica.taruscio@iss.it](mailto:domenica.taruscio@iss.it).

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it).

Citare questo documento come segue:

Taruscio D (Ed.). *Il Registro Nazionale e i Registri Regionali/interregionali delle malattie rare. Rapporto anno 2011*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011 (Rapporti ISTISAN 11/20).

---

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*  
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*  
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



Hanno contribuito a questo Rapporto:

|                         |   |
|-------------------------|---|
| Marco ALFÒ              | <i>Dipartimento di Statistica, Probabilità e Statistiche Applicate DSPSA, Facoltà di Scienze Statistiche, "Sapienza" Università di Roma</i>   |
| Maria AVOLIO            | <i>ISFOL, ex Istituto Affari Sociali</i>  |
| Fabio CANDURA           | <i>Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità</i>   |
| Maria Elena DI BATTISTA | <i>Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità</i>   |
| Luca FERRARI            | <i>Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità</i>   |
| Yllka KODRA             | <i>Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità</i>   |
| Simone MONTAGNOLI       | <i>ISFOL, ex Istituto Affari Sociali</i>  |
| Maria PUOPOLO           | <i>Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità</i>  |
| Irene ROCCHETTI         | <i>Centro Nazionale Malattie Rare (ISS) e Dipartimento di Statistica, Probabilità e Statistiche Applicate - DSPSA della Facoltà di Scienze Statistiche, "Sapienza" Università di Roma</i> |
| Amedeo SPAGNOLO         | <i>ISFOL, ex Istituto Affari Sociali</i>  |
| Domenica TARUSCIO       | <i>Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità</i>   |
| Luciano VITTOZZI        | <i>Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità</i>   |

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Generoso ANDRIA          | <i>Regione Campania</i>                         |
| Giuseppina ANNICCHIARICO | <i>Regione Puglia</i>                           |
| Antonello ANTONELLI      | <i>Regione Sardegna</i>                         |
| Simone BALDOVINO         | <i>Regione Piemonte e Regione Valle d'Aosta</i> |
| Rosalba BARONE           | <i>Regione Calabria</i>                         |
| Bruno BEMBI              | <i>Regione Friuli-Venezia Giulia</i>            |
| Fabrizio BIANCHI         | <i>Regione Toscana</i>                          |
| Claudio CASTELLAN        | <i>Provincia Autonoma di Bolzano</i>            |
| Paola CASUCCI            | <i>Regione Umbria</i>                           |
| Mario CICCHETTI          | <i>Regione Molise</i>                           |
| Domenico DI LALLO        | <i>Regione Lazio</i>                            |
| Maria Lucia DI NUNZIO    | <i>Regione Molise</i>                           |
| Annunziata DI PALMA      | <i>Provincia Autonoma di Trento</i>             |
| Paola FACCHIN            | <i>Regione Veneto</i>                           |
| Simona FECAROTTA         | <i>Regione Campania</i>                         |
| Orazio GABRIELLI         | <i>Regione Marche</i>                           |
| Carlo LUCCHINA           | <i>Regione Lombardia</i>                        |
| Monica MAZZUCATO         | <i>Regione Veneto</i>                           |
| Giandomenico PALKA       | <i>Regione Abruzzo</i>                          |
| Anna PIERINI             | <i>Regione Toscana</i>                          |
| Dario ROCCATELLO         | <i>Regione Piemonte e Regione Valle d'Aosta</i> |
| Mirella ROSSI            | <i>Regione Liguria</i>                          |
| Salvatore SCONDOTTO      | <i>Regione Sicilia</i>                          |
| Maria Giovanna TROTTA    | <i>Regione Basilicata</i>                       |
| Maria VIZIOLI            | <i>Regione Emilia-Romagna</i>                   |
| Matteo VOLTA             | <i>Regione Emilia-Romagna</i>                   |

Silvia ARCÀ, Maria Elena CONGIU, Maurizio MASULLO  
*Direzione generale della programmazione sanitaria, dei livelli essenziali di assistenza e dei principi etici di sistema, Ministero della Salute*



# INDICE

|   |    |
|---|----|
| <b>Presentazione</b> .....  | v  |
| <b>Malattie rare e sanità pubblica in Europa</b> .....  | 1  |
| Background.....   | 1  |
| Codifica e classificazione .....  | 1  |
| Malattie Rare e sanità pubblica in Europa.....  | 2  |
| <b>Evoluzione del contesto normativo, programmatico e istituzionale della rete nazionale italiana dedicata alle malattie rare</b> ..... | 5  |
| Decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124 .....  | 5  |
| Piano Sanitario Nazionale (PSN) 1998-2000 .....   | 5  |
| Decreto Ministeriale del 18 maggio 2001, n. 279.....  | 5  |
| PSN 2001-2003.....  | 6  |
| Accordo tra Ministro della Salute, Regioni e Province autonome (2002) .....   | 6  |
| PSN 2003-2005.....  | 6  |
| PSN 2006-2008.....  | 7  |
| Accordo tra Governo, Regioni e Province autonome (2007).....  | 7  |
| Decreto Ministeriale 15 aprile 2008 .....   | 7  |
| Istituzione delle reti regionali/interregionali per le MR.....  | 7  |
| Istituzione del Centro Nazionale Malattie Rare (2008) .....   | 8  |
| <b>Realizzazione del Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR)</b> .....  | 9  |
| Indagine conoscitiva .....  | 9  |
| Obiettivi.....  | 9  |
| Prima fase di sviluppo dell’RNMR: 2001-2006 .....   | 10 |
| Seconda fase di sviluppo dell’RNMR: 2007-2009 .....   | 10 |
| Software sviluppati dall’ISS .....  | 10 |
| Attività formativa realizzata presso le Regioni per lo sviluppo dell’RNMR.....  | 12 |
| Il sito del CNMR: l’area dedicata all’RNMR .....  | 12 |
| Applicazione del Codice in materia di protezione dei dati personali.....  | 13 |
| <b>Registri regionali/interregionali</b> .....  | 14 |
| Regione Abruzzo: Registro delle Malattie Rare .....   | 16 |
| Regione Basilicata: Registro Regionale Malattie Rare.....   | 17 |
| Regione Calabria: Registro Regionale Malattie Rare .....  | 18 |
| Regione Campania.....   | 19 |
| Regione Emilia-Romagna: Registro Malattie Rare Emilia-Romagna .....   | 21 |
| Regione Friuli-Venezia Giulia: Registro Regionale delle Malattie Rare della Regione Friuli-Venezia Giulia.....                          | 23 |
| Regione Lazio: Registro Lazio Malattie Rare .....   | 25 |
| Regione Liguria .....   | 27 |
| Regione Lombardia: Registro Lombardo delle Malattie Rare (RLoMR).....   | 30 |
| Regione Marche: Registro Regionale delle Malattie Rare - Regione Marche.....  | 35 |
| Regione Molise: Registro Malattie Rare Regione Molise .....   | 37 |
| Regione Piemonte: Registro della Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d’Aosta .....                      | 38 |
| Regione Puglia.....   | 41 |
| Regione Sardegna: Registro Malattie Rare Sardegna.....  | 42 |
| Regione Sicilia: Registro Siciliano Malattie Rare .....   | 44 |

|  |           |
|--|-----------|
| Regione Toscana: Registro Toscano Malattie Rare (RTMR) .....   | 45        |
| Provincia Autonoma di Trento: Registro Malattie Rare Provincia Autonoma di Trento.....   | 48        |
| Provincia Autonoma di Bolzano: Registro provinciale Malattie Rare (RpMR) .....   | 50        |
| Regione Umbria: Registro Regionale Malattie Rare .....   | 52        |
| Regione Veneto: Registro Regionale delle Malattie Rare - Regione del Veneto .....  | 53        |
| <b>Procedure di controllo di qualità dei dati</b> .....  | <b>57</b> |
| Premessa .....   | 57        |
| Validazione delle schede di segnalazione di MR inviate dai Registri regionali/interregionali all’RNMR .....                                | 57        |
| Valutazione della qualità del dataset condiviso .....  | 60        |
| Conclusioni .....  | 63        |
| <b>Le Malattie Rare segnalate all’RNMR</b> .....   | <b>64</b> |
| <b>Sviluppo di modelli analitici per la stima di indicatori epidemiologici: metodologie e applicazioni future dei dati dell’RNMR</b> ..... | <b>74</b> |
| Stima dell’incidenza partendo da una sola fonte .....  | 74        |
| Integrazione con altre fonti informative: stima di prevalenza.....   | 84        |
| Sviluppo di modelli analitici per la stima del fenomeno della mobilità interregionale nelle Malattie Rare .....                            | 89        |
| <b>Discussione</b> .....   | <b>94</b> |
| <b>Conclusioni e indirizzi per il futuro</b> .....   | <b>96</b> |
| <b>Sitografia di riferimento</b> .....   | <b>97</b> |

## PRESENTAZIONE

Il presente Rapporto ISTISAN illustra l'attuale stato dell'arte del sistema "Registro nazionale, Registri regionali e interregionali delle Malattie Rare" che il nostro Paese ha messo in atto per eseguire la sorveglianza delle malattie rare (MR).

Vengono descritti la storia del Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) e dei Registri regionali/interregionali delle MR, le procedure di validazione dei dati, le MR censite all'RNMR nel periodo compreso tra il 30/06/2007-30/06/2010 e lo sviluppo di alcuni modelli analitici per la stima di indicatori epidemiologici.

L'RNMR è stato istituito all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) mediante il Decreto Ministeriale (DM) 279/2001 (Art. 3) e ha avuto successive implementazioni mediante gli Accordi Stato-Regioni del 2002 e 2007.

L'RNMR costituisce lo strumento principale di sorveglianza delle MR su scala nazionale; l'obiettivo prioritario è la produzione di evidenze epidemiologiche a supporto sia della definizione e dell'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza sia delle politiche e della programmazione nazionale. Inoltre l'RNMR ha i seguenti ulteriori obiettivi: a) stimare la prevalenza e l'incidenza delle diverse MR; b) caratterizzarne la distribuzione sul territorio nazionale; c) stimare la migrazione sanitaria dei pazienti; d) stimare il ritardo diagnostico. Per poter rispondere in maniera soddisfacente agli obiettivi prefissati, è necessario utilizzare dati che soddisfino requisiti di qualità adeguatamente elevati.

I Registri regionali/interregionali sono stati istituiti in seguito al DM 279/2001 in tempi e con modalità diverse nelle varie Regioni. I primi Registri ad essere attivati hanno iniziato la loro attività nel corso del 2002, altri sono stati attivati negli anni successivi, fino agli ultimi implementati nel corso del 2010.

Oltre che per la data di inizio attività, i Registri regionali/interregionali si differenziano per la loro organizzazione, per la tipologia di informazioni che raccolgono e processano e per le finalità ad essi attribuite dalle Amministrazioni regionali/provinciali. In particolare, alcuni di essi hanno finalità principalmente epidemiologiche e di supporto alla programmazione regionale, oltre che di adempimento al debito informativo che le Regioni hanno verso il Registro Nazionale. Altri hanno principalmente il compito di supportare l'assistenza e la presa in carico delle persone con MR, raccogliendo e rendendo disponibile l'informazione ai servizi e agli operatori via via coinvolti per la realizzazione degli interventi diagnostico-terapeutici compresi nei percorsi individuali di assistenza. A partire da questa informazione clinico-assistenziale vengono poi ricavate informazioni di carattere epidemiologico a supporto delle attività di programmazione, controllo e monitoraggio regionali e per alimentare il flusso informativo nazionale verso l'RNMR. Un ulteriore elemento che caratterizza alcuni Registri regionali è stata la progressiva realizzazione di Accordi tra Amministrazioni regionali/provinciali che hanno portato alla realizzazione di registri interregionali, in particolar modo quello del Piemonte-Valle d'Aosta e quello del Veneto-Provincia Autonoma di Trento-Provincia Autonoma di Bolzano-Emilia-Romagna-Liguria, e dal 2011 Campania e Puglia.

Questo sistema di sorveglianza nazionale, unico nel suo genere nel panorama europeo e internazionale, costituisce un prezioso e articolato complesso, composto da numerose e diversificate componenti che sono parte attiva e integrante dell'intera rete nazionale delle Malattie Rare: i Presidi, ufficialmente identificati dalle regioni e abilitati alla registrazione dei casi e alla presa in carico dei pazienti, inviano i dati raccolti al Registro regionale; i registri regionali/interregionali, dopo un processo di validazione, inviano il flusso epidemiologico contenuto nel dataset condiviso all'RNMR situato all'interno del Centro Nazionale Malattie

Rare (CNMR) dell'ISS. Al CNMR, un Gruppo di lavoro multidisciplinare procede all'acquisizione dei dati, effettua appropriati controlli di qualità ed esegue le analisi.

Riunioni di lavoro organizzate *ad hoc* fra gli operatori dell'RNMR, i responsabili dei Registri regionali/interregionali, rappresentanti del Ministero della Salute e altri esperti del settore vengono periodicamente effettuate (almeno semestralmente) all'ISS, per discutere sia temi di interesse generale che argomenti specifici connessi all'intero sistema di sorveglianza.

Dall'analisi dei dati sono emerse alcune importanti criticità (soprattutto relative a completezza e aggiornamento), connesse anche alla complessità della materia trattata; queste, se opportunamente affrontate e corrette, porteranno a un grande arricchimento in termini di informazioni scientifiche.

Queste ultime potranno costituire una solida base, utile sia per intraprendere decisioni di sanità pubblica (nazionale e/o regionale) che per stimolare e sviluppare ulteriori ricerche scientifiche mirate a singole MR o gruppi di esse.

In conclusione l'RNMR rappresenta un importante strumento per potenziare lo sviluppo di collaborazioni scientifiche nazionali e internazionali nel settore delle malattie rare e farmaci orfani.

Enrico Garaci  
*Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità*

# MALATTIE RARE E SANITÀ PUBBLICA IN EUROPA

## Background

Le Malattie Rare (MR) sono un ampio gruppo di patologie umane, definite dalla bassa prevalenza nella popolazione.

Nell'insieme sono circa 7-8000, di cui circa l'80% su base genetica, il restante 20% riconoscono una base multifattoriale, cui concorrono fattori ambientali, alimentari, ecc. Esse sono, oltre che numerose, molto eterogenee per età di insorgenza, eziopatogenesi e sintomatologia; possono interessare uno o più organi e apparati dell'organismo. Per queste caratteristiche, queste malattie sono accomunate dalla loro complessità e dalla difficoltà di effettuare una tempestiva e corretta diagnosi; infine, solo una piccola percentuale di esse può contare su terapie risolutive. Nonostante la bassa prevalenza delle singole patologie, le MR costituiscono un problema sanitario importante, in quanto sono spesso croniche e invalidanti oppure costituiscono causa di mortalità precoce; inoltre, essendo molto numerose, nel loro insieme interessano un numero non trascurabile di cittadini e di famiglie.

Ad oggi, non esiste una definizione uniforme a livello mondiale di MR. L'Unione Europea (UE) definisce rara una patologia che ha una prevalenza non superiore a 5 per 10.000 nell'insieme della popolazione comunitaria. Alcuni paesi europei, tuttavia, mantengono definizioni difformi da quella UE. Ad esempio, il Regno Unito, non identifica le MR, ma definisce le strategie di intervento in base alla domanda di servizi sanitari specialistici nella popolazione. La definizione adottata negli USA è meno restrittiva rispetto a quella europea, in quanto viene definita rara una malattia con una prevalenza inferiore a 7,5 su 10.000; infine, in Giappone la definizione fa riferimento ad una prevalenza inferiore a 4 su 10.000.

Appare evidente come le dimensioni del problema e la possibilità di adottare strategie condivise e collaborazioni internazionali dipendano anche dalla adozione di una definizione e di una soglia di prevalenza comuni.

## Codifica e classificazione

Un importante problema connesso alle MR è la loro classificazione e codifica che risultano estremamente complesse e difficoltose a causa di vari fattori, fra i quali eterogeneità delle patologie, difficoltà dell'accuratezza diagnostica, inadeguatezza dei correnti sistemi di codifica e classificazione. Questi ultimi sono processi di traduzione della diagnosi di una malattia in codici e rappresentano un'operazione difficile, nella misura in cui la terminologia medica utilizzata è diversa da quella contenuta nella classificazione adoperata. In modo particolare per le MR, i problemi riguardanti la codifica hanno un impatto ancora maggiore. Codici inappropriati possono, infatti, influenzare in maniera significativa le statistiche di queste malattie che per definizione, essendo rare, si basano su pochi casi. L'attuale riferimento internazionale per la classificazione delle malattie è l'*International Classification of Diseases* (ICD), coordinato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Esistono varie versioni di ICD utilizzate nei diversi paesi, in generale attualmente questo sistema non è soddisfacente per molte MR: poche MR hanno codici univoci specifici, alcune sono codificate all'interno di gruppi, molte sfuggono completamente al sistema di classificazione non possedendo alcuna codifica.

L'ICD-9-CM (*International Classification of Diseases - 9th revision - Clinical Modifications*), ampiamente utilizzato anche nel nostro paese, risulta sotto molti aspetti insoddisfacente e così pure l'ICD-10. In quest'ultimo sistema, le malattie sono raccolte in 23 categorie principali e 470 gruppi. L'individuazione univoca delle singole MR incluse in tali gruppi non è sempre possibile; ad esempio, il codice di classificazione ICD-10 assegnato alla malattia di Marfan è condiviso con più di altre venti patologie.

Il miglioramento della codifica e della classificazione delle MR è un obiettivo prioritario a livello nazionale e internazionale per migliorare la rintracciabilità dei casi nei sistemi informativi sanitari (es. Schede di Dimissioni Ospedaliere-SDO). Tali flussi rappresentano una fonte informativa importante sui bisogni assistenziali, costituiscono una delle basedati per la produzione di statistiche di dati di morbosità e di efficacia e qualità dei sistemi sanitari, e rappresentano uno strumento indispensabile per adottare appropriate ed efficaci misure di sanità pubblica.

Con tale consapevolezza, nel 2004 la Commissione Europea (CE) ha istituito un Gruppo di Lavoro (GdL) sulla Codifica e classificazione delle MR. Questo Gruppo, coordinato dalla *chairperson* dell'EUCERD (*European Union Committee of Experts on Rare Diseases*), collabora con l'OMS per il processo di revisione dell'ICD.

Uno degli obiettivi principali di questo GdL, al quale collaborano direttamente il CNMR e come Coordinatori di *work-packages* alcune Regioni italiane, è di creare un forum di discussione e di confronto tra vari operatori interessati alla classificazione e codifica (clinici, epidemiologi, statistici, ecc.) per contribuire attivamente al processo di revisione dell'ICD, in particolare, della revisione dell'ICD-10 e alla realizzazione dell'ICD-11.

In armonia con le iniziative europee, il CNMR, oltre a partecipare al GdL internazionale, sta collaborando con le Regioni, il Ministero della Salute e altri esperti del settore a varie attività a livello nazionale, finalizzate a migliorare la codifica e classificazione delle MR. Di particolare rilievo è la creazione e il coordinamento di una *Community* italiana (Gruppo di lavoro italiano) con lo scopo di a) condividere la codifica ICD-9-CM delle MR incluse nell'allegato del D. M. 279/2001; b) contribuire al processo di aggiornamento e revisione dell'ICD-10 verso l'ICD-11.

## Malattie Rare e sanità pubblica in Europa

Le MR, per le loro peculiarità, sono state identificate sia dai singoli Stati Membri che dalla Comunità europea, come uno dei settori in cui il valore aggiunto ottenuto dall'azione di contesto a scala europea potrà dare il suo maggior contributo. Sono quindi stimolate sia le iniziative regionali e nazionali, sia collaborazioni trans-nazionali.

La consapevolezza dell'importanza e dell'articolazione del problema sanitario costituito dalle MR è maturata gradualmente nel dibattito tra autorità sanitarie nazionali promosso dall'UE. Le principali tappe dell'intervento sanitario in questa area sono riassunte qui di seguito:

**1999** - Le MR sono state identificate dalla CE come settore prioritario di un'azione comunitaria nel campo della sanità pubblica nel 1999. Il Parlamento europeo e il Consiglio hanno approvato la Decisione N. 1295/1999/CE del 29 aprile 1999 che, nel quadro delle azioni nel settore della sanità pubblica (1999-2003), adottava un programma di azione comunitaria sulle MR con i seguenti obiettivi:

- il miglioramento delle conoscenze scientifiche sulle MR, incentivando la creazione di una rete europea d'informazione per i pazienti e le loro famiglie;
- la formazione e l'aggiornamento degli operatori sanitari, al fine di migliorare la diagnosi precoce;

- il rafforzamento della collaborazione internazionale tra le organizzazioni di volontariato e professionali impegnati nell'assistenza;
- il sostegno del monitoraggio delle MR negli Stati membri.

**2000** - Nel 2000 è stato pubblicato sulla Gazzetta ufficiale della Comunità europea il Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio concernente i medicinali orfani.

(CE) N. 141/2000). Scopo del regolamento era di istituire una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinali orfani e di offrire incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani così qualificati. L'art. 4 di questo regolamento ha istituito, in seno all'Agenzia europea per i farmaci (EMA, *European Medicines Agency*, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)), il comitato per i medicinali orfani COMP (*Committee on Orphan Medicinal Products*), [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) > Committees > COMP.

**2003-2008** - Obiettivo generale del Primo Programma Comunitario era quello di supportare le politiche nazionali in ambito sanitario degli Stati Membri e contribuire all'incremento delle azioni solidaristiche tra gli Stati Membri attraverso la promozione della salute e della sicurezza migliorando le azioni di sanità pubblica. Obiettivi specifici erano: i) migliorare la salute dei cittadini; ii) promuovere la salute e ridurre le iniquità di salute tra i gruppi di popolazione; iii) accrescere l'informazione e la conoscenza. In questo ultimo obiettivo si richiamava espressamente il valore aggiunto offerto dalle organizzazioni dei pazienti colpiti da MR nella creazione e condivisione di conoscenza nei diversi ambiti relativi alle MR.

**2004** - Nel 2004 viene istituita la *Rare Diseases Task Force* (RDTF) presso la Direzione Generale Salute e Consumatori dell'Unione Europea (*EU - DG Health and Consumer*), istituita con Decisione della Commissione 2004/192/EC del 25 febbraio 2004 sul programma di "*Community action in the field of public health*" (2003-2008). La RDTF era costituita da numerosi componenti fra cui i responsabili dei progetti di ricerca e sanità pubblica sulle MR, finanziati dalla CE, da altri esperti provenienti dai vari Stati Membri, da rappresentanti dell'Agenzia europea dei prodotti medicinali e delle Associazioni dei pazienti. L'obiettivo principale della RDTF era di assistere la CE nella promozione delle migliori strategie per la prevenzione, diagnosi e trattamento delle MR, riconoscendo il grande valore aggiunto proveniente dal coordinamento di azioni a scala europea. Gli obiettivi specifici erano numerosi e includevano il miglioramento dell'informazione su diagnosi, screening, trattamento e cura delle MR; promozione di network di centri di *expertise* per la diagnosi e cura delle MR; promozione della sorveglianza e della disponibilità di dati epidemiologici di elevata qualità e comparabili in Europa; promozione dello sviluppo di sistemi di classificazione internazionale e codifica delle MR, anche in collaborazione con l'OMS; promozione della diffusione di buone pratiche cliniche per migliorare la qualità di vita delle persone con MR.

**2008-2013** - Le MR sono una priorità anche nel secondo programma di azione comunitaria sulle MR nel settore della sanità pubblica (2008-2013).

Le due principali linee di azione sono: facilitare lo scambio di informazioni mediante i network esistenti sulle MR e sviluppare strategie per migliorare il coordinamento delle attività a livello europeo e la cooperazione trans-nazionale.

**2008** – La Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle Regioni "Le malattie rare: una sfida per l'Europa" viene adottata l'11 novembre 2008. La Comunicazione delinea una strategia comunitaria per supportare gli Stati Membri nella diagnosi, trattamento e cura dei cittadini

europei con MR relativa a tre aree principali: i) migliorare il riconoscimento e la visibilità delle MR; ii) supportare i piani o le strategie nazionali per le MR nei Paesi membri; iii) rafforzare la cooperazione e il coordinamento per le MR a livello europeo.

**2009** - Viene adottata la Raccomandazione del Consiglio dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle MR. Questo documento raccomanda agli Stati Membri di i) elaborare e adottare piani e strategie nazionali per le MR preferibilmente entro il 2013, al fine di orientare e strutturare gli interventi pertinenti nel settore delle MR nel quadro dei loro sistemi sanitari e sociali; prendere atto dell'elaborazione di orientamenti e raccomandazioni per la progettazione di interventi nazionali elaborati dal progetto EUROPLAN (progetto europeo coordinato dal CNMR ISS, [www.europlanproject.eu](http://www.europlanproject.eu)); ii) mirare a assicurare che le MR siano adeguatamente codificate e rintracciabili in tutti i sistemi informativi sanitari, incoraggiando un riconoscimento adeguato di tali malattie nei sistemi di assistenza e rimborso nazionali basati sull'ICD, nel rispetto delle procedure nazionali; iii) incentivare la ricerca sulle MR e promuovere la partecipazione di ricercatori nazionali a progetti di ricerca sulle MR finanziati a tutti i livelli appropriati, compreso quello comunitario; iv) individuare centri di *expertise* nel proprio territorio nazionale entro la fine del 2013 e considerare la possibilità di promuoverne la creazione; promuovere la partecipazione di tali centri alle reti europee; v) sostenere la condivisione a livello europeo delle migliori pratiche di diagnosi e assistenza medica, la formazione degli operatori, lo sviluppo di orientamenti europei sui test diagnostici e screening; vi) consultare i pazienti sulle politiche nel settore delle MR, facilitare l'accesso dei pazienti ad informazioni aggiornate, promuovere le attività svolte dalle organizzazioni di pazienti, quali sensibilizzazione, formazione, scambio di informazioni e migliori pratiche, costruzione di reti e coinvolgimento dei pazienti molto isolati; vii) in collaborazione con la Commissione, mirare a garantire, attraverso adeguati meccanismi di finanziamento e cooperazione, la sostenibilità a lungo termine delle infrastrutture create nel campo dell'informazione, della ricerca e dell'assistenza per le MR.

**2010 - Il Comitato europeo di esperti sulle malattie rare (*European Union Committee of Experts on Rare Diseases - EUCERD*)**

Il Comitato europeo di esperti sulle malattie rare (*European Union Committee of Experts on Rare Diseases - EUCERD*) è stato formalmente istituito con Decisione della CE n. 2009/872/EC del 30 novembre 2009. EUCERD sostituisce la *Rare Diseases Task Force* (RDTF) della CE.

EUCERD ha l'obiettivo di coadiuvare la CE per l'elaborazione e l'attuazione delle azioni comunitarie nel settore delle MR, in collaborazione e consultazione con gli Stati Membri, le autorità europee competenti in materia di ricerca e di azione di sanità pubblica e altri soggetti interessati che operano nel settore.

Ulteriori informazioni sui compiti specifici del comitato sono disponibili all'indirizzo web <http://www.eucerd.eu/>.

# **EVOLUZIONE DEL CONTESTO NORMATIVO, PROGRAMMATICO E ISTITUZIONALE DELLA RETE NAZIONALE ITALIANA DEDICATA ALLE MALATTIE RARE**

## **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”.

Tale decreto contribuisce alla tutela della salute e a garantire l’accesso ai servizi alla totalità dei propri assistiti, senza distinzioni individuali o sociali, finalità proprie del Sistema Sanitario Nazionale, attraverso la identificazione dei criteri, gli ambiti e le modalità di applicazione del sistema di partecipazione al costo delle prestazioni, nonché i criteri di esenzione dalla stessa per i singoli assistiti in relazione alla situazione economica del nucleo familiare e alle condizioni di malattia. In questo contesto (art. 5), le malattie rare e le malattie croniche e invalidanti sono individuate tra le condizioni aventi diritto all’esenzione dalla partecipazione per le prestazioni di assistenza sanitaria da individuare in regolamenti specifici.

Il testo completo del Decreto legislativo 124/1998 è disponibile all’indirizzo web <http://www.normativasanitaria.it/jsp/dettaglio.jsp?id=20228>.

## **Piano Sanitario Nazionale (PSN) 1998-2000**

Per la prima volta nel nostro Paese, il Piano Sanitario Nazionale (PSN) 1998-2000 ha individuato tra i suoi obiettivi di salute la sorveglianza delle patologie rare.

In particolare, il PSN proponeva il rafforzamento delle iniziative volte a garantire:

- la diagnosi appropriata e tempestiva;
- il pronto riferimento a centri specialistici per il trattamento;
- la promozione di attività di prevenzione;
- il sostegno alla ricerca scientifica, soprattutto riguardo allo sviluppo di nuove terapie.

Lo stesso PSN indicava gli interventi prioritari da realizzare per il triennio 1998-2001, che includevano: i) identificazione di centri e costituzione di una rete di Presidi tra essi collegati per la diagnosi e il trattamento di singole patologie e gruppi di esse; ii) avvio di un programma nazionale di ricerca, finalizzato al miglioramento delle modalità di prevenzione, diagnosi precoce e assistenza, nonché all’identificazione di nuovi approcci terapeutici; iii) sviluppo di interventi diretti al miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti da patologie rare; iv) realizzazione di programmi di informazione ai pazienti affetti da patologie rare e alle loro famiglie; v) miglioramento dell’accessibilità ai farmaci dei pazienti.

## **Decreto Ministeriale del 18 maggio 2001, n. 279**

Il Decreto Ministeriale del 18 maggio 2001, n. 279 rappresenta il regolamento previsto dal Decreto legislativo 29 Aprile 1998, n. 124 (art. 5, comma 1, lettera b) per quanto riguarda l’assistenza sanitaria ai pazienti di MR.

Il DM 279/2001 disciplina le modalità di esenzione dalla partecipazione al costo delle MR per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli di assistenza sanitaria e

individua specifiche forme organizzative per assicurare le appropriate prestazioni sanitarie ai soggetti colpiti dalle suddette malattie.

A tale scopo, viene istituita la Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle MR. La rete è costituita da Presidi, preferibilmente ospedalieri, appositamente individuati dalle Regioni. Tale rete è dedicata alla collaborazione e allo scambio di informazioni per facilitare la diagnosi, il trattamento e l'assistenza dei pazienti colpiti da MR e include l'RNMR e i Registri locali o regionali. L'RNMR è istituito dallo stesso DM 279/2001 al fine di consentire la programmazione nazionale degli interventi volti alla tutela dei soggetti affetti da MR e di attuare la sorveglianza delle stesse (art. 3). Tale rete quindi è all'origine di flussi di informazioni sanitarie che, attraverso registri regionali e interregionali, vengono centralizzate all'RNMR con sede all'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Il DM 279/2001 riporta anche l'elenco di MR (singole malattie e gruppi di esse) per le quali è riconosciuto il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria (allegato 1) (art. 4). Vengono descritti il percorso dell'assistito, dal sospetto diagnostico fino al riconoscimento del diritto all'esenzione (art. 5), la modalità di erogazione delle prestazioni (art. 6) e la modalità di prescrizione delle prestazioni (art. 7). Infine, viene contemplato l'aggiornamento dei contenuti del regolamento, con cadenza almeno triennale (art. 8).

Il testo completo del DM 279/2001 è disponibile all'indirizzo web <http://www.iss.it/binary/cnmr/cont/DM279-2001.1205943575.pdf>.

### **PSN 2001-2003**

Il PSN 2001-2003 inseriva la sorveglianza delle patologie rare come un obiettivo specifico per portare la sanità italiana in Europa. Inoltre segnalava le MR come patologie di particolare rilievo sociale.

### **Accordo tra Ministro della Salute, Regioni e Province autonome (2002)**

L'Accordo del 2002 tra Ministro della Salute, Regioni e Province autonome "sui criteri di individuazione e di aggiornamento dei Centri interregionali di riferimento delle malattie rare" rappresenta il primo passo per l'attuazione del DM 279/2001 attraverso il coordinamento delle competenze centrali e regionali in materia di servizi sanitari. Nel concordare sulla necessità di dare attuazione a tale decreto e di garantire coordinamento e operatività ai Presidi individuati dalle Regioni e ai percorsi diagnostico-terapeutici secondo principi di equità, efficacia ed efficienza nell'assistenza ai cittadini, istituisce il Gruppo tecnico interregionale permanente. Al Gruppo tecnico interregionale permanente vengono attribuiti compiti di coordinamento, collegamento, individuazione di strumenti operativi utili per l'operatività della rete dei presidi, per la diffusione di percorsi diagnostico-terapeutici e per la sorveglianza epidemiologica. Il testo completo dell'accordo è disponibile all'indirizzo <http://www.iss.it/binary/cnmr/cont/STATOREGIONI2002.1205943700.pdf>.

### **PSN 2003-2005**

Il PSN 2003-2005 riconosceva che le MR rappresentano un importante problema sociale. Ciò rendeva indispensabile un intervento pubblico coordinato al fine di ottimizzare le risorse disponibili. In tale ambito veniva sottolineata l'importanza a) della rete nazionale dedicata alle MR, mediante la quale sviluppare azioni di prevenzione, attivare la sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e alla terapia, promuovere l'informazione e la formazione, ridurre

l'onere che grava sui malati e sulle famiglie; b) dell'RNMR per avere a livello nazionale dati sulla prevalenza, incidenza e fattori di rischio delle diverse malattie.

## **PSN 2006-2008**

Il PSN 2006-2008 invitava le Regioni a realizzare collaborazioni tra i Presidi per la diagnosi e cura, al fine di garantire ai pazienti con MR un'assistenza omogenea su tutto il territorio nazionale. Inoltre veniva incoraggiato il potenziamento della Rete per le MR attraverso lo sviluppo di azioni miranti a migliorare le possibilità di cura.

## **Accordo tra Governo, Regioni e Province autonome (2007)**

L'Accordo del 2007 tra il Governo, le Regioni e le Province autonome "sul riconoscimento di Centri di coordinamento regionali e/o interregionali, di Presidi assistenziali sovregionali per patologie a bassa prevalenza e sull'attivazione dei Registri regionali e/o interregionali delle malattie rare", nel ribadire che la rete nazionale per le prestazioni sanitarie per le MR è costituita dalle reti regionali di presidi individuati dalle singole Regioni o attraverso specifici Accordi tra Amministrazioni regionali/provinciali, definisce competenze e funzioni dei Centri di Coordinamento regionali/interregionali, in particolare riguardanti la gestione dei Registri regionali/interregionali, il coordinamento dei presidi della rete per la diagnosi, terapia e assistenza alle persone con malattie rare, la consulenza e il supporto ai medici del SSN, l'informazione ai cittadini e il collegamento con le Associazioni di pazienti e familiari. Con questo Accordo viene definito un set di dati che deve essere raccolto da tutte le Regioni e inviato all'ISS e viene anche assunto l'impegno ad attivare i registri regionali entro il 31 marzo 2008 e a garantirne il collegamento con l'RNMR. Si prevede infine che i dati raccolti siano oggetto di rapporti annuali e di valutazione dell'attività svolta per il miglioramento dell'organizzazione della rete, anche in relazione alle prestazioni sanitarie per le patologie rare a bassa prevalenza (<1 per milione). Il testo completo dell'accordo è disponibile all'indirizzo web <http://www.iss.it/binary/cnmr/cont/STATOREGIONI2007.1205943700.pdf>.

## **Decreto Ministeriale 15 aprile 2008**

Il Decreto Ministeriale del 15 aprile 2008 "Individuazione dei Centri interregionali per le malattie rare a bassa prevalenza" (pubblicato in G.U. Serie Generale n. 227 del 27 settembre 2008) individua in via transitoria, nell'attesa che si attivino pienamente i Registri regionali e si acquisiscano sufficienti dati sulla prevalenza delle MR, come previsto dall'accordo fra Governo, Regioni e Province autonome del 2007, i Centri interregionali di riferimento per le MR a bassa prevalenza (<1 per milione). Il testo completo del decreto è disponibile all'indirizzo web <http://www.normativasanita.it/jsp/dettaglio.jsp?id=26309>.

## **Istituzione delle reti regionali/interregionali per le MR**

Istituzione delle reti regionali/interregionali per le MR, dei Presidi accreditati per le malattie rare, Istituzione dei Registri regionali/interregionali per le malattie rare, dei Coordinamenti regionali/interregionali per le malattie rare, emanazione delle Delibere di integrazione ai LEA per le persone con malattia rara.

Nell'ultimo decennio tutte le Regioni/Province Autonome italiane hanno disposto Piani Sanitari regionali/provinciali e/o altri atti di Consiglio o Giunta Regionali/provinciali nell'ambito delle Malattie Rare, costruendo un articolato contesto normativo e amministrativo, che viene a definire gli ambiti di azione e intervento delle singole Amministrazioni nei campi della prevenzione, diagnosi, trattamento, assistenza, formazione e ricerca per le malattie rare.

### **Istituzione del Centro Nazionale Malattie Rare (2008)**

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) è stato istituito con Decreto del Presidente dell'ISS nel 2008 con la missione di svolgere attività di ricerca, consulenza e documentazione sulle MR e farmaci orfani finalizzata a prevenzione, trattamento e sorveglianza delle stesse. Il CNMR è la sede dell'RNMR e la promozione delle attività operative finalizzate al suo sviluppo (Gazzetta Ufficiale n. 157 del 7 luglio 2008).

# REALIZZAZIONE DEL REGISTRO NAZIONALE MALATTIE RARE (RNMR)

## Indagine conoscitiva

Nel 1999-2000 l'ISS ha effettuato una indagine conoscitiva allo scopo di ottenere indicazioni sulla distribuzione sul territorio nazionale di basi di dati (archivi, registri, reclutamenti, ecc.) su patologie rare<sup>1</sup>.

Sono state individuate 600 strutture (ospedali, istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, altri istituti di ricerca, osservatori epidemiologici e associazioni di pazienti/famiglie) che, per le loro caratteristiche, si configuravano come strutture/enti potenzialmente in possesso di dati sanitari su MR.

Queste strutture sono state invitate a compilare e inviare all'ISS una Scheda Conoscitiva, appositamente elaborata.

Complessivamente, 144 strutture distribuite sul territorio nazionale hanno riferito di possedere basi di dati, variamente organizzate, su MR e sono pervenute all'ISS 1350 schede conoscitive. Dalla loro analisi sono state rilevate circa 600 patologie rare o gruppi di esse, variamente distribuiti sul territorio nazionale.

Da questa prima esperienza, l'ISS ha elaborato il primo modello di scheda di raccolta dati (Scheda di Arruolamento) per l'RNMR, che è stata condivisa a livello nazionale con gli esperti del settore.

## Obiettivi

Gli obiettivi dell'RNMR sono stabiliti dal DM 279/2001 (art. 3) integrati dagli Accordi Stato-Regioni 2002 e 2007. La finalità generale del Registro è quella di consentire la programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela dei pazienti con MR e di attuare la sorveglianza delle patologie rare. A questo scopo, viene riconosciuta al Registro la facoltà di raccogliere dati anagrafici, anamnestici, clinici, strumentali, laboratoristici e relativi ai fattori rischio e agli stili di vita di soggetti colpiti da MR, a fini di studio e di ricerca scientifica in campo epidemiologico, medico e biomedico, a supporto della definizione e dell'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza; a supporto delle politiche e della programmazione nazionale, nonché per stimare la prevalenza e l'incidenza delle diverse MR; per caratterizzarne la distribuzione sul territorio nazionale; per stimare la migrazione sanitaria dei pazienti, e stimare il ritardo diagnostico, secondo quanto prescritto dagli Accordi Stato-Regioni 2002 e 2007.

Il Registro pertanto ha notevoli potenzialità di contribuire a velocizzare l'accumulo di evidenze obiettive sulle MR. Tuttavia, la piena realizzazione dei suoi obiettivi richiede un notevole sforzo di armonizzazione e standardizzazione delle procedure e delle codifiche delle patologie utilizzate dai vari operatori presenti sul territorio; questo è indispensabile per assicurare un livello di qualità sufficiente a produrre analisi attendibili e per supportare adeguatamente sia gli interventi di sanità pubblica che i miglioramenti della pratica clinica.

---

<sup>1</sup> Taruscio D, D'Agnolo G, Greco D. Registro Nazionale delle Malattie Rare. *Not Ist Super Sanità* 2000;13(8):1-5.

## **Prima fase di sviluppo dell'RNMR: 2001-2006**

La prima fase dello sviluppo dell'RNMR è caratterizzata dall'Accordo fra Ministro della Salute, Regioni e Province autonome dell'11 luglio 2002 e dalla distribuzione capillare sul territorio nazionale della Scheda di Arruolamento elaborata dall'ISS, unitamente alla nota informativa per il paziente e al documento di consenso.

In questa fase (2001-2006), sono stati anche resi disponibili ai Presidi identificati dalle varie Regioni in attuazione al DM 279/2001 tutti gli strumenti per la raccolta dati e le relative procedure.

## **Seconda fase di sviluppo dell'RNMR: 2007-2009**

L'accordo del 10 maggio 2007 tra Stato, Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano rappresenta un passaggio importante per lo sviluppo dell'RNMR. Infatti in quella sede i componenti della Conferenza permanente si impegnano ad istituire entro il marzo 2008 i Registri regionali o interregionali, a dotarli delle risorse necessarie e definiscono il set di variabili da raccogliere e comunicare al Registro nazionale. Il set condiviso di dati prevede informazioni sia per la parte anagrafica di arruolamento del paziente, sia per la parte relativa alla patologia. Tali variabili sono:

1. identificativo univoco dell'utente, corredato dalle restanti informazioni dell'anagrafica standard dei flussi informativi sanitari;
2. condizione vivo-morto (specificare la data del decesso);
3. diagnosi della patologia (definita in base al codice di esenzione del DM 279/2001);
4. regione, ente, struttura che ha effettuato la diagnosi;
5. data di esordio della malattia;
6. data della diagnosi;
7. farmaco orfano erogato.

In questa seconda fase, al fine di aumentare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici nel Registro, a partire dal 2006 il CNMR mette in atto nuove e più attive strategie che includono lo sviluppo di nuovi strumenti informatici per la raccolta e l'invio dei dati, l'attuazione di un programma di formazione degli operatori regionali sull'uso del software-ISS per le Regioni che ne facciano richiesta e un servizio di segnalazione per eventuali miglioramenti o disfunzioni rilevate nell'utilizzo del software stesso.

Simultaneamente in questa fase temporale, alcune Regioni hanno disposto nuove Delibere di aggiornamento e parziale modifica delle precedenti reti regionali di Presidi accreditati, altre hanno definito per la prima volta tali reti e progettato e implementato i Registri regionali.

Inoltre viene stabilito che i dati validati a livello regionale siano inviati semestralmente al Registro nazionale. Qui, un ulteriore controllo di qualità dei dati, che viene descritto successivamente (v. capitolo 5), viene effettuato dagli operatori del CNMR e, ove necessario, vengono contattati gli operatori regionali per concludere il processo di validazione dei dati.

## **Software sviluppati dall'ISS**

L'ISS ha sviluppato negli anni due diversi strumenti informatici per favorire l'operatività dell'RNMR:

1. Software per la raccolta dei dati epidemiologici a livello regionale
2. Software CNMR "MaRe"

## Software per la raccolta dei dati epidemiologici a livello regionale

La finalità di questo software per la raccolta delle informazioni relative alle MR è quella di fornire uno strumento che permetta la raccolta dei dati previsti dall'accordo fra Governo, Regioni e Province autonome del 2007 nelle regioni sprovviste di un sistema informatico di raccolta dati. Lo strumento assicura il rispetto della struttura organizzativa e funzionale della rete nazionale delle MR delineata dal DM 279/2001: viene utilizzato quindi dai singoli Presidi/Centri per le MR, identificati dalle Regioni, per la raccolta delle informazioni contenute nel dataset condiviso; inoltre, è utilizzato dai Responsabili dei Centri di Coordinamento regionale, i quali validano i dati epidemiologici raccolti dai propri Presidi/Centri e li inviano all'RNMR.

Per realizzare questo software, elaborato *ad hoc* dal CNMR, sono stati organizzati una serie di incontri di lavoro tra gli esperti dell'ISS (epidemiologi, statistici e informatici) e delle Regioni per la definizione della struttura dei dati da raccogliere. Nel gennaio 2007 la versione definitiva del software è stata resa disponibile gratuitamente su tutto il territorio nazionale. Tale software viene attualmente utilizzato dalle seguenti regioni: Abruzzo, Basilicata, Calabria, Marche, Molise, Sardegna, Sicilia. Recentemente, la Regione Lazio, con l'istituzione del Registro regionale Malattie Rare del Lazio, si è dotata di un proprio software compatibile con la struttura dei dati precedentemente raccolti e con le procedure dell'RNMR. Analogamente la Regione Puglia, dopo aver utilizzato il software ISS ha predisposto l'implementazione del Registro regionale adottando il sistema informativo interregionale coordinato dalla Regione Veneto.

## Software CNMR "MaRe"

La finalità del software CNMR "MaRe" è di fornire alle Regioni che sono in possesso di propri software e strumenti informatici per la realizzazione del Registro regionale, uno strumento informatico per inviare, in maniera massiva, i propri dati al database centrale dell'RNMR.

Il software CNMR MaRe (ver. 2.0) viene fornito dal CNMR ai Referenti regionali e viene utilizzato sia per controllare la completezza dell'informazione rispetto al tracciato record concordato con le Regioni delle schede di MR che per la preparazione dell'invio delle stesse all'RNMR. Tale software, utilizzando il tracciato record concordato con le Regioni (Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007) per il trasferimento dei dati, effettua un controllo di tipo logico-formale sui dati contenuti nelle schede MR. Una volta accettati tutti i record dopo le eventuali correzioni, il software crea due distinti archivi con i dati sensibili separati dai dati anagrafici (in attuazione delle normative sulla protezione dei dati personali), criptati mediante un apposito algoritmo.

Le Regioni Veneto, Emilia-Romagna, le Province Autonome di Trento e Bolzano e, a partire dal 2011, le Regioni Liguria, Campania e Puglia, che hanno tutte assunto lo stesso sistema informativo, assolvono il debito informativo verso l'ISS utilizzando una modalità propria di estrazione, criptazione e trasmissione dei dati definita in accordo con il Registro Nazionale.

Dopo aver importato i dati nella base dati dell'RNMR, il CNMR effettua un ulteriore controllo logico-formale sui dati inviati. Terminata questa fase l'operatore dell'RNMR invia alle Regioni una ricevuta di acquisizione e comunicazione di eventuali anomalie riscontrate durante l'importazione dei dati.

## Attività formativa realizzata presso le Regioni per lo sviluppo dell’RNMR

Dal 2007 ad oggi il CNMR ha svolto, nelle Regioni che ne hanno fatto richiesta (v. Tabella 1), corsi di formazione per stimolare e ottimizzare la raccolta dei dati da inviare all’RNMR. Il programma dei corsi di articola in:

i) una parte teorica che include la descrizione della base normativa e dei flussi di processo, utilizzati per la realizzazione dell’RNMR;

ii) una parte pratica con l’utilizzo in aula del software per la raccolta dei dati epidemiologici a livello regionale.

Il software è stato distribuito gratuitamente a tutte le Regioni (Abruzzo, Basilicata, Calabria, Lazio, Marche, Molise, Puglia, Sardegna, Sicilia) che ne hanno fatto richiesta, previa presentazione di appositi Moduli di Adesione. I corsi sono stati attivati gratuitamente e sono stati realizzati da operatori del CNMR presso le strutture delle Regioni e presso l’ISS.

Durante ogni corso è stato distribuito ad ogni partecipante materiale formativo e informativo, in forma elettronica e cartacea, contenente la normativa del settore, documenti descrittivi del Registro e i manuali di istruzione per l’utilizzo del software.

**Tabella 1. Calendario dei corsi di formazione organizzati nelle singole Regioni**

| <b>Regione</b> | <b>Data</b>   |
|----------------|---------------|
| Molise         | Giugno 2007   |
| Calabria       | Luglio 2007   |
| Puglia         | Novembre 2007 |
| Basilicata     | Febbraio 2008 |
| Lazio          | Febbraio 2008 |
| Abruzzo        | Giugno 2008   |
| Sardegna       | Luglio 2008   |
| Molise         | Ottobre 2008  |
| Sardegna       | Ottobre 2008  |
| Calabria       | Marzo 2009    |
| Basilicata     | Maggio 2009   |
| Umbria         | Gennaio 2010  |
| Sardegna       | Febbraio 2010 |
| Sicilia        | Maggio 2011   |

In base alle risposte ottenute in forma anonima con un questionario di gradimento dei corsi, è risultato che tale iniziativa di formazione è stata molto apprezzata dai partecipanti, con una media di voti di 4,5 (in un *range* di variazione possibile tra 1 “per niente d’accordo” e 5 “completamente d’accordo”).

## Il sito del CNMR: l’area dedicata all’RNMR

Sin dal 2001, nell’ambito del portale dell’ISS, è stato realizzato il sito web dedicato alle attività del CNMR (<http://www.iss.it/cnmr>).

Il sito è stato progressivamente sviluppato nel corso degli anni fino a rappresentare un punto di riferimento nazionale per quanto riguarda i contenuti informativi relativi ai diversi aspetti delle MR e di utilità sia per gli operatori sanitari che dei pazienti. Sono presenti varie sezioni

riguardanti, oltre all'RNMR e alla Rete Nazionale Malattie Rare anche le Associazioni dei pazienti, i farmaci orfani, la prevenzione primaria di alcune MR (difetti congeniti) mediante acido folico, la medicina narrativa, i test genetici, le linee guida sulle MR, progetti europei ecc.

La sezione riguardante il Registro presenta informazioni per il pubblico sull'attività dell'RNMR, mentre un'area riservata agli operatori dell'RNMR (referenti regionali e presidi/centri accreditati) in possesso di credenziali di accesso, è dedicata alle necessità operative del Registro Nazionale, tra cui l'acquisizione dei dati provenienti dal territorio nazionale.

## **Applicazione del Codice in materia di protezione dei dati personali**

Durante tutto il periodo di sviluppo dell'RNMR, un impegno particolare è stato dedicato all'applicazione del codice in materia di protezione dei dati personali (Legge 196/2003 e successive modificazioni) in un sistema di particolare complessità, quale è la rete che realizza la raccolta, il trattamento e la trasmissione di dati personali e sensibili dal territorio fino all'RNMR. I Presidi informano i pazienti secondo quanto previsto dalla legge 196/2003 sulla pertinenza e non eccedenza dei dati rispetto alle finalità del trattamento, i dati personali identificativi sono inviati in forma criptata attraverso un algoritmo proprietario, cosicché gli operatori, pur avendo codificato ogni paziente in modo univoco, non possono risalire alla sua identità. La necessità della codificazione univoca dei pazienti è richiesta dalle finalità previste dal DM 279/2001.

Per le misure generali di sicurezza applicate presso l'ISS per la protezione dei dati personali si rimanda all'estratto del Documento Programmatico sulla Sicurezza (DPS) (<http://www.iss.it/privacy/index.php?lang=1>).

## REGISTRI REGIONALI/INTERREGIONALI

Tutte le Regioni hanno recepito il DM 279/2001 nel corso degli anni identificando i Presidi regionali mediante deliberazioni regionali che sono disponibili, organizzate per Regioni, sul sito del CNMR ([www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr)) e su diversi siti di registri regionali.

Dall'11 luglio 2002 le attività di rilievo interregionale sono svolte dal Gruppo Tecnico Interregionale Permanente per il Coordinamento e Monitoraggio delle Attività Assistenziali per le Malattie Rare nell'ambito della Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano. In particolare, viene attribuita a questo organismo la seguente attività:

- 1) individuare gli strumenti e le procedure necessarie per assicurare l'operatività in rete dei presidi individuati dalle Regioni per la diagnosi e il trattamento delle Malattie Rare, anche con riferimento all'eventuale attività di rilievo interregionale;
- 2) individuare gli strumenti per sviluppare e diffondere percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali;
- 3) indicare gli strumenti e le procedure per garantire, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, la sorveglianza epidemiologica delle Malattie Rare e il monitoraggio delle attività assistenziali;
- 4) definire le forme e le modalità di collaborazione con le istituzioni e le agenzie nazionali, le associazioni dei malati e dei loro familiari;
- 5) proporre al Ministro della Salute eventuali aggiornamenti o modifiche al Decreto Ministeriale 18 maggio 2001, n. 279.

Dalla sua istituzione il Gruppo Tecnico, sia nella sua composizione mista, sia in quella esclusivamente interregionale, ha operato al fine di implementare concretamente nel Paese gli interventi previsti dal DM 279/2001. Le azioni del Gruppo hanno avuto come obiettivo fondamentale quello di armonizzare le scelte attuate in ciascuna area del Paese, ferma restando l'autonomia programmatica-organizzativa di ciascuna Amministrazione regionale/provinciale, e rendere progressivamente più omogenea l'offerta assistenziale che viene erogata dalle diverse Regioni. In particolare, sono frutti del progressivo lavoro del Gruppo:

- le rivalutazioni, aggiornamenti e profonde manutenzioni delle reti regionali di Presidi accreditati che hanno assunto via via identità e modalità di individuazione progressivamente più coerenti e standardizzate;
- la nascita di registri e monitoraggi regionali;
- l'identificazione di protocolli e percorsi diagnostico-terapeutici.

Queste tre aree di attività sono state oggetto di progetti condivisi da tutte le Regioni e Province Autonome e appositamente finanziati come progetti nazionali di interesse strategico da parte del Ministero della Salute nel corso del 2007. Il supporto alle azioni delle Regioni da parte del Ministero della Salute si è ripetuto anche negli anni successivi fino ai nuovissimi bandi del recente anno 2010. Grazie a questa attività si è ottenuto che tutte le Regioni emanassero Delibere appositamente centrate sull'organizzazione dell'assistenza per le persone affette da malattie rare e sul loro monitoraggio, molte di esse comprendenti anche numerose integrazioni ai LEA nazionali, per quanto attiene l'accesso a procedure diagnostiche e terapeutiche, con particolare riguardo all'accesso a farmaci non in commercio in Italia, in commercio a totale carico del paziente e in commercio per altra indicazione rispetto a quella di malattia rara.

Contestualmente, la condivisione di processi e progetti ha portato alla creazione di convenzioni e Accordi interregionali che hanno creato nel Paese due aree interregionali formalmente riconosciute, la prima composta da Regione Piemonte e Valle d'Aosta, la seconda

da Regione Veneto, Province Autonome di Trento e Bolzano, Regioni Friuli Venezia-Giulia, Emilia-Romagna, Liguria, Puglia e Campania. In quest'ultima area interregionale, le Amministrazioni coinvolte condividono la stessa filosofia di accreditamento dei Presidi e loro funzionamento, protocolli terapeutici e percorsi assistenziali. Tutte le Regioni e Amministrazioni coinvolte, ad eccezione della Regione Friuli Venezia-Giulia, condividono anche un unico sistema di monitoraggio detto "Registro Malattie Rare". Tale monitoraggio è in diversa fase di implementazione nelle singole aree, in talune essendo completamente a regime, in altre solo parzialmente realizzato. A completo regime ciascun paziente avrà una singola posizione o cartella clinica gestita da un unico database, che permetterà la diretta erogazione di servizi, prescrizioni di farmaci, parafarmaci, dietetici e quant'altro di cui abbisogna il paziente, controllo e monitoraggio clinico.

Il flusso dei dati verso il Registro Nazionale Malattie Rare si genera a partire da un sottoinsieme di informazioni in tale maniera raccolte e successivamente estratte e inviate all'ISS, in base a quanto previsto dall'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007.

L'attività dell'ISS riguardante l'RNMR ha avuto come obiettivo l'avvio operativo della raccolta di dati sulle MR e la sperimentazione di strumenti e di procedure per lo svolgimento di questa attività di carattere epidemiologico. A questo scopo, l'ISS ha sempre mantenuto stretti rapporti di collaborazione con i responsabili regionali delle MR, cogliendo così l'opportunità di svolgere un'attività propulsiva per l'attivazione, consolidamento e ampliamento territoriale dell'RNMR, sia in varie sedi istituzionali (Ministero della Salute, Conferenza Permanente Stato, Regioni e Province Autonome, Presidenza del Consiglio dei Ministri, ecc.), che a livello operativo centrale e regionale. Tra gli esempi significativi di questo ruolo si possono citare: a) le numerose collaborazioni con le Regioni, per esempio, con la Regione Marche che sin dal 2001 si è dotata di un Registro regionale in attuazione della delibera 25 settembre 2001, n. 2236 ME/SAN; in particolare, per l'invio di dati epidemiologici l'Ospedale Salesi di Ancona, identificato come sede del Registro della Regione Marche, ha utilizzato sin dal 2001 l'applicativo realizzato dal CNMR-ISS per la raccolta locale dei dati; b) l'intensa attività di formazione e informazione rivolta a tutte le strutture del SSN attraverso l'organizzazione di corsi, convegni, workshop organizzati dall'ISS, sia nella sua sede che in numerose sedi regionali.

La situazione dettagliata dei registri regionali viene descritta qui di seguito in schede riguardanti ciascuna regione.

## Regione Abruzzo: Registro delle Malattie Rare

### Responsabile

Giandomenico Palka                      Tel: 0871 3554138; 0854 252641  
Fax: 0871 3554133                      e-mail: gdpalka@unich.it

### Sede

Agenzia Sanitaria Regionale Abruzzo

### Storia, supporto legislativo e sostenibilità finanziaria

Anno di istituzione del Registro: 2006  
Anno di inizio delle attività: 2008  
Supporto legislativo: DGR N. 172 del 24 febbraio 2007  
Fonti di finanziamento e durata del finanziamento: non specificate

### Obiettivi del Registro

Supportare la programmazione sanitaria regionale  
Definire le dimensioni epidemiologiche delle MR  
Supportare la ricerca clinica

### Copertura del Registro e Fonti Primarie

Nel Registro vengono segnalati i casi diagnosticati nella regione Abruzzo, sia di pazienti residenti che di pazienti non residenti nella regione.

### Patologie rilevate

Sono registrate le patologie del DM 279 del 2001.

### Strumenti, procedure di rilevazione e personale dedicato

Il rilevamento del caso a livello regionale è cartaceo. Non viene effettuato un controllo di qualità dei dati.  
Personale dedicato all'implementazione e alla gestione dei dati del Registro: un medico.

### Organizzazione del flusso dei dati

Presidio, Registro Regionale, Registro Nazionale.

### Informazioni raccolte

Nel Registro vengono raccolte le informazioni del dataset condiviso dell'accordo Stato-Regioni del 2007. Non si effettua aggiornamento periodico delle informazioni. Al dicembre 2009 sono stati inseriti 122 casi di MR.

**Integrazione dei dati:** No

**Pubblicazioni:** No

**Collaborazioni:** No

## Regione Basilicata: Registro Regionale Malattie Rare

### Responsabile

Maria Giovanna Trotta      Tel: 0971/668837  
Fax: 0971/668878      e-mail: giovanna.trotta@regione.basilicata.it

### Sede

Regione Basilicata

### Storia, supporto legislativo e sostenibilità finanziaria

Anno di istituzione del Registro: 2008  
Anno di inizio delle attività del Registro: 2008  
Supporto legislativo: non specificato

### Obiettivi del Registro

Supportare la programmazione sanitaria regionale  
Definire le dimensioni epidemiologiche delle MR  
Promuovere confronto tra operatori sanitari per definire criteri diagnostici

### Copertura del Registro e Fonti Primarie

Nel Registro vengono segnalati i casi diagnosticati presso i C/P della Regione anche se non residenti. Le fonti primarie che alimentano il Registro, cioè i Centri e i Presidi, sono stati individuati ai sensi del DM 279/2001.

### Patologie rilevate

Nel Registro vengono segnalate le patologie del DM 279/2001. La segnalazione del caso al Registro è obbligatoria ai fini dell'esenzione.

### Strumenti, procedure di rilevazione e personale dedicato

Le registrazioni del caso è elettronica. Non esistono procedure standard di rilevamento a livello regionale e non viene effettuato il controllo di qualità dell'informazione.  
Figure professionali coinvolte nell'implementazione e nella gestione dei dati: Dirigente e Collaboratore Farmacista per il controllo, la validazione e l'analisi del dato inviato all'RNMR, Dirigenti Medici delle Aziende Sanitarie per l'arruolamento dei pazienti e la compilazione delle schede, Sociologa per l'analisi del dato.

### Organizzazione del flusso dei dati

I dati sono rilevati solo dai Presidi individuati dalla Regione, quali Centri Regionali inseriti nella Rete per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle MR ai sensi del DM n.279/2001. I referenti Aziendali nominati vengono attivati all'inserimento dei dati, mediante l'invio di una password e una registrazione dall'ISS. Una volta attivati all'inserimento dei dati i referenti aziendali inseriscono i dati e li inviano in Regione. La Regione controlla i dati, li valida e li trasmette all'ISS.

### Informazioni raccolte

Nel Registro vengono raccolte le informazioni del Dataset Minimo dell'accordo Stato-Regioni del 2007. Al dicembre 2009 nel Registro erano presenti 171 casi di MR, compresi i casi diagnosticati prima dell'istituzione del Registro. L'inserimento dei nuovi casi diagnosticati avviene dal 2008.

**Integrazione dei dati: No**

**Pubblicazioni: No**

**Collaborazioni: No**



## Regione Campania

Presso la Regione Campania non è ancora attivo il Registro Regionale Malattie Rare. Le informazioni di seguito riportate scaturiscono da una nota del Prof. G. Andria, responsabile del Centro di Coordinamento Regionale delle Malattie Rare, in cui vengono indicati gli indirizzi futuri per la costituzione e l'implementazione del Registro regionale.

### Responsabile

Generoso Andria                      Tel: 081/7462673  
Fax: 081/7463116                      e-mail: andria@unina.it  
(Responsabile del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare, che avrà tra i suoi compiti quello di gestire il Registro Regionale Malattie Rare )

### Sede

Dipartimento Clinico di Pediatria dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Federico II di Napoli.

### Storia, supporto legislativo e sostenibilità finanziaria

Anno di istituzione della Rete Regionale delle Malattie Rare: 2005  
Anno di istituzione del Centro di Coordinamento Regionale delle Malattie Rare: 2008  
Anno di inizio delle attività del Registro Regionale: previsto nel 2011  
Supporto legislativo: D.G.R. n. 1362 del 21/10/05 (istituzione della Rete regionale Malattie Rare) D.G.R n. 2109 del 30/12/08 (istituzione del Centro di Coordinamento).  
Fonti di finanziamento: risorse per la realizzazione di specifici obiettivi di carattere prioritario e di rilievo nazionale indicate nel Piano Sanitario Nazionale.

### Copertura del Registro e Fonti Primarie

Fonti primarie: Presidi accreditati della Rete Regionale Malattie Rare.

### Patologie rilevate

Patologie incluse nel DM 279/2001.

### Strumenti, procedure di rilevazione e personale dedicato

Al momento in alcuni presidi accreditati della Rete Regionale Malattie Rare sono state raccolte alcune migliaia di schede cartacee di pazienti già certificati per l'esenzione dalla partecipazione al costo, che attendono di essere informatizzate per la successiva trasmissione del dataset minimo richiesto per il Registro Nazionale.

### Organizzazione del flusso dei dati

È stata stipulata in data 29 dicembre 2010 una convenzione con il Registro Malattie Rare della Regione Veneto col quale sono convenzionate altre regioni italiane, allo scopo di utilizzare il "know how" sviluppato negli ultimi anni dal Veneto, per la gestione, non solo del Registro regionale, ma più in generale della rete regionale delle malattie rare.

### Informazioni raccolte

Da definire.

### Integrazione dei dati

Osservatorio epidemiologico regionale.

### **Pubblicazioni**

No

### **Collaborazioni**

Registro Malattie Rare della Regione Veneto.

### **Note aggiuntive**

Con delibera n. 2109 la Giunta regionale della Campania nella seduta 30/12/08 ha istituito il Centro di Coordinamento Regionale delle Malattie Rare, presso il Dipartimento Clinico di Pediatria dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Federico II di Napoli, che è l'unica Azienda Sanitaria accreditata per tutte le MR comprese nel DM 279/01. Il responsabile del Centro di Coordinamento Regionale delle Malattie Rare è il prof. Generoso Andria, direttore del Dipartimento Clinico di Pediatria della stessa Azienda.

Come previsto dall'Accordo ai sensi dell'art. 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997 n.281, sancito il 10 maggio 2007, il Cento di Coordinamento Regionale ha, tra i suoi compiti, quello di gestire il Registro Regionale Malattie Rare, in raccordo tecnico-funzionale con l'Osservatorio Epidemiologico Regionale, con i compiti di monitorare l'attività svolta in sede regionale e di assicurare il flusso informativo presso il Registro Nazionale. Per difficoltà legate al piano di rientro della Sanità campana, solo dal luglio 2010 si è resa disponibile per il Centro di Coordinamento Regionale una prima piccola rata delle risorse finanziarie vincolate per la realizzazione di specifici obiettivi di carattere prioritario e di rilievo nazionale indicate nel Piano Sanitario Nazionale, in particolare per le Malattie Rare e solo dal novembre 2010 è stato assunto il personale necessario allo svolgimento delle attività programmate.

È stata stipulata una convenzione con il Registro Malattie Rare della Regione Veneto col quale sono convenzionate altre regioni italiane, allo scopo di utilizzare il "know how" sviluppato negli ultimi anni dal Veneto, per la gestione non solo del Registro regionale, ma più in generale per la rete regionale delle MR.

Al momento in alcuni Presidi accreditati della rete regionale MR, istituita con D. G. R. n. 1362 del 21/10/05 sono state raccolte alcune migliaia di schede cartacee di pazienti già certificati per l'esenzione dalla partecipazione al costo, che attendono di essere informatizzate per la successiva trasmissione del dataset minimo richiesto per il Registro Nazionale.

Il programma nell'immediato futuro è, quindi, quello di avviare la registrazione dei nuovi casi incidenti e di recuperare i casi pregressi già diagnosticati, a cominciare da quelli di cui esiste una documentazione in schede cartacee.

## **Regione Emilia-Romagna: Registro Malattie Rare Emilia-Romagna**

### **Responsabile**

Eugenio Di Ruscio  
Responsabile Servizio Presidi Ospedalieri – Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali  
Regione Emilia-Romagna

### **Responsabili operativi:**

Elisa Calzolari  
Elisa Rozzi  
Matteo Volta  
Servizio Presidi Ospedalieri – Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia-Romagna

### **Sede**

Servizio Presidi Ospedalieri – Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia-Romagna

### **Storia, supporto legislativo e sostenibilità finanziaria**

Anno di istituzione del Registro: 2007  
Anno di inizio delle attività del Registro: 2007  
Supporto legislativo: Circolare regionale  
Fonti di finanziamento: Delibere regionali di impegno di spesa. Durata del finanziamento: Di anno in anno viene rinnovato il finanziamento

### **Obiettivi del Registro**

Raccolta dati epidemiologici  
Assistenza

### **Copertura del Registro e fonti primarie**

Il Registro copre la popolazione della Regione Emilia-Romagna. Vengono inoltre segnalati i casi di MR di pazienti residenti presso altre regioni e diagnosticati presso i Centri/Presidi della Regione Emilia-Romagna. I Presidi/Centri di diagnosi sono stati identificati in base ad autocandidatura e in base a criteri obiettivi (analisi SDO).

### **Patologie rilevate**

Vengono rilevate tutte le patologie elencate nel DM 279/2001. La segnalazione al Registro è obbligatoria ai fini dell'esenzione.

### **Strumenti, procedure di rilevamento e personale dedicato**

La diagnosi è registrata direttamente sul Sistema Informativo da parte del medico del Centro Autorizzato e il Distretto di residenza (anch'esso collegato al Sistema) può rilasciare l'esenzione direttamente dal Sistema informativo. Il Distretto inoltre inserisce le diagnosi effettuate dai Centri fuori Regione. Le informazioni registrate vanno ad alimentare il Registro regionale.

Nei processi di raccolta e gestione del database sono coinvolti: uno strutturato e due collaboratori esterni (un medico e un farmacista). Collaborazioni con altri funzionari dell'Assessorato coinvolti.

#### **Organizzazione del flusso dei dati**

Come da accordo Stato Regioni del 10 maggio 2007, i Presidi registrano i casi, che vengono visualizzati e raccolti dal Registro che poi provvede ad inviarli in modalità sicura dal punto di vista della tutela della privacy al Registro nazionale ogni 6 mesi.

#### **Informazioni raccolte**

Nel Registro vengono raccolte le informazioni del dataset minimo (Accordo Stato-Regioni del 2007). È prevista inoltre a breve la raccolta nel Registro di informazioni cliniche sul piano terapeutico. È previsto l'aggiornamento periodico dei dati: in collaborazione con il Servizio Distretti e con i singoli distretti vengono aggiornati i dati sulla condizione vivo/morto e i singoli operatori segnalano errori nella compilazione, cambi di residenza, ecc. L'inizio della raccolta dei nuovi casi è iniziata nel 2007, con obbligo di segnalazione al Registro dei casi diagnosticati dal 2005; in generale è stata data raccomandazione di inserire anche casi con diagnosi antecedente al 2005.

Al 31 dicembre 2009 sono stati inserite 5867 (esclusa Celiachia e certificati provvisori) schede convalidate di patologie rare.

#### **Integrazione dei dati**

SDO, Richieste Aziende USL per erogazione di farmaci di fascia C e/o off label, Registro IMER (Malformazioni congenite), Registro Esenzioni (tali flussi non sono tecnicamente collegati, ma vengono effettuati periodici controlli tra le varie fonti)

#### **Pubblicazioni**

Rapporti periodici

#### **Collaborazioni**

Rete Interregionale FVG-Veneto- Province Autonome di Bolzano e Trento

## **Regione Friuli-Venezia Giulia: Registro Regionale delle Malattie Rare della Regione Friuli-Venezia Giulia**

### **Responsabile**

Bruno Bembi

Fax: 0432-559150

Tel: 0432-559914

e-mail: bembi.bruno@aoud.sanita.fvg.it

### **Sede**

Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine

### **Storia, supporto legislativo e sostenibilità finanziaria**

Anno di istituzione del Registro: 2009

Anno di inizio delle attività del Registro: 2010

Supporto legislativo: DGR 2228 dd 22.09.2006

Fonti di finanziamento: Regione Autonoma Friuli-Venezia Giulia, Fondi Ministeriali ex-legge Turco. Durata del finanziamento: 4 anni

### **Obiettivi del Registro**

Raccolta dati epidemiologici e gestione amministrativa delle MR.

Gestione certificazione ed esenzione; gestione piani terapeutici; gestione clinica del paziente.

### **Copertura del Registro e Fonti Primarie**

Il Registro segnala solo i casi diagnosticati e residenti nella Regione Friuli-Venezia Giulia. Non viene fatta distinzione tra casi incidenti e prevalenti.

I Presidi/Centri di diagnosi che alimentano il Registro sono stati identificati in base ai seguenti criteri:

- Competenze cliniche specifiche (numerosità casistica afferente)
- Disponibilità di strutture diagnostiche/laboratoristiche/di imaging/specialità cliniche/servizio farmaceutico
- Attività scientifica documentata nel settore
- Attività didattica/partecipazione a convegni/organizzazione di convegni

### **Patologie rilevate**

Nel Registro vengono segnalate le patologie del DM 279/2001

### **Strumenti, procedure di rilevazione e personale dedicato**

La registrazione del caso è elettronica. I servizi informatici delle ASL di pertinenza dei Presidi-centri di riferimento hanno accesso ad una scheda informatica di rilevazione della diagnosi di MR nell'ambito del G2 clinico (sistema di gestione informatico condiviso da tutte le ASL regionali); i dati registrati sulla scheda vengono successivamente uniti agli altri dati amministrativi e sanitari (anagrafica, schede di morte, esenzioni dal pagamento del ticket, schede di dimissione ospedaliera, prestazioni ambulatoriali, referti di anatomia patologica, prescrizioni farmaceutiche e farmaceutica integrativa) tramite una chiave univoca di identificazione dei pazienti.

I dati dei casi certificati vengono centralizzati al Centro Regionale di Coordinamento per la gestione informativa.

Il controllo di qualità dell'informazione è attuata in collaborazione con la società INSIEL, deputata a gestire e a controllare la qualità dell'informazione sanitaria della Regione FVG.

Personale coinvolto nella raccolta e nella gestione delle informazioni: un medico epidemiologo.

**Organizzazione del flusso dei dati**

Il Centro Regionale di Coordinamento invia i dati al Registro Nazionale.

**Informazioni raccolte**

Rispetto alle informazioni del Dataset Minimo dell'accordo Stato-Regioni del 2007, nel Registro non vengono raccolte le date di esordio e diagnosi della malattia e il dato sul farmaco orfano erogato. Viene effettuato un aggiornamento periodico delle informazioni (con periodicità da definire).

Numero di casi presenti nel Registro al dicembre 2009: n.d.

**Integrazione dei dati**

Integrazione con il sistema informatico regionale di gestione dei dati sanitari: G2 clinico.

**Pubblicazioni**

Da stabilire

**Collaborazioni**

Rete Interregionale FVG-Veneto- Province Autonome di Bolzano e Trento

## Regione Lazio: Registro Lazio Malattie Rare

### Responsabile

Domenico di Lallo                      Tel: 06 83060489  
Fax: 06.83050463                      e-mail: dilallo@asplazio.it

### Sede

Laziosanità Agenzia Di Sanità Pubblica

### Storia, supporto legislativo e sostenibilità finanziaria del Registro

Anno di istituzione del Registro: aprile 2008, utilizzando il programma informatizzato “web-based” sviluppato dal CNMR. Da gennaio 2010 è stato avviato il nuovo programma informatizzato sviluppato dal LazioSanità - Agenzia di Sanità Pubblica (ASP).

Anno di inizio delle attività del Registro: 2008.

Supporto legislativo: con le DGR n. 381 del 28/03/2002, n. 1324 del 20 dicembre 2003, n. 20 del 7 gennaio 2005 e successive (n. 681/06, n. 872/06, n. 758/07, n. 134/08, n. 655/08, n. 656/08, n. 175/10), la Regione Lazio ha avviato il processo di accreditamento della rete di Centri e Presidi per le MR. Il Registro nel Lazio è stato istituito in riferimento all’Accordo Stato Regioni del 10 Maggio 2007.

Fonti di finanziamento: CNMR. Durata del finanziamento: 24 mesi (febbraio 2008-febbraio 2010).

### Obiettivi del Registro

Supportare la programmazione sanitaria regionale.

Stimare il ritardo diagnostico.

Promuovere confronto tra operatori sanitari per definire criteri diagnostici.

Valutare i percorsi diagnostici e assistenziali, l’appropriatezza delle prestazioni, l’impatto della malattia in termini di costi e consumo di risorse.

### Copertura del Registro e fonti primarie

Il Registro copre la popolazione della Regione Lazio. Vengono inoltre segnalati i casi di MR di pazienti residenti presso altre regioni e diagnosticati presso i Centri/Presidi (C/P) della Regione Lazio.

Presidi/Centri di diagnosi sono stati identificati in base ad autocandidatura in base alla DGR 381 del 28/03/2002. A seguito della richiesta la Regione effettua la valutazione secondo criteri definiti in DGR.

### Patologie rilevate

Vengono rilevate tutte le patologie elencate nel DM 279/2001. Nel programma è inoltre possibile inserire tutte le patologie rare non elencate nel DM/2001 presenti nell’elenco Orphanet.

Non c’è obbligo di segnalazione del caso al Registro ai fini dell’esenzione. Il programma consente però al Centro/Presidio di stampare il certificato di esenzione per la Malattia Rara per la quale il C/P è autorizzato da DGR.

### Strumenti, procedure di rilevamento e personale dedicato

La registrazione del caso è elettronica e avviene mediante procedure standard descritte in un manuale. Il controllo di qualità dei dati viene effettuato direttamente dal programma che verifica, dove possibile, la congruità delle informazioni inserite.

Nell’attività del Registro è coinvolto il personale di Laziosanità ASP.

### **Organizzazione del flusso dei dati**

I dati sono inseriti dal referente del C/P, mediante password fornita dall'ASP, via WEB utilizzando il protocollo Hypertext Transfer Protocol over Secure Socket Layer (HTTPS) che garantisce trasferimenti riservati di dati nel web. A sua volta l'ASP periodicamente effettua la trasmissione in forma anonima dei dati del Lazio (set minimo nazionale) al Sistema Informativo Nazionale del CNMR.

### **Informazioni raccolte**

In aggiunta alle informazioni del dataset minimo dell'accordo Stato-Regioni del 2007 vengono registrate le seguenti informazioni: data inizio presa in carico da parte del C/P; tipo di accertamento diagnostico; Piano Assistenziale Individuale (contiene i farmaci prescritti, trattamento chirurgico, programma riabilitativo ausili e protesi); data bilancio di salute, inteso come visita di follow-up; data chiusura scheda con motivo. L'aggiornamento è effettuato ogni tre mesi per tutte le variabili presenti nel programma.

Al 31 Dicembre 2009 sono state inserite 7.381 schede convalidate di patologie rare. Non sono stati inseriti limiti di data per quanto riguarda l'anno di prima diagnosi.

### **Integrazione dei dati**

Al fine di descrivere in modo esaustivo la popolazione con una MR, è possibile l'integrazione con i seguenti archivi: Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) e archivio delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale (SIAS)

### **Pubblicazioni**

Articoli, rapporti, web

### **Collaborazioni**

Contatti con la Regione Veneto

## Regione Liguria

### Responsabile

Mirella Rossi

Tel: 010/5485935

e-mail: Mirella.Rossi@regione.liguria.it

### Sede

Agenzia Regionale Sanitaria, Piazza della Vittoria 15, 16121 Genova

### Storia, supporto legislativo e sostenibilità finanziaria del Registro

Anno di istituzione del Registro: 2009

Anno di inizio delle attività del Registro: 2010

Supporto legislativo: L.R. 25 novembre 2009, n. 57. Modifiche alla legge regionale 7 dicembre 2006, n. 41 (Riordino del Servizio Sanitario Regionale ) all'Art. 60 bis. (Istituzione dei Registri regionali di patologia e di mortalità) prevede l'istituzione del Registro Malattie Rare.

Fonti di finanziamento: DGR n.321 del 28 marzo 2008

### Obiettivi del Registro

Raccolta dati epidemiologici e gestione amministrativa delle MR.

Gestione certificazione ed esenzione, gestione piani terapeutici; gestione clinica del paziente.

### Copertura del Registro e fonti primarie

Il Registro realizza un monitoraggio esaustivo, raccogliendo i dati sia dei pazienti residenti in Regione certificati da Presidi regionali, sia dei pazienti certificati e seguiti da Presidi o Centri extraregionali.

Fonti primarie: flusso informativo Anagrafe Sanitaria e delle Esenzioni

### Patologie rilevate

Nel Registro vengono segnalate le patologie del DM 279/2001

### Strumenti, procedure di rilevamento e personale dedicato

Dal 2010 è attivo il sistema informativo che alimenta il Registro Regionale per le Malattie Rare. Tale sistema è lo stesso utilizzato in Regione Veneto, Regione Emilia-Romagna, Regione Friuli-Venezia Giulia e Province Autonome di Trento e Bolzano. Il sistema collega tramite la rete Intranet regionale i Presidi accreditati e tutti i Distretti sanitari della Regione. Tutti gli utenti del sistema alimentano e interrogano un unico *database* relazionale che permette, attraverso differenti livelli di accesso, di gestire tutte le attività della rete, dalla certificazione del paziente, al rilascio dell'esenzione.

Il Registro realizza un monitoraggio esaustivo, raccogliendo i dati sia dei pazienti residenti in Regione certificati da Presidi regionali, sia dei pazienti certificati e seguiti da Presidi/Centri extraregionali

La responsabilità della gestione dei dati clinici del Registro Malattie Rare ligure, dell'organizzazione locale e dei gruppi di lavoro, per la definizione di protocolli clinici comuni con quelli del Registro del Veneto e della loro implementazione e buon funzionamento è della Dott.ssa Maja Di Rocco, dell'IRCSS Gaslini.

La responsabilità della gestione operativa dei dati inseriti nel Sistema Informativo delle Malattie Rare della Regione Liguria è della coordinatrice dello Sportello Regionale Malattie Rare Liguria Dr.ssa M. Bazzari.

L'onere gestionale delle rete orizzontale Malattie Rare e la sua integrazione con il Sistema Informativo delle Malattie Rare della Regione Liguria, con riferimento agli obiettivi e alle azioni determinate dal PSSR della Regione Liguria e le indicazioni in esso contenute, è della dr.ssa M. Di Rocco coordinatrice della rete regionale come da indicazione della D.G.R. 277 del 09.02.2010

### **Organizzazione del flusso dei dati**

Come già detto il sistema informativo che alimenta il Registro regionale per le MR è lo stesso utilizzato in Regione Veneto, Regione Emilia-Romagna e PA di Trento e Bolzano e, ad oggi, gli utenti che complessivamente accedono al sistema in tutta l'area sono più di 2.500.

Il sistema, grazie al collegamento alla rete Intranet regionale ai Presidi accreditati e a tutti i Distretti sanitari della Regione, semplifica il percorso assistenziale alle persone ed evita l'accesso ripetuto a differenti servizi regionali per ottenere i benefici previsti per legge.

È di prossima attivazione la parte che gestisce la formulazione dei piani terapeutici e la parte di cartella clinica per la gestione assistenziale dei pazienti seguiti. Lo stesso sistema permetterà quindi di monitorare le attività dei servizi, i costi sostenuti, i percorsi assistenziali, oltre che di ricostruire le storie naturali dei malati, attraverso anche l'incrocio con altre fonti informative correnti.

### **Informazioni raccolte**

Le informazioni raccolte e inviate periodicamente al Registro Nazionale all'ISS sono quelle definite dall'Accordo Stato-Regioni del maggio 2007.

I dati trasmessi per il 2009 sono rilevati da fonti primarie (*Flusso Informativo Anagrafe Sanitaria e delle Esenzioni*).

**Integrazione dei dati:** No

**Pubblicazioni:** No

### **Collaborazioni**

Regione Veneto, Regione Emilia-Romagna, Regione Friuli-Venezia Giulia e Province Autonome di Trento e Bolzano.

### **Informazioni aggiuntive**

La Regione Liguria ha intrapreso specifiche politiche sanitarie per costituire un sistema regionale dedicato all'assistenza alle persone con MR a partire dal 2002. Da allora si sono succeduti vari provvedimenti che hanno portato all'individuazione della rete dei Presidi di riferimento regionali per l'assistenza ai malati rari e all'attivazione del sistema informatizzato per la gestione del percorso assistenziale dei malati, che alimenta nel contempo il Registro regionale per le MR.

Nel 2002 la Regione Liguria, con Delibera di Giunta Regionale n. 1413, ha identificato i Presidi di riferimento della rete regionale per la prevenzione sorveglianza, diagnosi e terapia delle malattie rare, ha definito le modalità di funzionamento e le attività da svolgersi ed ha nel contempo definito le procedure per l'erogazione gratuita delle prestazioni ai soggetti aventi diritto.

La prima definizione della Rete regionale dei Presidi di riferimento per le malattie rare si è basata sulla raccolta e sulla valutazione delle auto-candidature dei Presidi che si erano proposti.

Tale rete è stata successivamente rivista nel 2008 in base alla necessità di ridisegnare l'articolazione organizzativa e logistica dei Centri e Presidi regionali di riferimento esistenti, al

fine di renderla maggiormente rispondente alle specifiche necessità della programmazione regionale, basando la scelta dei Presidi su criteri di attività ed esperienza.

Per raggiungere tale obiettivo si è utilizzata la fonte informativa costituita dalle schede di dimissione ospedaliera. Per ogni gruppo di malattie rare del Decreto Ministeriale 279/2001 è stata calcolata la distribuzione dei casi seguiti da ciascun ospedale dell'area, sia per l'età pediatrica che per l'età adulta. Si sono quindi selezionati in base a criteri di attività gli ospedali proposti per divenire Presidi di riferimento tra quelli che dimostravano di seguire il maggior numero di persone. Sono stati così riconosciuti con Delibera di Giunta Regionale (n. 1519 del 23/03/2008) 6 Presidi, ognuno di riferimento per gruppi specifici di Malattie Rare del Decreto.

Tali Presidi sono attivamente coinvolti nella definizione di protocolli diagnostico-terapeutici per gruppi di malattie in collaborazione con la Regione Veneto, PA di Trento e Bolzano, Regione Friuli Venezia Giulia e Regione Emilia-Romagna.

## Regione Lombardia: Registro Lombardo delle Malattie Rare (RLoMR)

### Responsabili

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Carlo Lucchina        | Direzione Generale Sanità, Regione Lombardia, Milano            |
| Tel: +39 02 6765 3404 | E-mail: carlo_lucchina@regione.lombardia.it                     |
| Silvio Garattini      | Istituto di Ricerche Farmacologiche <i>Mario Negri</i> , Milano |
| Tel: +39 02 3901 4312 | E-mail: silvio.garattini@marionegri.it                          |

### Responsabili operativi:

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Gedeone Baraldo       | Unità Operativa Governo dei Servizi Sanitari Territoriali e Politiche di Appropriatelyzza e Controllo, Direzione Generale Sanità, Regione Lombardia, Milano |
| Tel: +39 02 6765 3404 | E-mail: gedeone_baraldo@regione.lombardia.it  |

|                        |   |
|------------------------|---|
| Erica Daina            | Centro di Coordinamento Rete Regionale per le Malattie Rare. Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare <i>Aldo e Cele Daccò</i> , Istituto di Ricerche Farmacologiche <i>Mario Negri</i> , Ranica (BG) |
| Tel. +39 035 45 35 304 | E-mail: erica.daina@marionegri.it   |

|                        |   |
|------------------------|---|
| Luca Barcella          | Centro di Coordinamento Rete Regionale per le Malattie Rare. Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare <i>Aldo e Cele Daccò</i> , Istituto di Ricerche Farmacologiche <i>Mario Negri</i> , Ranica (BG) |
| Tel. +39 035 45 35 304 | E-mail: luca.barcella@marionegri.it   |

### Sede

Centro di Coordinamento Rete Regionale per le Malattie Rare c/o Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare *Aldo e Cele Daccò* Istituto di Ricerche Farmacologiche *Mario Negri*  
Via Giovan Battista Camozzi, 3 - 24020 Ranica (BG)

### Storia, supporto legislativo e sostenibilità finanziaria del Registro

- Anno di istituzione del Registro: 2001
- Anno di inizio delle attività del Registro: 2006
- Supporto legislativo: Delibera regionale N. VII/7328 dell'11 dicembre 2001 e successive delibere di aggiornamento
- Fonti e durata del finanziamento: il Registro Lombardo delle Malattie Rare (RLoMR) è finanziato dal Fondo sanitario regionale, rappresentando uno dei compiti istituzionali della Rete per le Malattie Rare della Lombardia; si segnala anche la delibera regionale N. VIII/9459 del 20 maggio 2009, che ha approvato un progetto triennale cofinanziato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali ai sensi del decreto ministeriale 10 luglio 2007 che ha tra i suoi obiettivi l'incentivazione del censimento dei casi di malattia rara, l'implementazione del software utilizzato per il censimento e l'accesso al Registro da parte degli operatori delle Aziende Sanitarie Locali.

### **Obiettivi del Registro**

- supportare la programmazione sanitaria regionale
- definire le dimensioni epidemiologiche delle MR
- stimare il ritardo diagnostico
- supportare la ricerca clinica
- promuovere il confronto tra operatori sanitari per definire criteri diagnostici
- supportare la programmazione delle iniziative di sanità pubblica anche a livello nazionale attraverso l’attiva collaborazione con il Registro Nazionale Malattie Rare

### **Copertura del Registro e fonti primarie**

La popolazione di riferimento del RLoMR è costituita dai pazienti affetti da malattia rara in carico ai Presidi della Rete Regionale per le Malattie Rare, indipendentemente dalla loro residenza.

I casi di malattia rara sono censiti dai medici specialisti dei Presidi della Rete regionale, di riferimento per la malattia rara censita, per mezzo di un’apposita scheda di raccolta dati (Scheda di Diagnosi).

I Presidi che alimentano il Registro sono stati identificati in base ai seguenti criteri:

- numero di casi seguiti
- produzione scientifica sulla materia (malattie rare per cui sono di riferimento)
- attività formativa sulla materia
- appartenenza a gruppi di ricerca e/o reti collaborative (regionali, nazionali o internazionali)
- completezza del percorso diagnostico/terapeutico (anche con collaborazioni esterne)
- presenza di liste di attesa, diagnostica molecolare, servizio di emergenza/urgenza
- collaborazione con associazioni di pazienti

### **Patologie rilevate**

Le patologie sorvegliate dal RLoMR sono quelle elencate nel DM 279/2001.

Per evitare un’applicazione non uniforme degli esempi indicati nell’allegato 1 al decreto ministeriale 279/2001, in Lombardia l’elenco ministeriale è stato rielaborato indicando per ciascun codice la descrizione di corrente utilizzo ed “esplodendo” gli elenchi delle malattie rare afferenti ai codici di gruppo.

In particolare, gli elenchi delle malattie rare afferenti possono essere aggiornati su indicazione degli specialisti dei Presidi della rete di riferimento per quel gruppo di malattie rare, previa supervisione e validazione dei medici del Centro di Coordinamento.

Dopo ogni aggiornamento l’elenco delle malattie rare viene diffuso nella rete e pubblicato sul sito web del Centro di Coordinamento (<http://malattierare.marionegri.it>) nella sezione dedicata alle malattie rare esenti. Grazie a questo lavoro di puntualizzazione nella rete regionale della Lombardia, al 31 dicembre 2009, sono uniformemente riconosciute e sorvegliate 588 diverse condizioni a bassa prevalenza.

La segnalazione del caso al Registro non è attualmente obbligatoria ai fini dell’esenzione.

### **Strumenti e procedure di rilevamento e personale dedicato**

Il censimento dei casi di malattia avviene per mezzo di un software web-based dedicato, che opera nell’ambito della piattaforma informatica Carta Regionale dei Servizi - Sistema Informativo Socio Sanitario (sistema CRS-SISS) infrastruttura di base per la sicurezza, l’identificazione certa di operatori e assistiti, la firma elettronica e l’integrazione di flussi clinici e amministrativi adottata dal Sistema Sanitario regionale della Lombardia.

La Scheda di Diagnosi elettronica viene compilata dal medico specialista del Presidio, di riferimento per la malattia rara censita; la maggior parte delle informazioni raccolte sono standardizzate (scelta da menù a tendina o compilazione di caselle di testo strutturato); alcune informazioni (iter diagnostico, prescrizione di farmaci non commercializzati in Italia) sono invece raccolte per mezzo di caselle di testo libero.

Gli operatori del Centro di Coordinamento accedono periodicamente ai dati contenuti nel Registro, occupandosi della validazione e della valutazione della qualità (completezza e accuratezza). I dati che superano i controlli di validità e di qualità vengono analizzati mentre le Schede di Diagnosi non validate, incomplete o compilate in modo inaccurato vengono segnalate agli specialisti dei Presidi, in modo che possano provvedere alla loro revisione.

Nei processi di raccolta e gestione delle informazioni sono coinvolte le seguenti figure professionali:

- medici dei Presidi della Rete: raccolta dei dati;
- medici e ingegneri del Centro di Coordinamento: analisi dei dati, pubblicazioni, informazione partecipazione a gruppi di lavoro, formazione, invio del dataset minimo al Registro Nazionale;
- ingegneri di *Lombardia Informatica SpA*: progettazione (in collaborazione con un gruppo di lavoro costituito da rappresentanti della rete regionale – Direzione Generale Sanità, Centro di Coordinamento e Presidi) produzione e manutenzione del software per la raccolta informatizzata dei dati;
- medici e amministrativi della Direzione Generale Sanità della Regione Lombardia: management del Registro e della rete regionale.

#### **Organizzazione del flusso dei dati**

Il censimento dei casi di malattia rara viene effettuato dai medici specialisti dei Presidi della rete regionale, di riferimento per la malattia rara censita.

Il personale Centro di Coordinamento si occupa dell'analisi dei dati, della loro divulgazione (per esempio per mezzo della pubblicazione di rapporti periodici sul Registro) e dell'invio del dataset minimo al Registro Nazionale delle Malattie Rare.

#### **Informazioni raccolte**

*Informazioni previste dall'accordo Stato-Regioni del 2007 (obbligatorie):*

- identificativo univoco dell'utente, corredato dalle restanti informazioni dell'anagrafica standard dei flussi informativi sanitari
- condizione vivo-morto (la data dell'eventuale decesso viene aggiornata consensualmente all'Anagrafe Regionale)
- diagnosi della patologia; in base al codice di esenzione del decreto ministeriale 279/2001, con dettaglio alla malattia rara afferente
- regione, ente, struttura (codici nazionali standard) che ha effettuato la diagnosi (a partire dal 1/1/2010)
- data di esordio della malattia
- data della diagnosi
- farmaco orfano erogato

*Ulteriori informazioni anagrafiche e assistenziali (obbligatorie):*

- codice regionale dell'assistito
- Azienda sanitaria di appartenenza dell'assistito
- Medico di base/Pediatra di libera scelta dell'assistito
- medico specialista che ha censito il caso di malattia rara
- ente di invio dati (il Presidio del medico specialista che ha censito il caso di malattia rara)

- data di censimento (e certificazione) del caso di malattia rara

Informazioni sull'iter diagnostico (*obbligatorie*):

Il Registro raccoglie informazioni riguardo le modalità utilizzate per formulare la diagnosi; è obbligatorio indicarne almeno una delle seguenti:

- dati clinici
- esami strumentali
- indagini di laboratorio (indagini biochimiche, cito-istologiche, genetiche)

Quando viene selezionata una delle sopraccitate modalità, si attiva una casella di testo libero in cui è necessario specificare la modalità di diagnosi. Quando è selezionata la modalità “*indagini di laboratorio*” è necessario indicare almeno una delle tre sottocategorie (indagine biochimica, indagine cito-istologica, indagine genetica). Si segnala che per un primo gruppo di condizioni è prevista l'introduzione di una modalità di raccolta delle informazioni sul percorso diagnostico effettuato standardizzata (menù a tendina e/o caselle di testo strutturato) e specifica per patologia.

Informazioni sulla prescrizione farmacologica (*Piano Terapeutico*):

Il Registro prevede la possibilità di raccogliere le seguenti informazioni sul trattamento farmacologico prescritto per il trattamento della malattia rara censita:

- nome commerciale, principio attivo, forma farmaceutica e posologia (per farmaci distribuiti in Italia, scegliendo da menù a tendina)
- principio attivo, forma farmaceutica e posologia (per i galenici e i farmaci importati dall'estero, per mezzo di casella di testo libero)
- data di inizio e fine validità della prescrizione (per tutti i farmaci prescritti)

### **Integrazione dei dati**

Per i malati rari residenti in Lombardia, le variabili relative ai dati anagrafici (compresa la data del decesso) e assistenziali vengono estratte dall'Anagrafe Regionale.

Il RLoMR è dinamico; lo specialista ha la possibilità di aggiornare le informazioni successivamente alla loro archiviazione nel Registro, mentre la data dell'eventuale decesso è aggiornata consensualmente all'inserimento dell'informazione nell'Anagrafe Regionale.

Attualmente, in occasione degli “invii massivi” semestrali al Registro nazionale, oltre ad un primo flusso di records prodotti a partire dal RLoMR, viene inviato un secondo flusso di dati estratti dal database amministrativo degli esenti per malattia rara.

Tale strategia di integrazione dei dati è stata concordata con il Centro Nazionale Malattie Rare al fine di una maggiore comprensione del fenomeno “malattie rare”, in attesa che il RLoMR rinforzi la sua completezza riguardo la popolazione di riferimento (considerando gli attestati di esenzione per malattia rara rilasciati in Lombardia, è possibile stimare che il RLoMR censisca attualmente circa un quarto dei casi di malattia rara in carico alla rete regionale). Le informazioni raccolte nel database amministrativo hanno la medesima qualità di quelle del RLoMR per quanto riguarda l'accuratezza (il certificato di diagnosi ai fini dell'esenzione viene infatti prodotto sempre dallo specialista del Presidio di riferimento che censisce il caso nel RLoMR) ma hanno un minor livello di completezza per quanto riguarda le variabili previste dal dataset minimo (alcune delle informazioni richieste non sono infatti raccolte dal database amministrativo).

### **Pubblicazioni**

Barcella L, Ene-Iordache B, Scarpato M, Beccaria L, Citterio A, Baraldo G, Daina E. *Registri di Malattie Rare: l'esperienza della Regione Lombardia*. R&P 2009;25:224-234

Barcella L, Ene-Iordache B, Daina E, Sergi P, Beccaria L, Citterio A, Baraldo G. Il Registro Regionale delle Malattie Rare in Lombardia. *Not Ist Super Sanità* 2008;21(6 Suppl. 2):13-6.

Baraldo G, Barcella L. Il Sistema Malattie Rare in Regione Lombardia. *Convegno nazionale Rete Nazionale Malattie Rare: Il Registro Nazionale e i Registri Regionali*, ISS, Roma, 7 ottobre 2009

Daina E, Barcella L, Cacialli R, Reseghetti A, Baraldo G, Remuzzi G, Schieppati A. *Five-years experience as a Regional network on rare diseases. European Conference on Rare Diseases*, Lisbon, November 27-28th 2007

Daina E, Beccaria L, Barcella L, Baraldo G. *National and Regional Registries: Lombardy network on rare diseases experience. International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs*, ISS, Roma, 18-23 settembre 2006

Il Centro di Coordinamento elabora con cadenza semestrale dei rapporti divulgativi (possono essere scaricati dal sito web del Centro di Coordinamento <http://malattierare.marionegri.it>)

*Sito web:*

Il sito web del Centro di Coordinamento (<http://malattierare.marionegri.it>) ha una sezione interamente dedicata al Registro Regionale delle Malattie Rare.

### **Collaborazioni**

Registro della Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta, Centro Universitario di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione sulle Malattie Rare, Azienda Sanitaria Locale TO2, Torino.

Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma.

## **Regione Marche: Registro Regionale delle Malattie Rare - Regione Marche**

### **Responsabile**

Orazio Gabrielli  
Fax: 071/36281

Tel: 071/5962360  
e-mail: o.gabrielli@univpm.it

### **Sede**

Presidio Salesi-Clinica Pediatrica, via Corridoni, 11 Ancona

### **Storia, supporto legislativo e sostenibilità finanziaria**

Anno di istituzione del Registro: 2002

Anno di inizio delle attività del Registro: 2002

Supporto legislativo: Delibera della Giunta Regionale 889 del 21 maggio 2002; Delibera della Giunta Regionale 1031 del 18 settembre 2006

Fonti di finanziamento: Finanziamenti ministeriali per le Malattie Rare

Durata del finanziamento: non specificata.

### **Obiettivi del Registro**

Conoscitivi-epidemiologici della realtà delle Malattie Rare della regione Marche con finalità di supporto alle attività di programmazione sanitaria e ricerca scientifica.

### **Copertura del Registro e Fonti Primarie**

Nel Registro vengono segnalati i casi diagnosticati, residenti e non, nella regione Marche. Le fonti primarie sono i Centri/Presidi di diagnosi e i Distretti sanitari. Sono stati identificati Centri con comprovata e pluriennale esperienza in campo diagnostico, terapeutico e di ricerca scientifica nell'ambito delle Malattie Rare.

### **Patologie rilevate**

Sono registrate nel Registro le Malattie Rare del DM 279/2001. Sono comprese anche le patologie elencate nel DGR 1369 del 26/11/2007 (identificate dal gruppo tecnico regionale dedicato alle malattie rare e costituito come previsto dalla delibera della Giunta Regionale 1031/2006; tra i compiti di tale gruppo è prevista la valutazione tecnica mirata all'inserimento di ulteriori patologie nell'elenco delle malattie e dei gruppi di malattie rare). La segnalazione del caso al Registro non è obbligatoria ma ogni qual volta viene rilasciato un certificato di esenzione dai Centri di riferimento regionali avviene l'inserimento del caso nel Registro.

### **Strumenti, procedure di rilevazione e personale dedicato**

Una volta rilasciato al paziente il certificato di esenzione viene archiviata con modalità cartacea copia del certificato assieme alla documentazione allegata; quindi il caso viene inserito nel Registro Regionale con modalità elettronica.

I dati vengono raccolti e archiviati in modo cartaceo ed elettronico nel Registro da parte dei Medici e di un infermiere professionale; i medici si occupano della eventuale elaborazione statistica dei dati.

Il controllo viene effettuato con la modalità diretta da parte dell'operatore nel momento in cui il dato viene informatizzato.

### **Organizzazione del flusso dei dati**

Una volta rilasciato il certificato di Malattia Rara, una copia dello stesso e della documentazione clinica vengono archiviati con modalità cartacea e inseriti nel Registro regionale e successivamente nel Registro Nazionale. I tempi di inserimento nel Registro Nazionale sono difficilmente valutabili in quanto l'invio degli stessi è momentaneamente sospeso a causa dell'attività di costruzione di un nuovo Registro regionale, con modalità e capacità informatiche maggiori rispetto al precedente e che ci consentirà l'invio dei dati archiviati nel Registro Regionale al Registro Nazionale in tempi estremamente brevi.

### **Informazioni raccolte**

Nel Registro vengono raccolte le informazioni del dataset minimo dell'accordo Stato-Regioni del 2007, tranne l'informazione riguardante lo stato in vita del soggetto con MR (condizione vivo-morto).

Vengono inoltre raccolte informazioni relative a:

- medico che ha proposto la certificazione per Malattia Rara (nome, cognome, ente e recapiti)
- esami clinici, laboratoristici e strumentali effettuati
- esami clinici, laboratoristici e strumentali che hanno consentito la diagnosi
- scolarità e professione del paziente (e dei genitori se il paziente ha meno di 25 anni).

Nel 2001 è iniziata la raccolta di nuovo casi diagnosticati, il Registro include tuttavia anche casi diagnosticati prima del 2001.

Al Dicembre 2010 sono stati inseriti 4313 casi di malattie rare.

**Integrazione dei dati:** No

**Pubblicazioni:** No

**Collaborazioni:** No

## Regione Molise: Registro Malattie Rare Regione Molise

### Responsabile

Maria Lucia Di Nunzio  
Fax: 0874/409499

Tel: 0874/409363  
e-mail: mdinunzio@interfree.it

### Sede

Campobasso – Regione Molise Direzione Generale V

### Storia, supporto legislativo e sostenibilità finanziaria

Anno di istituzione del Registro: 2008

Anno di inizio delle attività: 2009

Supporto legislativo: D.G.R. Molise 29 luglio 2008, n. 822 “Istituzione del Registro Regionale «Malattie Rare» in recepimento dell’Accordo Stato-Regioni e Province Autonome del 10.05.2007 - Rep. 103/CSR”

Fonti di finanziamento: ministeriali

Durata del finanziamento: 1 anno

### Obiettivi del Registro

Individuazione dei casi di MR nella Regione Molise

### Copertura del Registro e Fonti Primarie

Nel Registro vengono segnalati i casi diagnosticati nella regione Molise, sia di pazienti residenti che di pazienti non residenti nella regione.

Le fonti primarie sono i Centri/Presidi (identificati in base a D.G.R su proposta dell’Assessore alle Politiche per la Salute) e i Certificati di esenzione emessi dalle ASL.

### Patologie rilevate

Sono registrate le patologie del DM 279 del 2001.

### Strumenti, procedure di rilevazione e personale dedicato

Il rilevamento del caso a livello regionale è cartaceo.

Controllo di qualità dei dati: non specificato.

Personale dedicato all’implementazione e alla gestione dei dati del Registro: personale dedicato operante presso la UOC di Pediatria dell’Ospedale “Cardarelli” di Campobasso.

### Organizzazione del flusso dei dati

Non specificato

### Informazioni raccolte

Nel Registro vengono raccolte le informazioni del dataset minimo dell’accordo Stato-Regioni del 2007. Viene effettuato il controllo periodico delle informazioni ogni sei mesi. Al dicembre 2009 sono stati inseriti 170 casi di Malattie Rare.

Anno di inizio della raccolta dei nuovi casi diagnosticati: 2009. Il Registro include anche casi diagnosticati a partire dall’anno 2000.

**Integrazione dei dati:**No

**Pubblicazioni:** No

**Collaborazioni:** No

## **Regione Piemonte: Registro della Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta**

### **Responsabili**

Responsabile del Registro

Dario Roccatello – CMID – Centro di Coordinamento Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta

Responsabile Operativo

Simone Baldovino – CMID – Centro di Coordinamento Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta

### **Sede**

CMID – Centro Universitario di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione sulle Malattie Rare – ASL TO2 - Ospedale S. Giovanni Bosco, p.zza del Donatore di Sangue 2, 10054 Torino

### **Storia, supporto legislativo e sostenibilità finanziaria**

Anno di istituzione del Registro: 2004 (Istituzione del Registro Regionale)

Anno di inizio delle attività del Registro: 2006

Nel 2008 Istituzione del Registro Interregionale

Supporto legislativo: Decreto della Giunta Regionale n. 22 – 11870

Fonti di finanziamento: la fase di avvio del Registro è stata finanziata in parte con fondi regionali stanziati per la gestione della Rete Interregionale delle Malattie Rare e in parte con un finanziamento Ministeriale per progetti sanitari (ex art. 12). Attualmente il Registro è finanziato con i fondi per i Progetti attuativi Piano Sanitario Nazionale - Art. 2, comma 374, della Legge 244/2007 utilizzati per l'attività formativa e le manutenzioni evolutive dell'interfaccia informatica e con fondi regionali *ad hoc* utilizzati per le attività correnti.

Durata del finanziamento: rinnovato annualmente a livello regionale.

### **Obiettivi del Registro**

Supportare la programmazione sanitaria regionale

Definire le dimensioni epidemiologiche delle malattie rare

Stimare il ritardo diagnostico

Supportare la ricerca clinica

Promuovere il confronto tra operatori sanitari per definire criteri diagnostici

Ottimizzare i percorsi diagnostico-terapeutici.

### **Copertura del Registro e Fonti Primarie**

Il Registro segnala i casi diagnosticati, residenti e non, nella regione Piemonte.

Criteri di identificazione dei Presidi/Centri di diagnosi: la Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta prevede la partecipazione di tutte le Direzioni Medico-Chirurgiche afferenti alle Aziende Sanitarie Regionali.

### **Patologie rilevate**

Vengono segnalate le patologie elencate nel DM 279/2001. Vengono rilevate anche le patologie oggetto della Delibera della Giunta Regionale del 12 aprile 2005, n.38 – 15326 (cfr. <http://www.malattierapiemonte.it/documents/elencoregionalemalattierare.pdf>)

La segnalazione è obbligatoria per l'esenzione.

### **Strumenti, procedure di rilevamento e personale dedicato**

Il rilevamento è elettronico, mediante procedura standard regionale.

I dati vengono validati dal Centro di Coordinamento mediante valutazione di tutte le schede inserite.

Figure professionali coinvolte nelle attività di raccolta e gestione delle informazioni: Medici specialisti dei presidi sanitari regionali: raccolta dei dati; Coadiutori: raccolta dei dati in supporto ai medici specialisti; Medici del centro di coordinamento: validazione e analisi dei dati; Informatici CSI: data management, gestione dell'interfaccia di rete e della sicurezza del sistema, manutenzione del software.

### **Organizzazione del flusso dei dati**

I dati vengono inseriti nell'applicativo per la gestione del Registro dagli Operatori delle Unità Operative Coinvolte. Una volta che l'inserimento è finito e le schede sono chiuse diventano visibili, in maniera anonima, dal Centro di Coordinamento che valida periodicamente le schede. Successivamente le schede sono inviate semestralmente all'ISS secondo le procedure concordate a livello nazionale.

### **Informazioni raccolte**

Vengono raccolte le informazioni del Dataset Minimo dell'accordo Stato-Regioni del 2007, tranne la condizione vivo-morto.

Altre informazioni raccolte: criteri di diagnosi (clinici, di laboratorio, strumentali), elenco dei farmaci erogati per la cura della malattia rara, delle complicanze della stessa o secondarie alla terapia, efficacia ed effetti collaterali della terapia.

Attualmente il sistema non prevede un sistema di aggiornamento. È in previsione una manutenzione evolutiva che permetta la compilazione di schede di follow-up del paziente. È inoltre previsto un interfacciamento con altri database regionali per la valutazione della data di morte dei pazienti censiti.

Numero dei casi totali presenti nel Registro fino al 31 dicembre 2009: 8596 di cui 6592 inviati all'ISS. Le restanti schede non sono state inviate in quanto relative a patologie esentate solo in Piemonte e Valle d'Aosta (extra 279/2001)

Anno di inizio della raccolta dei nuovi casi diagnosticati: 2006. Il Registro prevede il censimento di tutti i casi di malattia rara presenti in Regione a prescindere dall'anno di diagnosi. Risulta comunque possibile distinguere i pazienti in base alla data di diagnosi in quanto il campo relativo a tale data è di compilazione obbligatoria.

### **Integrazione dei dati**

Attualmente i dati vengono integrati per indagini *ad hoc* con le fonti relative all'assistenza farmaceutica ospedaliera e con la banca dato regionale dei pazienti esenti. È in fase avanzata di realizzazione un sistema di datawarehouse per integrare la fonte del Registro con quelli provenienti da altre banche dati (SDO, file C). Ad attivazione di questo sistema sarà possibile effettuare un *case finding* dei casi sfuggiti al Registro basato sia sull'analisi dei dati delle esenzioni (in seguito alla realizzazione di un sistema di identificazione univoca dei pazienti (Sistema AURA) che di quelli provenienti dalle SDO, dagli accessi ambulatoriali (File C) e della distribuzione diretta dei farmaci (File F).

### **Pubblicazioni**

- Sito web della Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta: <http://www.malattierapiemonte-vda.it>
- La Rete Piemontese per le malattie rare. Supplemento CNMR al Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità n° 3/2008, pg. 14 - 18

- Simone Baldovino, Maria Maspoli, Dario Roccatello. National and Regional Registries: The Piedmont and Valle d’Aosta Network for Rare Diseases. Rapporti ISTISAN 08/11, pg 24 - 28
- Dario Roccatello, Simone Baldovino. Piedmont and Valle d’Aosta Registry of Rare Diseases. International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs in Rome (ICORD 2009)

**Collaborazioni**

CNMR – ISS, Istituto Mario Negri di Bergamo, Università di Torino, Registro delle Malformazioni Congenite della Regione Piemonte, Registro delle Medicine Legali della Regione Piemonte, Università del Piemonte Orientale.

## Regione Puglia

### Responsabile

Giuseppina Annicchiarico (in qualità di Coordinatore del CRMR Puglia)  
Tel: 080.5404949 e-mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it

### Sede

Via Caduti di Tutte le Guerre, 15 - Bari

### Storia, supporto legislativo e sostenibilità finanziaria

Anno di istituzione del Registro: 2009

Anno di inizio delle attività: il Registro non è ancora stato attivato, ad oggi i Centri/Presidi della Regione Puglia inviano le segnalazioni direttamente al CNMR.

Supporto legislativo: **Deliberazione della Giunta Regionale 15 dicembre 2009, n. 2485.**

Fonti di finanziamento: fondo per il cofinanziamento dei progetti attuativi del PSN.

Durata del finanziamento: annuale

### Obiettivi del Registro

Obiettivi di ordine epidemiologico e assistenziale

### Copertura del Registro e Fonti Primarie

I Centri di diagnosi segnalano tutti i casi diagnosticati nella Regione Puglia, sia di pazienti residenti che di pazienti non residenti nella regione.

Le fonti primarie sono i Centri/Presidi di diagnosi, identificati in base ad autocandidatura.

### Patologie rilevate

Sono registrate le patologie del DM 279 del 2001. La segnalazione del caso non è obbligatoria ai fini dell'esenzione.

### Strumenti, procedure di rilevazione e personale dedicato

Il rilevamento del caso a livello regionale è elettronico, i Centri di Riferimento hanno una password per l'invio dei dati all'ISS

Personale dedicato all'implementazione e alla gestione dei dati del Registro: medici dei Centri/Presidi di diagnosi. I dati sono validati da un medico prima dell'invio al CNMR.

### Organizzazione del flusso dei dati

Ad oggi i dati vengono prodotti dai Centri di riferimento (come da delibera di Giunta regionale 2230 del dicembre 2003) e inviati direttamente all'ISS. La Puglia, dopo la Convenzione stipulata **nel dicembre 2010** col Registro **Malattie Rare del Veneto**, sta implementando il Registro regionale adottando lo stesso sistema informativo. Il Registro sarà a regime nel corso del 2011.

### Informazioni raccolte

Nel Registro vengono raccolte le informazioni del dataset minimo dell'accordo Stato-Regioni del 2007. Al dicembre 2009 sono stati inseriti 2169 casi di Malattie Rare. Non è previsto l'aggiornamento periodico delle informazioni riguardanti i casi segnalati.

### Integrazione dei dati: No

### Pubblicazioni: No

### Collaborazioni: Registro Malattie Rare – Regione Veneto

## Regione Sardegna: Registro Malattie Rare Sardegna

### Responsabile

Antonello Antonelli

Tel: 070 606 5214

email: [aantonelli@regione.sardegna.it](mailto:aantonelli@regione.sardegna.it)

### Sede

Assessorato Igiene, Sanità e Assistenza Sociale Regione Autonoma Sardegna-Direzione Generale Sanità

Servizio Sistema Informativo, Osservatorio epidemiologico umano, controllo di qualità e gestione del rischio

### Storia, supporto legislativo e sostenibilità finanziaria

Anno di istituzione del Registro: 2002

Anno di inizio delle attività: 2002

Supporto legislativo: delibera del 9-08-2002 (28-31), nell'ambito dell'attivazione della Rete Regionale per l'assistenza alle Malattie Rare in attuazione del decreto Ministeriale 18 maggio 2001, n°279.

Fonti di finanziamento: fondi regionali

Durata del finanziamento: biennale.

### Obiettivi del Registro

Supportare la programmazione sanitaria regionale

Definire le dimensioni epidemiologiche delle MR

Stimare il ritardo diagnostico

Supportare la ricerca clinica

Promuovere confronto tra operatori sanitari per definire criteri diagnostici.

### Copertura del Registro e Fonti Primarie

Il Registro segnala solo i casi diagnosticati e residenti nella regione.

Le fonti primarie che alimentano il Registro sono i Presidi/Centri di diagnosi. Questi sono stati identificati in base ai seguenti criteri: attività clinico-scientifica, datazione strumentale e personale e autocandidatura della struttura.

### Patologie rilevate

Sono registrate le patologie del DM 279 del 2001.

### Strumenti, procedure di rilevazione e personale dedicato

Il rilevamento del caso è elettronico. Il controllo di qualità del dato al momento non è effettuato. Le figure professionali e i rispettivi ruoli del personale dedicato al data management e all'analisi è attualmente in corso di ridefinizione.

### Organizzazione del flusso dei dati

Attualmente in fase di ridefinizione.

### Informazioni raccolte

Nel Registro vengono raccolte le informazioni del dataset minimo dell'accordo Stato-Regioni del 2007, tranne la condizione sullo stato in vita del paziente. Vengono inoltre registrate le seguenti informazioni: titolo di studio, professione, esame clinico, esami

strumentali, esami di laboratorio, criteri clinici di diagnosi, criteri strumentali di diagnosi, criteri di laboratorio di diagnosi. La segnalazione del caso al Registro è obbligatoria ai fini dell'esenzione.

Numero di casi segnalati al Registro Nazionale al dicembre 2009: 372.

**Integrazione dei dati:** No

**Pubblicazioni:** No

**Collaborazioni:** No

## Regione Sicilia: Registro Siciliano Malattie Rare

### Responsabile

Lucia Borsellino                      Tel: 091.7079206  
Fax: 091/7079310                      email: [dirigentegen.sanita@regione.sicilia.it](mailto:dirigentegen.sanita@regione.sicilia.it)

### Sede

Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico

### Storia, supporto legislativo e sostenibilità finanziaria

Il Registro è attualmente in fase di avvio. Le fonti e la durata del finanziamento sono da definire.

Supporto legislativo: Decreto Assessoriale

### Obiettivi

Misure di frequenza malattie rare  
Supporto alla programmazione

### Copertura del Registro e Fonti Primarie

Nel Registro verranno segnalati i casi di malattie rare di soggetti residenti nella Regione Sicilia.

Le fonti primarie sono rappresentate dai Centri/Presidi di diagnosi e dai centri di assistenza farmaceutica ospedaliera. L'obbligatorietà della segnalazione ai fini dell'esenzione al momento non è prevista.

### Patologie rilevate

Nel Registro saranno segnalate le patologie elencate nel DM 279/2001.

### Strumenti, procedure di rilevazione e personale dedicato

Le informazioni rilevate dalla rete dei centri individuati verranno trasferite in apposite schede via web. Saranno effettuate attività di periodica reportistica e un programma di valutazione *ad hoc*.

Personale dedicato alla raccolta e alla gestione delle informazioni: personale con competenze epidemiologiche e statistiche presso l'OER nel trattamento e valutazione dei dati rilevati dai sistemi di sorveglianza regionali.

### Organizzazione del flusso dei dati

In corso di definizione.

### Integrazione dei dati

Flusso SISR (SDO, farmaceutica, ambulatoriale, ecc.).

## **Regione Toscana: Registro Toscano Malattie Rare (RTMR)**

### **Responsabile**

Fabrizio Bianchi                      Istituto Fisiologia Clinica CNR/Fondazione “G. Monasterio”  
CNR-Regione Toscana, Pisa  
Tel. 050 3152100                      email: fabrizio.bianchi@ifc.cnr.it

### **Responsabili operativi**

Gestione dati:  
Anna Pierini                              Istituto Fisiologia Clinica CNR/Fondazione “G. Monasterio”  
CNR-Regione Toscana, Pisa  
Tel. 050 3152102                      email: anna.pierini@ifc.cnr.it  
Amministratori sito web:  
Federica Pieroni                        Fondazione “G. Monasterio” CNR-Regione Toscana, Pisa  
Tel. 050 3153315                      email: federica.pieroni@ifc.cnr.it  
David Paoli                                Fondazione “G. Monasterio” CNR-Regione Toscana, Pisa  
Tel. 050 3153315                      email: paolidavid@ifc.cnr.it

### **Segreteria organizzativa**

Maria Cristina Imiotti                Istituto Fisiologia Clinica CNR, Pisa  
Tel. 050/3152110                      email: crisim@ifc.cnr.it  
Sonia Marrucci                         Fondazione “G. Monasterio” CNR-Regione Toscana, Pisa  
Tel. 050/3153502                      email: marrucci@ifc.cnr.it

### **Sede del coordinamento**

Regione Toscana DG Diritti di cittadinanza e coesione sociale Settore Diritti e servizi socio-sanitari della persona in ospedale P.O. Assistenza materno-infantile e malattie rare e genetiche, Firenze

Responsabili regionali:

Maria Teresa Mechi, Cecilia Berni.

### **Storia, supporto legislativo e sostenibilità finanziaria**

Il Registro Toscano Malattie Rare (RTMR) è stato istituito nel 2008, in ottemperanza alla Legge Regionale 10 novembre 2008, n. 60 (Modifiche alla legge regionale 24 febbraio 2005, n. 40 “Disciplina del servizio sanitario regionale”). “Art. 20 ter - Istituzione di registri di rilevante interesse sanitario”.

Nella Regione Toscana la registrazione di casi di MR ha avuto inizio nel 2005.

Le attività del Registro sono supportate da una convenzione con la Fondazione “G. Monasterio” CNR-Regione Toscana (DD 5009/2008), con un finanziamento per il periodo 2011-2013.

### **Obiettivi del Registro**

Supportare la programmazione sanitaria regionale.

Definire le dimensioni epidemiologiche delle MR.

Supportare la ricerca clinica.

Promuovere confronto tra operatori sanitari per la definizione dei percorsi assistenziali.

### **Copertura del Registro e Fonti Primarie**

Il RTMR copre la popolazione della Regione Toscana. Vengono inoltre segnalati i casi di MR di pazienti residenti presso altre regioni e diagnosticati presso i Presidi della Regione Toscana.

Fino alla delibera 90/2009 i Presidi erano stati selezionati per autocandidatura mediante un apposito questionario inviato ai vari Centri universitari, Aziende Ospedaliere, USL e alle altre strutture ospedaliere del territorio regionale.

Dopo l'avvio del Registro, l'aggiornamento della Rete dei Presidi, basato sull'inserimento di almeno un caso all'interno del Registro, è avvenuto in due diversi momenti, sulla base dei dati inseriti al 31/03/2008 (*Decreto 1689/2009*) e dei dati inseriti al 30/06/2009 (*Decreto 5771/2009*).

I ruoli di ciascun Presidio (certificazione, diagnosi, cura, consulenza genetica, terapia ecc.) sono stati concordati tra i membri del Coordinamento Regionale Malattie Rare, anche sulla base delle competenze e specificità dei singoli Presidi (DGR 90/2009).

### **Patologie rilevate**

Oltre a tutte le patologie del DM 279/2001, sono rilevate 107 nuove patologie esenti solo per i pazienti residenti nella Regione Toscana (DGR 90/2009) e 24 patologie extra DM, presenti a scopo di censimento epidemiologico.

### **Strumenti, procedure di rilevazione e personale dedicato**

La registrazione del caso è elettronica e avviene mediante procedure standard descritte in un manuale. Esiste un meccanismo di controllo della qualità dell'informazione nel caso di segnalazioni multiple da più Presidi.

Nei processi di raccolta dati, gestione del database e analisi dei dati sono coinvolti un epidemiologo e uno statistico. Il supporto tecnico agli utenti e il mantenimento del database sono assicurati da due informatici.

### **Organizzazione del flusso dei dati**

A livello regionale le informazioni vengono raccolte dai referenti nominati espressamente da ciascuna Azienda presso tutti i Presidi presenti sul territorio toscano (ASL, AOU).

Per ogni caso di MR rilevata deve essere inserita sia la scheda con i dati anagrafici sia la parte relativa alla diagnosi, specificando se trattasi di prima diagnosi o di controllo (follow-up) ossia di una diagnosi che conferma diagnosi pregresse effettuate o presso lo stesso Presidio o da altri, anche fuori regione o esteri.

Nel caso le informazioni siano incomplete, si dovrà provvedere, dopo l'approvazione del regolamento, ad acquisire i dati mancanti da altri documenti sanitari eventualmente disponibili (es. registro regionale mortalità, scheda di dimissione ospedaliera, archivio prescrizioni farmaceutiche), per completare la documentazione clinica e poter poi compilare il modello di rilevazione in tutte le sue parti.

La registrazione dei dati viene effettuata tramite un software applicativo cui si accede via web; tale sito è ad accesso riservato ai soli medici professionisti cui viene fornita la login di accesso; tramite il sito viene effettuato l'inserimento di tutte le informazioni sopra citate.

I dati raccolti attraverso l'interfaccia web sono automaticamente memorizzati in un database che risiede su un server protetto. Le modalità di memorizzazione, di trasmissione e di accesso ai dati elettronici sono in accordo alla normativa vigente (in ottemperanza agli Articoli dell'Allegato B del DL.vo 30 giugno 2003 n. 196 "Codice in materia di protezione dei dati personali").

In base al DL.vo 124/1998, DM 279/2001, all'Accordo Stato-Regioni del maggio 2007, al DGR 320/2008 "Approvazione dello schema di convenzione tra ISS e Regione Toscana per garantire il flusso attivo dei dati epidemiologici sulle malattie rare al Registro Nazionale Malattie Rare", è previsto che i dati del RTMR confluiscono periodicamente nell'RNMR, presso l'ISS.

Le modalità di invio dei dati all'RNMR sono descritte nei seguenti documenti:

- tracciato record (versione 3.0 del 7 agosto 2009 e successivi aggiornamenti);
- procedura trasferimento dati (software CNMR MARE ver.2.0).

### **Informazioni raccolte**

In aggiunta alle informazioni del dataset minimo dell'accordo Stato-Regioni del 2007 vengono registrate le seguenti informazioni: titolo di studio; professione; comune di residenza al decesso; prima diagnosi/follow-up; nominativo del medico e del compilatore; manifestazione clinica; tipologia di esami necessari per la prima diagnosi; impegno d'organo prevalente.

L'aggiornamento non è obbligatorio ed è a discrezione del medico. Tramite il follow-up del paziente possono essere aggiornati lo stato in vita e altre informazioni, ad esempio il trattamento con farmaci orfani.

Al dicembre 2010 sono stati inseriti 19.118 casi di MR, comprendenti anche casi di MR diagnosticate prima del 2000.

### **Integrazione dei dati**

Le informazioni del Registro non sono integrate con quelle di altri flussi informativi.

### **Pubblicazioni**

Berni C, Bianchi F, Leto A, Pierini A, Pieroni F, Rial M, Scida P, Scopetani G.: Il Registro Regionale Malattie Rare della Toscana. *Supplemento al Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, vol. 22, num. 4 suppl. 1:13-17, 2009.

Bianchi F, Pierini A, Pieroni F. Il Registro Toscano delle Malattie Rare. *Toscana Medica* 2009;3:40-41.

Leto A, Scida P, Berni C, Pierini A. Attacco alle malattie rare. *Il Sole 24 Ore Sanità*, Suppl. al n. 25 del 24-30 giugno 2008:1.

Pierini A, Bianchi F, Salerno P e Taruscio D.: Registro Nazionale Malattie Rare: Malformazioni congenite e acido folico. *Rapporto ISTISAN* 06/34:1-114, 2006.

### **Collaborazioni**

EUROCAT European Surveillance of Congenital Anomalies, University of Ulster  
Forum delle Associazioni Toscane dei Pazienti affetti da MR  
EURORDIS.

## **Provincia Autonoma di Trento: Registro Malattie Rare Provincia Autonoma di Trento**

### **Responsabile**

Annunziata Di Palma  
Fax: 0461/904244

Tel.:0461/904211  
e-mail: malattieraretrento@apss.tn.it

### **Sede**

Centro Provinciale di Coordinamento Malattie Rare, Osp. Villa Igea, Via Malta 16 38122 Trento

### **Storia, supporto legislativo e sostenibilità finanziaria**

Anno di istituzione del Registro: 2009.

Anno di inizio delle attività del Registro: 2009.

Supporto legislativo: Delibera Provincia Autonoma di Trento 1244 del 2007

Direttore Generale Azienda per Servizi Sanitari di Trento n.496 del 2009.

Fonti di finanziamento: Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS) – Trento.

Durata del finanziamento: illimitata (attività istituzionale APSS).

### **Obiettivi del Registro**

Definire le dimensioni epidemiologiche delle MR.

Stimare il ritardo diagnostico.

### **Copertura del Registro e Fonti Primarie**

Il Registro copre la popolazione residente nella P.A. di Trento, vengono inoltre segnalati i casi di patologie diagnosticate nei C/P della P.A. di Trento ma non residenti.

Fonti primarie: Certificati rilasciati dai Centri Accreditati di Area Vasta e i certificati caricati nel sistema dai Distretti per i pazienti diagnosticati fuori Area Vasta.

### **Patologie rilevate**

Sono registrate nel Registro le Malattie Rare del DM 279/2001 e ulteriori patologie non comprese nell'elenco del DM. La segnalazione del caso al Registro è obbligatoria ai fini dell'esenzione.

### **Strumenti, procedure di rilevazione e personale dedicato**

La rilevazione del caso è elettronica. Il controllo di qualità dei dati avviene in modo centralizzato, utilizzando il sistema informatico della Rete Regionale delle Malattie Rare del Veneto.

Nei processi di raccolta e gestione del database sono coinvolte le seguenti figure professionali: personale del Centro di Coordinamento (medici, infermieri, personale amministrativo); supporto a richiesta degli statistici dell'Osservatorio Epidemiologico APSS.

### **Organizzazione del flusso dei dati**

Presidi accreditati e Distretti → Registro: registrazione immediata → ISS (CNMR): invio semestrale (30/6, 31/12).

### **Informazioni raccolte**

Nel Registro vengono raccolte le informazioni del dataset minimo dell'accordo Stato-Regioni del 2007, tranne l'informazione riguardante lo stato in vita dell'individuo (condizione vivo-morto).

Non è previsto l'aggiornamento periodico delle informazioni del Registro.  
Al Dicembre 2009 sono stati inseriti 468 casi di MR, comprendenti casi di patologie diagnosticcate a partire dal 2002.

**Integrazione dei dati:** No

**Pubblicazioni:** No

**Collaborazioni:** Registro MR Regione Veneto in contesto di Area Vasta.

## **Provincia Autonoma di Bolzano: Registro provinciale Malattie Rare (RpMR)**

### **Responsabile**

Claudio Castellan  
Fax: 0471/907101

Tel: 0471/907109  
e-mail: malattierare@asbz.it

### **Sede**

Centro provinciale di Coordinamento, Corso Italia 13/M, Bolzano - Registro tramite l'Osservatorio epidemiologico provinciale, via Canonico Michael Gamper 1, Bolzano

### **Storia, supporto legislativo e sostenibilità finanziaria**

Anno di istituzione del Registro: 2007

Anno di inizio delle attività del Registro: 2008

Supporto legislativo: Delibera Provinciale

Fonti di finanziamento: Delibera di Giunta della Provincia Autonoma di Bolzano n. 2439 del 16 luglio 2007 e fondo di cofinanziamento del Ministero della Salute "Progetti attuativi del PSN e cofinanziamento alle Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano – Anno 2009" (Progetto Malattie Rare)

Durata del finanziamento: Attualmente la delibera copre gli anni 2008-2010.

### **Obiettivi del Registro**

Supportare la programmazione sanitaria regionale

Definire le dimensioni epidemiologiche delle malattie rare

Supportare la ricerca clinica

Promuovere confronto tra operatori sanitari per definire criteri diagnostici.

### **Copertura del Registro e Fonti Primarie**

Nel Registro vengono segnalati i casi diagnosticati, residenti e non, in provincia; i casi residenti diagnosticati all'interno dell'Area Vasta (Provincia Autonoma di Trento, Regione Veneto, Regione Emilia-Romagna, Regione Liguria) e i casi diagnosticati fuori dell'Area Vasta che hanno richiesto l'esenzione con certificazione da Centro accreditato.

Le fonti primarie sono i Centri/Presidi di diagnosi e i Distretti sanitari. I Centri/Presidi di diagnosi sono stati identificati in base a criteri obiettivi: sono state utilizzate le schede di dimissione ospedaliera (SDO), compresa la mobilità attiva e passiva, delle quattro Regioni e Province Autonome (Bolzano, Trento, Veneto e Friuli-Venezia Giulia) per gli anni 2002, 2003 e 2004, selezionate per una serie di codici di diagnosi ICD-9-CM comprendenti tutte le malattie rare dell'elenco ministeriale (Decreto ministeriale n. 279/2001). Criteri in fase di aggiornamento con l'aggiornamento dello SDO e l'utilizzo dei dati del Registro.

### **Patologie rilevate**

Sono registrate nel Registro le Malattie Rare del DM 279/2001. La segnalazione del caso al Registro è obbligatoria ai fini dell'esenzione.

### **Strumenti, procedure di rilevazione e personale dedicato**

Il paziente si reca in uno dei centri accreditati di Area Vasta (spesso supportato dal Centro di coordinamento provinciale per le Malattie Rare) e viene registrato dal medico specialista attraverso un modulo informatizzato nel Registro. Il distretto sanitario di competenza riceve

automaticamente le informazioni necessarie per il rilascio dell'esenzione. Se il paziente viene diagnosticato in un centro accreditato fuori Area Vasta, la documentazione cartacea viene inserita a sistema dal distretto sanitario di riferimento del paziente.

Personale dedicato all'implementazione e alla gestione del Registro: il Centro provinciale di coordinamento è composto da personale medico e amministrativo del Servizio di Consulenza Genetica dell'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige e si occupa dell'orientamento per i cittadini nella rete dei servizi dedicata alle malattie rare (dalla diagnosi alla certificazione, alla gestione diretta degli accessi ai servizi ecc.); il centro si avvale poi della collaborazione dell'Osservatorio epidemiologico provinciale (esperti in statistica) per il monitoraggio dei dati, la manutenzione del sistema informativo, l'attività epidemiologica e l'elaborazione dei dati.

### **Organizzazione del flusso dei dati**

Il file criptato dei dati dei pazienti diagnosticati nella Provincia Autonoma di Bolzano viene inviato dal Registro provinciale di Bolzano al Registro Nazionale, tramite wdav (pagina intranet con utente e password messa a disposizione dal Servizio web del CNMR).

### **Informazioni raccolte**

Nel Registro vengono raccolte le informazioni del dataset minimo dell'accordo Stato-Regioni del 2007 e altre informazioni.

Nel 2008 è iniziata la raccolta di nuovi casi diagnosticati, il Registro include anche casi diagnosticati prima del 2008.

Le informazioni della parte anagrafica del paziente vengono verificate, al momento del rilascio dell'esenzione, dal distretto sanitario di residenza. Eventuali correzioni vengono comunicate poi al Registro.

Al Dicembre 2009 sono stati inseriti 680 casi di malattie rare.

### **Integrazione dei dati**

Nessuna.

### **Pubblicazioni**

Abstract a convegni.

### **Collaborazioni**

Accordo interregionale di Area Vasta per le Malattie Rare tra Regione Veneto, Regione Friuli-Venezia Giulia, Provincia Autonoma di Trento e Provincia Autonoma di Bolzano.

Collaborazione con Regioni Emilia-Romagna e Liguria.

## **Regione Umbria: Registro regionale Malattie Rare**

### **Responsabile**

Paola Casucci

Fax:075/5045569

Tel: 075/5045281

e-mail: [pcasucci@regione.umbria.it](mailto:pcasucci@regione.umbria.it)

### **Sede**

Regione Umbria, Palazzo Broletto. Via Mario Angeloni, 61 - 06127 Perugia.

### **Storia, supporto legislativo e sostenibilità finanziaria**

Anno di istituzione del Registro: 2009.

Anno di inizio delle attività: il Registro non è ancora attivo.

Supporto legislativo: Delibera Giunta Regionale n.1270 del 14/09/2009.

### **Obiettivi**

Supportare la programmazione sanitaria regionale;

Definire le dimensioni epidemiologiche delle malattie rare;

Stimare il ritardo diagnostico;

Supportare la ricerca clinica;

Promuovere un confronto tra operatori sanitari per definire criteri diagnostici.

**Integrazione dei dati:** No

**Pubblicazioni:** No

**Collaborazioni:** No



Il sistema web-based alla base del Registro collega tutti i Centri di riferimento interregionali (Regione Veneto, PA di Trento e di Bolzano, quelli delle Regioni collegate (Emilia-Romagna, Liguria e, dal 2011, Campania e Puglia), tutti i Distretti socio-sanitari e le Farmacie territoriali e ospedaliere

I Centri di riferimento afferenti ai Presidi accreditati inseriscono i dati relativi ai pazienti seguiti e certificati, sia residenti in Regione che fuori Regione. I pazienti seguiti e certificati da Presidi delle Province Autonome di Trento e Bolzano, delle Regioni Emilia-Romagna, Liguria, e dal 2011 Campania e Puglia, residenti in regione Veneto sono anch'essi direttamente inseriti nel Registro grazie alla condivisione con queste Regioni del medesimo sistema informativo veneto. I Distretti socio-sanitari inseriscono i pazienti seguiti in possesso di certificazione rilasciata da Presidi delle altre Regioni non direttamente collegate al sistema.

### **Patologie rilevate**

Sono monitorate dal Registro le Malattie Rare del DM 279/2001. Inoltre, fin dall'avvio del sistema, lo staff medico del Registro ha esploso l'elenco delle malattie rare effettivamente comprese nei gruppi dell'all. 1 del DM 279/2001 e stilato l'elenco dei sinonimi per permettere un'identificazione chiara, trasparente e univoca dei pazienti aventi diritto. Tale lavoro è soggetto a continua revisione da parte dello staff medico del Registro in base alle nuove conoscenze disponibili in letteratura e/o su segnalazione dei clinici dei Centri della Rete malattie rare regionale e interregionale allargata. Il numero ad oggi di forme rare esplose è di circa 2.000.

### **Strumenti, procedure di rilevazione e personale dedicato**

Sin dal 2002 il sistema informativo che alimenta il Registro collega tramite un sistema accessibile attraverso la rete Intranet regionale i Centri accreditati, tutti i Distretti socio-sanitari e i Servizi Farmaceutici territoriali e ospedalieri della Regione.

A questo sistema sono ad oggi collegate tramite reti sovraregionali le seguenti Regioni o Province Autonome: Province Autonome di Trento e Bolzano, Regioni Emilia-Romagna, Liguria, e dal 2011 Campania e Puglia. Il sistema copre quindi una popolazione di circa 22 milioni di abitanti.

L'inserimento dei casi nel Registro può essere effettuato unicamente dai clinici abilitati operanti nei Centri di riferimento, accreditati per specifiche patologie o gruppi di patologie. Il sistema informativo, basato su un database relazionale, è strutturato per ridurre al minimo l'input di dati errati, utilizzando procedure di controllo automatizzate dei dati. Ulteriori procedure di verifica vengono effettuate dal personale del Registro che si avvale di competenze mediche, statistiche e informatiche.

### **Organizzazione del flusso dei dati**

Tutti gli utenti del sistema alimentano e interrogano un unico *database* relazionale che permette, attraverso differenti livelli di accesso, di gestire tutte le attività della rete di assistenza. Il sistema informativo, che si caratterizza per un'architettura modulare, è stato progressivamente strutturato per gestire gli aspetti più propriamente assistenziali. Per quanto riguarda i trattamenti, attraverso il sistema informativo vengono gestiti, tramite il collegamento informatizzato tra i nodi della rete di assistenza (Centri accreditati, Distretti e Servizi farmaceutici territoriali e ospedalieri) le attività di prescrizione, distribuzione, erogazione e somministrazione di farmaci, prodotti dietetici specifici, parafarmaci, galenici, farmaci orfani, farmaci in commercio all'estero e altri trattamenti, specificamente previsti nei

piani terapeutici individualizzati redatti dai clinici dei Centri della rete regionale e interregionale allargata.

Sono inoltre raccolte nel sistema, in un modulo dedicato, tutte le informazioni cliniche essenziali per definire la storia naturale riferita alle patologie rare monitorate e le storie assistenziali dei pazienti.

I dati del Registro sono utilizzati per definire il profilo epidemiologico di tali patologie in un ambito territoriale ampio, per descrivere l'accesso ai servizi socio-sanitari dei pazienti, per monitorare l'assistenza erogata non solo in termini di risorse impiegate, ma anche di indicatori di salute.

Funzionalmente collegata al sistema informativo, alla base del Registro è stata creata una piattaforma informatica ad uso dei clinici dei Centri di riferimento per lo sviluppo dei protocolli diagnostico-terapeutici e dei percorsi assistenziali per gruppi di patologie rare.

### **Informazioni raccolte**

Le informazioni raccolte e inviate periodicamente al Registro Nazionale presso l'ISS sono quelle definite dall'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007.

### **Integrazione dei dati**

Altre fonti indipendenti di dati sulle malattie rare:

Registro Nascita Regione del Veneto

Registro Schede di dimissione ospedaliera

Anagrafe sanitaria

Flusso dati riabilitazione ex art. 26 e riabilitazione territoriale

### **Pubblicazioni**

Comunicazioni, abstracts e posters presentati a convegni e congressi nazionali e internazionali

Sito web: <http://malattierare.regione.veneto.it>

### **Collaborazioni**

Rapporti interregionali

Accordo interregionale di Area Vasta per le Malattie Rare tra Regione Veneto, Regione Friuli-Venezia Giulia, Provincia Autonoma di Trento e Provincia Autonoma di Bolzano. (dall'anno 2004). L'Accordo prevede la creazione di un ambito territoriale omogeneo per l'assistenza alle persone con malattie rare, individuando, secondo criteri condivisi, i Centri di riferimento per gruppi specifici di patologia; si pone come ulteriore obiettivo l'omogeneizzazione degli approcci assistenziali e delle modalità di accesso a benefici particolari per specifica patologia.

Altre collaborazioni formalizzate:

Regione Emilia-Romagna, Regione Liguria, e dal 2011, Regione Campania e Regione Puglia:

- condivisione del medesimo sistema di monitoraggio a supporto delle attività della rete;
- gruppi di lavoro interregionali comuni per la definizione di protocolli diagnostico-terapeutici e assistenziali per gruppi di patologie rare.

### **Altre collaborazioni:**

UNIAMO – Federazione italiana Malattie rare

Altre associazioni di pazienti con malattia rara attive in Regione

EURORDIS

Inserm-Orphanet: partecipazione al Progetto finanziato dalla Commissione Europea e co-finanziato dalla Regione Veneto “*RDTF Scientific Support-Joint Action to support the Rare Disease Task Force Scientific Secretariat and contribute to the Revision of the International Classification of Disease in the field of Rare Diseases*” . Responsabile: Dr. S. Aymè

**Altre informazioni**

**Contatti**

Linea telefonica di informazione sulle Malattie Rare e di supporto alle attività della rete regionale e interregionale:

Tel. 049/8215700 (attiva dal lunedì al venerdì dalle 9 alle 17)

e-mail: [malattierare@pediatria.unipd.it](mailto:malattierare@pediatria.unipd.it)

# PROCEDURE DI CONTROLLO DI QUALITÀ DEI DATI

## Premessa

In questo capitolo vengono descritte le procedure di validazione delle schede di segnalazione di MR inviate dai Registri regionali all’RNMR e le procedure di analisi e valutazione della qualità dei dati archiviati nell’RNMR. Tale documento costituisce sia un riferimento interno per la verifica delle attività del Registro nazionale e per l’identificazione di azioni di miglioramento, sia uno strumento di visibilità e trasparenza a favore dei registri che alimentano l’RNMR.

## Validazione delle schede di segnalazione di MR inviate dai Registri regionali/interregionali all’RNMR

È il primo livello di controllo di qualità dei dati che giungono all’RNMR. È necessario ricordare che le regioni inviano i dati all’RNMR mediante due modalità diverse:

- Le regioni: Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Lombardia, Piemonte, Toscana, Veneto e regioni collegate (Provincia Autonoma di Trento e Provincia Autonoma di Bolzano, Regione Emilia-Romagna, dal 2011 Campania e Puglia), Lazio (Regioni gruppo I), in possesso di propri software e strumenti informatici (software proprietario), inviano i dati mediante il software CNMR “MaRe” (vedi capitolo: Realizzazione del Registro Nazionale Malattie Rare, paragrafo: Software sviluppati dall’ISS) e il software appositamente apprestato dal Registro del Veneto per le Regioni e Province Autonome afferenti a questo Registro.
- Le regioni: Abruzzo, Basilicata, Calabria, Molise, Puglia, Sardegna, Marche (Regioni gruppo II) inviano i dati mediante il software RNMR. Poiché in tale software tutti i campi del dataset minimo sono obbligatori e gli eventuali errori di duplicazione, formato e codifica sono rilevati al momento stesso della compilazione delle schede nei presidi, i dati giungono all’RNMR privi di questi errori.

Considerando queste due diverse modalità di invio dati, la validazione viene effettuata in due fasi: una prima fase che si effettua sui dati delle Regioni del gruppo I, e una seconda fase che si effettua sull’archivio complessivo di tutti i dati sulle MR a livello nazionale, generato unificando i dati delle Regioni del gruppo I con i dati provenienti dalle Regioni del gruppo II.

Al termine della validazione vengono individuate:

- a) schede con codice fiscale errato (incompleto o formalmente incongruente);
- b) schede con informazioni incongruenti (data con formato diverso da gg/mm/aaaa, codice del centro di invio dati, del centro di diagnosi e del comune di residenza diverso dalla codifica utilizzata dall’RNMR, presenza di una segnalazione senza una patologia specificata);
- c) schede relative alla sprue celiaca;
- d) schede multiple (relative allo stesso caso, segnalato più volte).

La Tabella 2 riporta, per ciascuna Regione di segnalazione, la fonte dei dati, il software utilizzato, il totale delle schede censite all’RNMR nel periodo compreso tra il 30/06/2007-30/06/2010, l’entità numerica delle schede con codice fiscale errato, le schede con informazione incongruente in attesa di verifica, le schede attualmente incluse nell’RNMR (tra parentesi il numero di schede multiple).

Tabella 2. Il processo di validazione della Base Dati dell'RNMR

| Regioni                       | Fonti dei dati                                      | Software utilizzato | A. Schede censite | B. Schede con CF incompleto | C. Schede in attesa di verifica | D. Casi di Sprue | E. Schede incluse nell'RNMR <sup>&amp;</sup> (schede multiple) |
|-------------------------------|---|---------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------|--|
| Abruzzo                       | Presidi/Centri di diagnosi                          | software RNMR       | 137               | /                           | /                               | 25               | 112 (2)  |
| Basilicata                    | Presidi/Centri di diagnosi                          | software RNMR       | 175               | /                           | /                               | 40               | 135 (14)   |
| Calabria                      | Presidi/Centri di diagnosi/<br>Fonti amministrative | software RNMR       | 1504              | /                           | /                               | 55               | 1449 (33)  |
| Marche                        | Presidi/Centri di diagnosi                          | software RNMR       | 622               | /                           | /                               | 239              | 383 (16)   |
| Molise                        | Presidi/Centri di diagnosi/<br>Fonti amministrative | software RNMR       | 170               | /                           | /                               | 25               | 145 (6)  |
| Puglia                        | Presidi/Centri di diagnosi                          | software RNMR       | 2206              | /                           | /                               | 1                | 2206 (77)  |
| Sardegna                      | Presidi/Centri di diagnosi                          | software RNMR       | 411               | /                           | /                               |                  | 411(4)   |
| Lazio                         | Presidi/Centri di diagnosi                          | Proprietario        | 7508              | /                           | /                               |                  | 7508 (470)   |
| Emilia-Romagna                | Presidi/Centri di diagnosi                          | Proprietario        | 7195              | 207                         | 304                             | 1288             | 5396 (196)   |
| Friuli-Venezia Giulia         | Fonti amministrative                                | Proprietario        | 6496              | /                           | /                               | 1818             | 4678 (299)   |
| Liguria                       | Fonti amministrative                                | Proprietario        | 10083             | /                           | /                               | 2958             | 7125 (124)   |
| Lombardia                     | Presidi/Centri di diagnosi/<br>Fonti amministrative | Proprietario        | 34 495            | /                           | 1635                            |                  | 32860 (608)  |
| Piemonte/Valle d'Aosta        | Presidi/Centri di diagnosi                          | Proprietario        | 6602              | 1                           | 9                               | 297              | 6295 (102)   |
| Provincia Autonoma di Bolzano | Presidi/Centri di diagnosi                          | Proprietario        | 572               | /                           | 11                              |                  | 561 (2)  |
| Provincia Autonoma di Trento  | Presidi/Centri di diagnosi/<br>Fonti amministrative | Proprietario        | 299               | /                           | /                               | 71               | 228 (10)   |
| Toscana                       | Presidi/Centri di diagnosi                          | Proprietario        | 12438             | /                           | 721                             | 59               | 11658 (303)  |
| Veneto                        | Presidi/Centri di diagnosi                          | Proprietario        | 17062             | 987                         | 1225                            | 352              | 14498 (637)  |
| <b>Totale</b>                 |   |                     | <b>107976</b>     |                             | <b>2270</b>                     | <b>7228</b>      | <b>95648 (2903)</b>  |

<sup>o</sup> Non sono riportati i dati delle Regioni Campania, Sicilia e Umbria in quanto il sistema regionale di sorveglianza delle MR è, durante la fase di redazione del presente Rapporto, in corso di attivazione.

<sup>&</sup> E=A-(B+C+D)

Per una corretta comprensione dei dati presentati vanno effettuate le seguenti considerazioni:

- a) fonte dei dati: l'utilizzo di fonti amministrative (es. certificati di esenzione) non progettate per raccogliere tutte le informazioni previste dal dataset condiviso, comporta necessariamente la trasmissione all'RNMR di segnalazioni incomplete in una o più campi previsti: per esempio la quasi totalità di esse non riportano l'ente di segnalazione e la data di esordio della malattia. Per il futuro, sarà opportuno predisporre una gestione separata e riconoscibile delle schede di segnalazione provenienti da fonti amministrative.
- b) schede di segnalazione con codice fiscale errato e le schede con informazioni incongruenti: in questa fase queste schede vengono temporaneamente escluse dalla base dati dell'RNMR, a causa di incongruenze presenti, ad esempio, nei sistemi di codifica dei Presidi, Comuni e Province non perfettamente allineati tra registri regionali e RNMR. Sono in atto i correttivi necessari all'interno del CNMR.
- c) Le schede di segnalazione relative alla sprue celiaca vengono escluse dalla base dati dell'RNMR poiché questa patologia, pur essendo contenuta nel D.M 279/2001 e identificata da un codice di malattia rara, non ha nella popolazione una prevalenza minore o uguale a 1 caso ogni 2000 abitanti.
- d) particolare attenzione viene data alle schede multiple che sono complessivamente 2903. La gestione delle schede multiple dipende dalla loro tipologia (Tabella 3).

In particolare, gli sforzi devono essere rivolti all'elaborazione di procedure automatizzate e computerizzate di gestione delle schede multiple che prevedano ogni possibilità di storicizzazione; e inoltre va incentivata la ricerca attiva dell'informazione mancante nei singoli "records".

In conclusione, sarà opportuno condividere e standardizzare le procedure di validazione e *data management* sia a livello nazionale che regionale.

**Tabella 3. Gestione delle schede multiple**

| <b>Tipologia</b> | <b>Descrizione</b>  | <b>Gestione della scheda multipla</b>   |
|------------------|---|---|
| Tipo 1           | Schede con stesso codice fiscale e simultaneamente stessa patologia, stesso centro di segnalazione, stessa data di segnalazione (schede doppie) | Si considera scheda valida la prima segnalazione inserita nel Registro, escludendo le successive  |
| Tipo 2           | Schede con stesso codice fiscale e stessa patologia ma centri di segnalazione diversi   | Le schede vengono considerate valide e incluse nel DB RNMR, mediante procedura automatica informatica con modalità di storicizzazione   |
| Tipo 3           | Schede con stesso codice fiscale e contenenti più di una patologia rara   | Le schede successive alla prima diagnosi vengono bloccate per "revisione" e per stabilire se si tratta di: <ul style="list-style-type: none"> <li>- un affinamento diagnostico (storicizzare la scheda)</li> <li>- una patologia rara concomitante (storicizzare la scheda)</li> <li>- stessa patologia denominata in modo diverso (storicizzare la scheda e considerare per l'elaborazione di una terminologia più specifica)</li> </ul> |

## Valutazione della qualità del dataset condiviso

Per poter rispondere in maniera apprezzabile agli obiettivi prefissati, è necessario utilizzare dati che soddisfino requisiti di qualità adeguatamente elevati. La qualità dei dati è determinata innanzitutto dall'accuratezza e dalla completezza che sono proprietà intrinseche dei dati.

L'accuratezza dei dati misura il grado di corrispondenza tra i valori ottenuti nella rilevazione e i valori reali della caratteristica nei singoli individui.

La completezza misura la capacità del processo di fornire un quadro informativo esaustivo del fenomeno oggetto di interesse. La completezza dei dati è valutata attraverso l'analisi di due dimensioni: una relativa ai singoli casi e una relativa alla popolazione oggetto di studio. Per il singolo caso registrato, la completezza si riferisce al grado di compilazione delle variabili. Relativamente alla popolazione oggetto di studio, per completezza si intende la registrazione di tutti i casi diagnosticati, ossia l'eshaustività e la capacità del Registro di includere tutti i casi appartenenti alla suddetta popolazione. In questo capitolo verrà presa in considerazione la completezza di compilazione delle variabili incluse nel sistema di sorveglianza.

L'analisi della qualità dei dati non può prescindere da alcune importanti considerazioni. È necessario considerare che dall'anno 2001, e fino a parte del 2007, l'invio di record riguardanti i dati di soggetti affetti da MR all'RNMR era caratterizzato da un'estrema eterogeneità di fonti di provenienza, modalità di raccolta e gestione dei dati.

Il lavoro svolto dalle singole Regioni e Province Autonome, lo sviluppo di Accordi interregionali, l'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 e l'inizio delle attività di formazione locale svolte dal personale del CNMR-ISS in alcune Regioni, hanno permesso di porre le basi per migliorare e armonizzare il processo di raccolta, gestione e analisi dei dati riguardanti le MR su scala nazionale.

Dall'analisi della completezza e accuratezza dei dati presenti nell'RNMR e dalle criticità espresse dai Referenti dei Registri regionali nel questionario conoscitivo, inviato dal CNMR nel giugno 2010, è possibile evincere alcune importanti considerazioni relativamente ai diversi campi del dataset condiviso. Ricordiamo che il dataset condiviso è stato approvato mediante l'Accordo del maggio 2007 e include le seguenti variabili da registrare al momento del riconoscimento dell'esenzione per malattia rara:

1. identificativo univoco dell'utente, corredato dalle restanti informazioni dell'anagrafica standard dei flussi informativi sanitari;
2. condizione vivo-morto (specificare la data del decesso);
3. diagnosi della patologia (definita in base al codice di esenzione del DM 279/2001);
4. regione, ente, struttura (codici nazionali standard) che ha effettuato la diagnosi;
5. data di esordio della malattia;
6. data della diagnosi;
7. farmaco orfano erogato.

### *1. Identificativo univoco dell'utente, corredato dalle restanti informazioni dell'anagrafica standard dei flussi informativi sanitari*

Le seguenti variabili: identificativo univoco del soggetto con MR, data di nascita, sesso e residenza sono adeguatamente compilate per tutte le regioni sia in termini di accuratezza che di completezza, pertanto l'informazione è interamente utilizzabile per le analisi epidemiologiche.

È da tener presente che la variabile dell'identificativo univoco presenta due tipi di problemi:

- può risultare ripetuto nel database a causa dell'invio della stessa informazione da più Centri/Presidi o nel caso di diagnosi di più MR per lo stesso soggetto.

- può essere inserito in maniera non corretta. È necessario puntualizzare che ad oggi i record giunti in assenza del codice identificativo univoco (generato dal codice fiscale criptato) non possono essere inseriti nell’RNMR. In futuro saranno prese in considerazione altre possibili strategie per giungere alla creazione dell’identificativo univoco, partendo non solo dal codice fiscale. L’obiettivo è duplice: da una parte assicurare l’uso dell’identificativo univoco dell’utente (utilizzando più chiavi primarie), dall’altra raccogliere nel database dell’RNMR tutti i casi che abbiano queste caratteristiche di inclusione.

## 2. Condizione vivo-morto

L’informazione sulla condizione vivo-morto è cruciale per l’analisi della prevalenza, in quanto permette di calcolare la proporzione degli individui con MR in vita, e consentirebbe inoltre la stima della mortalità per MR.

L’Accordo del maggio 2007 riferisce che le Regioni alimentano l’RNMR con il dataset condiviso, riferito al momento del riconoscimento dell’esenzione della malattia, tuttavia la variabile condizione “vivo-morto (*specificare la data del decesso*)” è contenuta nel dataset. Tuttavia, le difficoltà per l’aggiornamento di questa variabile sono numerose. Le criticità attuali nella compilazione sono sostanzialmente di due tipi: i) l’assenza del campo “condizione vivo-morto” all’interno di alcuni Registri regionali/interregionali (si veda capitolo 4 dedicato ai Registri regionali); ii) le difficoltà dell’aggiornamento del dato sullo stato in vita che riguarda in sostanza tutte le Regioni.

Nei Registri regionali/interregionali che effettuano l’aggiornamento della condizione vivo-morto sono state adottate strategie differenti:

- collegamenti con il Registro Regionale di mortalità;
- collegamento con il database delle “medicine legali”;
- collegamento con l’anagrafe sanitaria regionale.

Le esperienze delle Regioni potranno suggerire limiti e vantaggi delle diverse strategie che fanno riferimento a database diversi per l’aggiornamento della condizione stato in vita.

Ad oggi, per le difficoltà e le criticità sopradescritte, questa variabile non è aggiornata, limitando l’accuratezza dei dati contenuti all’RNMR. L’importanza dell’aggiornamento dell’informazione sullo stato in vita del paziente è stata sottolineata nel corso di diverse riunioni tecniche, e già nel 2008 sono state evidenziate le potenzialità di un Registro dinamico. Ad oggi, pertanto l’RNMR è un Registro statico.

Si concorda sulla necessità di valutare a livello di Gruppo Tecnico interregionale misto possibili strategie per superare queste difficoltà.

## 3. Diagnosi della patologia

L’informazione riguardante la diagnosi delle MR è riportata in modo completo in tutte le schede di segnalazione.

L’accuratezza di tale variabile è influenzata sia dall’accuratezza diagnostica (quanto si è certi che i soggetti che si stanno reclutando sono affetti da quella specifica malattia) sia dall’adozione di classificazioni standardizzate e condivise. Nell’RNMR, per la diagnosi della patologia è utilizzato l’elenco delle MR presenti nel decreto ministeriale 279/2001. La nomenclatura e la codifica utilizzate dal decreto limitano la possibilità di esprimere al meglio la descrizione della patologia, particolarmente in presenza di patologie inserite all’interno di gruppi o in presenza di sinonimi delle stesse.

L’Accordo vigente Stato-Regioni (maggio 2007) indica peraltro di definire la patologia in base al codice di esenzione.

In futuro sarà necessario migliorare il sistema attualmente in uso, sia includendo nell’elenco altre patologie, sia migliorando la classificazione e la codifica dei sinonimi e delle patologie

affendenti ai codici di gruppo. Inoltre potrà essere valutato l'utilizzo di altri sistemi di classificazione più specifici per la codifica delle MR. A tal fine potranno essere utili sia la disponibilità di un documento condiviso e validato che uniformi la codifica mediante ICD-9-CM, ICD-10-CM e, in futuro, ICD-11 delle malattie del DM 279/2001, sia le esperienze di alcune Regioni che hanno adottato strategie particolari, come ad esempio quella della Lombardia. In questa Regione, gli specialisti dei Presidi della rete per le MR stanno procedendo, sotto la supervisione di un Gruppo di Coordinamento, ad un processo di revisione dei codici delle MR afferenti a gruppi di patologie.

Infine, è da evidenziare la finalizzazione dell'aggiornamento dell'ICD, prevista per il 2015, nel quale l'OMS, in collaborazione con la CE e *orphanet*, sta sviluppando una sezione specifica sulle MR cui partecipano anche il CNMR e molti altri operatori della rete nazionale MR. L'aggiornamento dell'ICD fornirà un nuovo strumento, frutto di un consenso internazionale tra numerosi specialisti (con un importante e apprezzato contributo italiano), che potrà facilitare la gestione dell'informazione dei pazienti a livello nazionale e internazionale.

#### 4. Regione, ente, struttura che ha effettuato la diagnosi

L'informazione sulla struttura che ha effettuato la diagnosi è una delle informazioni fondamentali per il calcolo della mobilità interregionale. L'informazione è completa in media per il 51% delle schede di segnalazione pervenute all'RNMR; ciò dipende principalmente dalla mancanza di tale informazione nelle schede di segnalazione derivanti da fonti amministrative.

Bisogna tuttavia ricordare che nell'incontro tecnico tra gli operatori dell'RNMR e i Responsabili dei Registri regionali tenutosi all'ISS il 9 ottobre 2008, si concordò di consentire fino al dicembre 2009 l'invio delle schede di segnalazione mancanti di questa informazione per favorire il più possibile l'arrivo di dati nell'RNMR.

Rimane peraltro una quota di casi in cui anamnesticamente non è possibile risalire con certezza alla prima definizione diagnostica. In particolare, per le patologie che sono state soggette a possibilità di maggior specificazione diagnostica nel corso del tempo a causa della nuova disponibilità di test genetici non è chiaro né immediatamente standardizzabile cosa si intenda per prima diagnosi e cosa si intenda per diagnosi definitiva. In questi casi la presenza di un dato mancante non inficia l'accuratezza della registrazione, ma ne è semmai una spia.

#### 5. Data di esordio della malattia

L'informazione sulla data di esordio è importante per stimare l'incidenza della malattia e/o il ritardo diagnostico. La completezza di tale dato risulta essere in media dell'83% per le regioni che utilizzano il software RNMR mentre è prossima allo 0% per le regioni che inviano prevalentemente schede di segnalazione da fonti amministrative. Inoltre l'accuratezza di questa informazione può essere influenzata da diversi fattori, come ad esempio: i) assenza del ricordo del paziente; ii) assenza di sintomi conclamati; iii) manifestazione clinica dopo un tempo variabile dalla diagnosi (es. malattie genetiche a esordio tardivo).

Nell'attuale sistema di registrazione tale variabile non è obbligatoria in quanto, nel caso non sia possibile risalire alla data di esordio della malattia, è possibile valorizzare il campo della scheda di segnalazione con "non conosciuto".

Allo stato attuale l'informazione contenuta in tale campo presenta pertanto un livello di accuratezza molto basso e non è utilizzabile per le analisi statistiche.

Al fine di evitare distorsioni conseguenti la difficoltà di raccolta e gestione dell'informazione relativa a "data di esordio dei sintomi", si propone di formalizzare la definizione di questa variabile anche mediante l'utilizzo di altri flussi informativi o di studi *ad hoc*; inoltre, si

propone l'adozione di strategie che ne consentano una identificazione ragionevolmente certa (per esempio: data della prima visita).

#### 6. Data della diagnosi

A livello dell'RNMR l'informazione riguardante la data di diagnosi, indispensabile anche per la stima del ritardo diagnostico, risulta essere completa in quasi tutti i Registri Regionali. L'accuratezza di questa informazione dovrà essere ben valutata, in quanto il dato viene riferito dal paziente e spesso coincide con la prima visita dello specialista che sta effettuando la diagnosi. Al fine di evitare distorsioni, si propone di formalizzare una definizione ragionevolmente certa di questa variabile. Sarà inoltre opportuno valutare l'applicazione dell'obbligatorietà di questa variabile.

#### 7. Farmaco orfano erogato

L'informazione sul farmaco orfano, utile per la stima dell'accessibilità al trattamento a livello regionale e quindi nazionale, non è attualmente utilizzabile per le analisi statistiche.

La completezza della compilazione di questo campo è molto bassa (1%), anche perché non per tutte le MR sono disponibili farmaci orfani.

Tuttavia è utile riconoscere altre criticità osservabili nella compilazione del campo: i) non obbligatorietà della segnalazione; ii) aggiornamento del dato (è possibile che pazienti con MR non assumano farmaci orfani al momento dell'invio della segnalazione ma solo in seguito); iii) compilazione del campo non standardizzata.

Al fine di ottimizzare la raccolta di informazione sulla prescrizione farmacologica per MR è attualmente in esame una modifica delle modalità di raccolta di questa informazione all'interno dell'RNMR: saranno previste due liste chiuse, una per i farmaci orfani ufficialmente designati e una per i farmaci prescritti nella L. 648/1996; è previsto inoltre un campo aperto per l'eventuale prescrizione di farmaci *off label*.

## Conclusioni

È opportuno sottolineare che l'accuratezza e la completezza con cui vengono raccolti i dati condizionano in modo vincolante la capacità di misurare correttamente i fenomeni oggetto di attenzione. Se i dati raccolti contengono, anche solo in parte, informazioni non valide, qualsiasi analisi statistica, anche la più sofisticata, risulterebbe inadeguata a superarne i limiti.

Una caratteristica importante nella valutazione della qualità dei dati diventa quindi la "rilevanza", ossia la capacità dell'informazione raccolta di rispondere agli obiettivi prestabiliti. La "rilevanza" risponde alle esigenze degli utilizzatori e rappresenta la capacità dei dati di soddisfare le esigenze conoscitive. La "rilevanza", in uno studio opportunamente disegnato, è determinata dall'accuratezza e dalla completezza dei dati raccolti. La valutazione della qualità dei dati dell'RNMR permette di definire quindi l'attendibilità delle informazioni ottenute e la loro utilità nelle decisioni di sanità pubblica.

Per garantire che il processo di raccolta dati sia ottimale è necessario fissare alcuni indicatori di qualità e stabilire dei *range*, all'interno dei quali questi indicatori possono oscillare. Si può stabilire che la completezza delle variabili del dataset minimo è attesa vicino al 100% e almeno del 90%. Quando i valori superano il limite superiore o inferiore è necessario effettuare misure correttive.

In conclusione, i risultati ottenuti evidenziano la necessità di investire ulteriori energie al fine di migliorare il sistema di sorveglianza, con l'obiettivo di superare i limiti ad oggi riscontrati.

## LE MALATTIE RARE SEGNALATE ALL'RNMR

In questa sezione vengono riportate le patologie rare (malattie e gruppi) censite nel periodo compreso tra il 30/06/2007-30/06/2010 all'RNMR.

La Rete Nazionale per le Malattie Rare sorveglia, attualmente, le condizioni rare indicate nell'allegato 1 del DM 279/2001 che comprende 284 codici di identificazione/esenzione relativi a singole condizioni e 47 codici di identificazione/esenzione relativi a gruppi di malattie rare.

Nel periodo di riferimento, l'RNMR ha archiviato 95.648 schede di segnalazione. Di questi: 92.824 (98,6%) hanno una sola diagnosi di patologia rara; mentre 1.361 (1,4%) hanno almeno due schede di segnalazione che riportano codici di identificazione/esenzione relativi a patologie differenti. La quota dei pazienti con due o più patologie rare segnalate verrà analizzata a parte in quanto attualmente il sistema di sorveglianza non permette di stabilire se la seconda patologia diagnosticata è concomitante o rappresenta un raffinamento della diagnosi.

Il numero di condizioni (codici di identificazione/esenzione) per cui è stato segnalato almeno un caso è di 485.

Nella tabella 4 seguente viene riportato il numero delle condizioni rare segnalate all'RNMR per categoria di appartenenza ICD-9-CM.

**Tabella 4. Numero delle condizioni rare segnalate all'RNMR per categoria di appartenenza ICD-9-CM nel periodo di riferimento (30/06/2007-30/06/2010)**

| Condizioni rare  | Frequenza    | %            |
|--|--------------|--------------|
| Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso (Cod. ICD-9-CM da 320 a 389)  | 19535        | 21,05        |
| Malattie del sangue e degli organi ematopoietici (Cod. ICD-9-CM da 390 a 459)  | 19126        | 20,60        |
| Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari (Cod. ICD-9-CM da 240 a 279) | 17594        | 18,95        |
| Malformazioni congenite (Cod. ICD-9-CM da 740 a 759)   | 13963        | 15,04        |
| Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo (Cod. ICD-9-CM da 710 a 739)                                | 8798         | 9,48         |
| Tumori (Cod. ICD-9-CM da 140 a 239)  | 4082         | 4,40         |
| Malattie del sistema circolatorio (Cod. ICD-9-CM da 390 a 459)   | 3976         | 4,28         |
| Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo (Cod. ICD-9-CM da 680 a 709)   | 3183         | 3,43         |
| Malattie dell'apparato digerente (Cod. ICD-9-CM da 520 a 579)  | 1229         | 1,32         |
| Malattie infettive e parassitarie (Cod. ICD-9-CM da 001 a 139)   | 558          | 0,60         |
| Malattie dell'apparato genito-urinario (Cod. ICD-9-CM da 580 a 629)  | 552          | 0,59         |
| Alcune condizioni morbose di origine perinatale (Cod. ICD-9-CM da 760 a 779)   | 219          | 0,24         |
| Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti (Cod. ICD-9-CM da 780 a 799)   | 9            | 0,01         |
| <b>Totale</b>  | <b>92824</b> | <b>100,0</b> |

Come si evidenzia dalla Tabella 4, la classe di patologie maggiormente segnalate su scala nazionale è stata quella delle "Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso", con una percentuale del 21,05% rispetto al totale delle diagnosi di condizioni rare giunte all'RNMR. A seguire vi sono le "Malattie del sangue e degli organi ematopoietici" (20,6%), le "Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari" (18,95%) e le "Malformazioni congenite" (15,04%). Infine, si trovano rappresentate con le più basse percentuali le diagnosi delle "Malattie dell'apparato genito-urinario" e delle "Malattie infettive e parassitarie" (0,6%), delle "Condizioni morbose di origine perinatale" (0,24%) e dei "Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti" (0,01%).

Nella Tabella 5 sono riportate in ordine alfabetico tutte le condizioni rare segnalate all'RNMR nel periodo di riferimento.

**Tabella 5. Condizioni rare segnalate all'RNMR nel periodo di riferimento (30/06/2007-30/06/2010)**

| Nome della condizione rara   | Frequenza | %     |
|--|-----------|-------|
| ABETALIPOPROTEINEMIA   | 2         | 0,002 |
| ACALASIA   | 684       | 0,737 |
| ACERULOPLASMINEMIA CONGENITA   | 3         | 0,003 |
| ACIDEMIE ORGANICHE E ACIDOSI LATTICHE PRIMITIVE  | 119       | 0,128 |
| ACONDROPLASIA  | 68        | 0,073 |
| ACROCEFALOSINDATTILIA  | 24        | 0,026 |
| ACRODERMATITE ENTEROPATICA   | 2         | 0,002 |
| ACRODISOSTOSI  | 3         | 0,003 |
| ADRENOLEUCODISTROFIA   | 86        | 0,093 |
| AGAMMAGLOBULINEMIA   | 25        | 0,027 |
| AGENESIA CEREBELLARE   | 18        | 0,019 |
| ALBINISMO  | 48        | 0,052 |
| ALCAPTONURIA   | 11        | 0,012 |
| ALT. CONGENITE DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE ESCLUSO:<br>IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE TIPO<br>IIA E IIB; IPERCOLESTEROLEMIA PRIMITIVA POLIGENICA; IPER-<br>COLESTEROLEMIA | 204       | 0,220 |
| ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO DEL FERRO  | 2191      | 2,360 |
| ALTRE ANOMALIE CONGENITE MULTIPLE CON RITARDO MENTALE  | 654       | 0,705 |
| AMAUROSIS CONGENITA DI LEBER   | 16        | 0,017 |
| AMILOIDOSI PRIMARIE E FAMILIARI  | 805       | 0,867 |
| ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI  | 316       | 0,340 |
| ANEMIA CONGENITA IPOPLASTICA   | 2         | 0,002 |
| ANEMIA DI BLACKFAN-DIAMOND   | 37        | 0,040 |
| ANEMIA DI FANCONI  | 29        | 0,031 |
| ANEMIE EREDITARIE  | 5128      | 5,524 |
| ANEMIE SIDEROBLASTICHE   | 8         | 0,009 |
| ANGIOEDEMA EREDITARIO  | 369       | 0,398 |
| ANIRIDIA   | 48        | 0,052 |
| ANO IMPERFORATO  | 232       | 0,250 |
| ANOMALIA DI AXENFELD- RIEGER   | 18        | 0,019 |
| ANOMALIA DI MORNING GLORY  | 7         | 0,008 |
| ANOMALIA DI PETER  | 7         | 0,008 |
| ANOMALIE CONGENITE DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA  | 613       | 0,660 |
| APLASIA CONGENITA DELLA CUTE   | 4         | 0,004 |
| APNEA INFANTILE  | 178       | 0,192 |
| ARTERITE A CELLULE GIGANTI   | 734       | 0,791 |
| ARTROGRIPOSI MULTIPLE CONGENITE  | 34        | 0,037 |
| ATASSIA CEREBELLARE EREDITARIA DI MARIE  | 36        | 0,039 |
| ATASSIA DI FRIEDREICH  | 65        | 0,070 |
| ATASSIA FRIEDREICH-LIKE  | 11        | 0,012 |
| ATASSIA PERIODICA  | 4         | 0,004 |
| ATASSIA TELEANGECTASICA  | 15        | 0,016 |
| ATASSIA VESTIBULOCEREBELLARE   | 1         | 0,001 |
| ATRAFERRINEMIA CONGENITA   | 2         | 0,002 |
| ATRESIA BILIARE  | 118       | 0,127 |
| ATRESIA DEL DIGIUNO  | 34        | 0,037 |
| ATRESIA ESOFAGEA E/O FISTOLA TRACHEOESOFAGEA   | 106       | 0,114 |
| ATRESIA O STENOSI DUODENALE  | 22        | 0,024 |
| ATROFIA DENTATO RUBROPALLIDOLUYSIANA   | 4         | 0,004 |
| ATROFIA ESSENZIALE DELL'IRIDE  | 1         | 0,001 |
| ATROFIA MUSCOLARE PERONEALE  | 1         | 0,001 |

| Nome della condizione rara                                    | Frequenza | %     |
|---|-----------|-------|
| ATROFIA OTTICA DI LEBER                                       | 145       | 0,156 |
| ATROFIA SPINODENTATA  | 2         | 0,002 |
| ATROFIE MUSCOLARI SPINALI                                     | 256       | 0,276 |
| BARTTER SINDROME DI   | 83        | 0,089 |
| BECKER DISTROFIA DI   | 60        | 0,065 |
| BERNARD SOULIER SINDROME DI                                   | 19        | 0,020 |
| BLOOM SINDROME DI   | 2         | 0,002 |
| BLUE RUBBER BLEB NEVUS  | 2         | 0,002 |
| CAMPTODATTILIA FAMILIARE                                      | 3         | 0,003 |
| CARENZA CONGENITA DI ALFA1 ANTITRIPSINA                       | 191       | 0,206 |
| CEROIDO-LIPOFUSCINOSI   | 31        | 0,033 |
| CHARGE ASSOCIAZIONE   | 39        | 0,042 |
| CHERATOCONO   | 3837      | 4,134 |
| CHERATOSI FOLLICOLARE ACUMINATA                               | 1         | 0,001 |
| CICLITE ETROCROMICA DI FUCH                                   | 73        | 0,079 |
| CISTINOSI   | 27        | 0,029 |
| CISTITE INTERSTIZIALE   | 356       | 0,384 |
| CITRULLINEMIA   | 2         | 0,002 |
| COLANGITE PRIMITIVA SCLEROSANTE                               | 317       | 0,342 |
| COLOBOMA CONGENITO DEL DISCO OTTICO                           | 82        | 0,088 |
| COMP. PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA-SIND. EMOL. UREMICA | 15        | 0,016 |
| CONDRODISTROFIE CONGENITE                                     | 165       | 0,178 |
| CONGIUNTIVITE LIGNEA  | 2         | 0,002 |
| CONN SINDROME DI  | 19        | 0,020 |
| CONNETTIVITE MISTA  | 1545      | 1,664 |
| CONNETTIVITI INDIFFERENZiate                                  | 5631      | 6,066 |
| COREA DI HUNTINGTON   | 727       | 0,783 |
| CORNEA GUTTATA  | 21        | 0,023 |
| CRANIOSINOSTOSI PRIMARIA                                      | 69        | 0,074 |
| CRIGLER-NAJJAR SINDROME DI                                    | 20        | 0,022 |
| CRIOGLOBULINEMIA MISTA  | 1109      | 1,195 |
| CRONKHITE-CANADA MALATTIA DI                                  | 1         | 0,001 |
| CUTE MARMOREA TELEANGECTASICA CONGENITA                       | 11        | 0,012 |
| CUTIS LAXA  | 6         | 0,006 |
| DE MORSIER SINDROME DI  | 13        | 0,014 |
| DEFICIENZA CONGENITA DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE           | 326       | 0,351 |
| DEFICIENZA CONGENITA DI ZINCO                                 | 6         | 0,006 |
| DEFICIENZA DI ACTH  | 69        | 0,074 |
| DEFICIENZA FAMILIARE DI VITAMINA E                            | 9         | 0,010 |
| DEFICIT DELLA LECITINCOLESTEROLOACILTRANSFERASI               | 4         | 0,004 |
| DEFICIT FAMILIARE DI ALFALIPOPROTEINA                         | 5         | 0,005 |
| DEFICIT FAMILIARE DI LIPASI LIPOPROTEICA                      | 9         | 0,010 |
| DEFORMITÀ DI SPRENGEL   | 1         | 0,001 |
| DEGENERAZIONE CEREBELLARE SUBACUTA                            | 3         | 0,003 |
| DEGENERAZIONE MARGINALE                                       | 3         | 0,003 |
| DEGENERAZIONE PARENCHIMATOSA CORTICALE CEREBELLARE            | 3         | 0,003 |
| DEGENERAZIONE SPINOCEREBELLARE DI HOLMES                      | 22        | 0,024 |
| DEGENERAZIONI DELLA CORNEA                                    | 37        | 0,040 |
| DERMATITE ERPETIFORME   | 467       | 0,503 |
| DERMATOMIOSITE  | 954       | 1,028 |
| DIABETE INSIPIDO NEFROGENICO                                  | 39        | 0,042 |
| DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE                          | 7799      | 8,402 |
| DISAUTONOMIA FAMILIARE  | 6         | 0,006 |
| DISCHERATOSI CONGENITA  | 4         | 0,004 |
| DISCONDROSTEOSI   | 19        | 0,020 |
| DISORDINI DEL METABOLISMO DELLE PURINE E DELLE PIRIMIDINE     | 19        | 0,020 |
| DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI                              | 1333      | 1,436 |

| Nome della condizione rara   | Frequenza | %     |
|--|-----------|-------|
| DISOSTOSI MAXILLOFACCIALE  | 4         | 0,004 |
| DISPLASIA CRANIOMETAFISARIA  | 2         | 0,002 |
| DISPLASIA DIASTROFICA E PSEUDODIASTROFICA                                      | 1         | 0,001 |
| DISPLASIA FIBROSA  | 14        | 0,015 |
| DISPLASIA FRONTO-FACIO-NASALE  | 2         | 0,002 |
| DISPLASIA MAXILLONASALE  | 6         | 0,006 |
| DISPLASIA OCULO-DIGITO-DENTALE   | 4         | 0,004 |
| DISPLASIA SETTO-OTTICA   | 3         | 0,003 |
| DISPLASIA SPONDILOCOSTALE  | 1         | 0,001 |
| DISPLASIA SPONDILOEPIFISARIA CONGENITA   | 11        | 0,012 |
| DISPLASIA SPONDILOEPIFISARIA TARDA   | 1         | 0,001 |
| DIST. DEL METABOLISMO E DEL TRASP. DEI CARBOIDRATI ESCLUSO:<br>DIABETE MELLITO | 307       | 0,331 |
| DISTONIA DI TORSIONE IDIOPATICA  | 569       | 0,613 |
| DISTROFIA COMBINATA DELLA CORNEA   | 2         | 0,002 |
| DISTROFIA CORNEALE ANTERIORE   | 1         | 0,001 |
| DISTROFIA CORNEALE ENDOTELIALE POSTERIORE POLIMORFA                            | 8         | 0,009 |
| DISTROFIA CORNEALE GRANULARE   | 26        | 0,028 |
| DISTROFIA CORNEALE MACULARE  | 6         | 0,006 |
| DISTROFIA CORNEALE RETICOLARE  | 2         | 0,002 |
| DISTROFIA DEI CONI   | 30        | 0,032 |
| DISTROFIA DI COGAN   | 7         | 0,008 |
| DISTROFIA DI DUCHENNE  | 128       | 0,138 |
| DISTROFIA DI ERB   | 7         | 0,008 |
| DISTROFIA DI LANDOUZY-DEJERINE   | 229       | 0,247 |
| DISTROFIA DI MEESMANN  | 7         | 0,008 |
| DISTROFIA ENDOTELIALE DI FUCHS   | 56        | 0,060 |
| DISTROFIA IALINA DELLA RETINA  | 1         | 0,001 |
| DISTROFIA MUSCOLARE OCULO-GASTRO-INTESTINALE                                   | 3         | 0,003 |
| DISTROFIA TORACICA ASFISSIANTE   | 3         | 0,003 |
| DISTROFIA VITELLIFORME DI BEST   | 28        | 0,030 |
| DISTROFIA VITREO RETINICA  | 5         | 0,005 |
| DISTROFIE EREDITARIE DELLA CORNEA  | 114       | 0,123 |
| DISTROFIE EREDITARIE DELLA COROIDE   | 18        | 0,019 |
| DISTROFIE MIOTONICHE   | 683       | 0,736 |
| DISTROFIE MUSCOLARI  | 1091      | 1,175 |
| DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE   | 1277      | 1,376 |
| DISTROFIE STROMALI DELLA CORNEA  | 4         | 0,004 |
| DISTURBI DA ACCUMULO DI LIPIDI   | 207       | 0,223 |
| DISTURBI DEL CICLO DELL'UREA   | 131       | 0,141 |
| DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI                      | 1884      | 2,030 |
| DISTURBI DEL METABOLISMO INTERMEDIO DEGLI ACIDI GRASSI E DEI<br>MITOCONDRI     | 40        | 0,043 |
| ECTRODATTILIA-DISPLASIA ECTODERMICA-PALATOSCHISI                               | 8         | 0,009 |
| EEC SINDROME   | 63        | 0,068 |
| EMBRIOFETOPATIA RUBEOLICA  | 1         | 0,001 |
| EMERALOPIA CONGENITA   | 9         | 0,010 |
| EMOCROMATOSI EREDITARIA  | 851       | 0,917 |
| EMOCROMATOSI FAMILIARE   | 14        | 0,015 |
| EMOFILIA A   | 528       | 0,569 |
| EMOFILIA B   | 94        | 0,101 |
| EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA  | 90        | 0,097 |
| ENDOCARDITE REUMATICA  | 108       | 0,116 |
| EPIDERMOLISI BOLLOSA   | 180       | 0,194 |
| EPILESSIA MIOCLONICA PROGRESSIVA   | 99        | 0,107 |
| ERITROCHERATODERMIA SIMMETRICA PROGRESSIVA                                     | 2         | 0,002 |
| ERITROCHERATODERMIA VARIABILE  | 3         | 0,003 |
| ERITROCHERATOLISI HIEMALIS   | 1         | 0,001 |

| Nome della condizione rara                      | Frequenza | %     |
|---|-----------|-------|
| ERITRODERMA ITTIOSIFORME CONGENITO BOLLOSO      | 2         | 0,002 |
| ERITRODERMA ITTIOSIFORME CONGENITO NON BOLLOSO  | 5         | 0,005 |
| ERMAFRODITISMO VERO                             | 18        | 0,019 |
| ESOSTOSI MULTIPLA                               | 175       | 0,189 |
| FASCITE DIFFUSA                                 | 10        | 0,011 |
| FASCITE EOSINOFILA                              | 68        | 0,073 |
| FAVISMO   | 367       | 0,395 |
| FIBROSI EPATICA CONGENITA                       | 25        | 0,027 |
| FIBROSI RETROPERITONEALE                        | 157       | 0,169 |
| FOCOMELIA                                       | 11        | 0,012 |
| FRUTTOSEMIA                                     | 35        | 0,038 |
| GALATTOSEMIA                                    | 38        | 0,041 |
| GANGLIOSIDOSI                                   | 27        | 0,029 |
| GASTRITE IPERTROFICA GIGANTE                    | 11        | 0,012 |
| GASTROENTERITE EOSINOFILA                       | 62        | 0,067 |
| GASTROSCHISI                                    | 17        | 0,018 |
| GLICOGENOSI                                     | 112       | 0,121 |
| GRANULOMATOSI DI WEGENER                        | 574       | 0,618 |
| GREIG SINDROME DI, CEFALOPOLISINDATTILIA        | 6         | 0,006 |
| HIRSCHSPRUNG MALATTIA DI                        | 100       | 0,108 |
| IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE                       | 1718      | 1,851 |
| INCONTINENTIA PIGMENTI                          | 42        | 0,045 |
| IPERALDOSTERONISMI PRIMITIVI                    | 366       | 0,394 |
| IPERAMMONIEMIA EREDITARIA                       | 3         | 0,003 |
| IPERCHERATOSI EPIDERMOLITICA                    | 12        | 0,013 |
| IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE TIPO IIa | 9         | 0,010 |
| IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE TIPO IIb | 6         | 0,006 |
| IPERISTIDINEMIA                                 | 1         | 0,001 |
| IPERPLASIA ADRENALICA CONGENITA                 | 189       | 0,204 |
| IPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIARE                   | 21        | 0,023 |
| IPOBETALIPOPROTEINEMIA                          | 9         | 0,010 |
| IPOFOSFATASIA                                   | 9         | 0,010 |
| IPOGONADISMO CON ANOSMIA                        | 3         | 0,003 |
| IPOMELANOSI DI ITO                              | 15        | 0,016 |
| IPOPLASIA FOCALE DERMICA                        | 11        | 0,012 |
| ISTIOCITOSI CRONICHE                            | 252       | 0,271 |
| ISTIOCITOSI X                                   | 172       | 0,185 |
| ITTIOSI CONGENITA                               | 77        | 0,083 |
| ITTIOSI CONGENITE                               | 167       | 0,180 |
| ITTIOSI HYSTRIX, CURTH-MACKLIN TYPE             | 2         | 0,002 |
| ITTIOSI LAMELLARE RECESSIVA                     | 12        | 0,013 |
| ITTIOSI X-LINKED                                | 15        | 0,016 |
| KERNITTERO                                      | 3         | 0,003 |
| KNIEST DISPLASIA                                | 2         | 0,002 |
| LEPRECAUNISMO                                   | 2         | 0,002 |
| LESCH-NYHAN MALATTIA DI                         | 3         | 0,003 |
| LEUCODISTROFIA METACROMATICA                    | 7         | 0,008 |
| LEUCODISTROFIE                                  | 182       | 0,196 |
| LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS                  | 372       | 0,401 |
| LINFANGECTASIA INTESTINALE                      | 28        | 0,030 |
| LINFOANGIOLEIOMATOSI POLMONARE                  | 4         | 0,004 |
| LINFOANGIOLEIOMIOMATOSI                         | 56        | 0,060 |
| LIPODISTROFIA TOTALE                            | 8         | 0,009 |
| LISSENCEFALIA                                   | 68        | 0,073 |
| MALATTIA DA INCLUSIONE DEI MICROVILLI           | 4         | 0,004 |
| MALATTIA DEL CRI DU CHAT                        | 15        | 0,016 |
| MALATTIA DEL FEGATO POLICISTICO                 | 38        | 0,041 |
| MALATTIA DELLE URINE A SCIROPPO DI ACERO        | 23        | 0,025 |

| Nome della condizione rara                                       | Frequenza | %     |
|--|-----------|-------|
| MALATTIA DI ALEXANDER  | 1         | 0,001 |
| MALATTIA DI ALPERS   | 8         | 0,009 |
| MALATTIA DI BEHÇET   | 1115      | 1,201 |
| MALATTIA DI CANAVAN  | 3         | 0,003 |
| MALATTIA DI CAROLI   | 37        | 0,040 |
| MALATTIA DI CHARCOT MARIE TOOTH                                  | 244       | 0,263 |
| MALATTIA DI CHEDIAK-HIGASHI                                      | 1         | 0,001 |
| MALATTIA DI COATS  | 14        | 0,015 |
| MALATTIA DI CROUZON  | 18        | 0,019 |
| MALATTIA DI DARIER   | 127       | 0,137 |
| MALATTIA DI DEJERINE SOTTAS                                      | 2         | 0,002 |
| MALATTIA DI DERCUM   | 4         | 0,004 |
| MALATTIA DI EALES  | 12        | 0,013 |
| MALATTIA DI ENGELMANN  | 2         | 0,002 |
| MALATTIA DI FABRY  | 109       | 0,117 |
| MALATTIA DI FAIRBANK   | 1         | 0,001 |
| MALATTIA DI FARBER   | 6         | 0,006 |
| MALATTIA DI GAUCHER  | 63        | 0,068 |
| MALATTIA DI HANSEN   | 67        | 0,072 |
| MALATTIA DI HARTNUP  | 1         | 0,001 |
| MALATTIA DI HORTON   | 9         | 0,010 |
| MALATTIA DI KENNEDY  | 26        | 0,028 |
| MALATTIA DI KRABBE   | 5         | 0,005 |
| MALATTIA DI KUFS   | 1         | 0,001 |
| MALATTIA DI KUGELBERG-WELANDER                                   | 37        | 0,040 |
| MALATTIA DI LEIGH  | 67        | 0,072 |
| MALATTIA DI LYME   | 458       | 0,493 |
| MALATTIA DI MORQUIO  | 1         | 0,001 |
| MALATTIA DI NIEMANN PICK   | 14        | 0,015 |
| MALATTIA DI NORRIE   | 3         | 0,003 |
| MALATTIA DI PELIZAEUS-MERZBACHER                                 | 8         | 0,009 |
| MALATTIA DI REFSUM   | 1         | 0,001 |
| MALATTIA DI RENDU-OSLER-WEBER                                    | 39        | 0,042 |
| MALATTIA DI STARGARDT  | 84        | 0,090 |
| MALATTIA DI STEINERT   | 251       | 0,270 |
| MALATTIA DI STRUMPEL-LORRAINE                                    | 5         | 0,005 |
| MALATTIA DI TAKAYASU   | 198       | 0,213 |
| MALATTIA DI TANGIER  | 2         | 0,002 |
| MALATTIA DI THOMSEN  | 16        | 0,017 |
| MALATTIA DI VON WILLEBRAND                                       | 530       | 0,571 |
| MALATTIA DI WALDMANN   | 1         | 0,001 |
| MALATTIA DI WERDNIG-HOFFMAN                                      | 21        | 0,023 |
| MALATTIA DI WHIPPLE  | 33        | 0,036 |
| MALATTIA DI WILSON   | 233       | 0,251 |
| MALATTIA GRANULOMATOSA CRONICA                                   | 153       | 0,165 |
| MALATTIE SPINOCEREBELLARI  | 860       | 0,926 |
| MARINESCO-SJOGREN SINDROME DI                                    | 4         | 0,004 |
| MELAS SINDROME   | 145       | 0,156 |
| MERRF SINDROME   | 34        | 0,037 |
| MICROANGIOPATIE TROMBOTICHE                                      | 157       | 0,169 |
| MICROCEFALIA   | 102       | 0,110 |
| MIOCLONO ESSENZIALE EREDITARIO                                   | 9         | 0,010 |
| MIOPATIA CENTRAL CORE  | 12        | 0,013 |
| MIOPATIA CENTRONUCLEARE  | 5         | 0,005 |
| MIOPATIA DESMIN STORAGE  | 3         | 0,003 |
| MIOPATIA MITOCONDRIALE - ENCEFALOPATIA - ACIDOSI LATTICA - ICTUS | 171       | 0,184 |
| MIOPATIA NEMALINICA  | 8         | 0,009 |

| Nome della condizione rara                           | Frequenza | %     |
|--|-----------|-------|
| MIOPATIE CONGENITE EREDITARIE                        | 658       | 0,709 |
| MUCOLIPIDOSI   | 14        | 0,015 |
| MUCOPOLISACCARIDOSI                                  | 111       | 0,120 |
| NARCOLESSIA  | 256       | 0,276 |
| NEFROBLASTOMA  | 37        | 0,040 |
| NEUROACANTOCITOSI                                    | 7         | 0,008 |
| NEUROFIBROMATOSI                                     | 2992      | 3,223 |
| NEUROPATIA CONGENITA IPOMIELINIZZANTE                | 3         | 0,003 |
| NEUROPATIA OTTICA EREDITARIA                         | 3         | 0,003 |
| NEUROPATIA SENSORIALE EREDITARIA                     | 2         | 0,002 |
| NEUROPATIA TOMACULARE                                | 86        | 0,093 |
| NEUROPATIE EREDITARIE                                | 863       | 0,930 |
| NEUTROPENIA CICLICA                                  | 70        | 0,075 |
| OLOPROSENCEFALIA                                     | 33        | 0,036 |
| OMOCISTINURIA  | 33        | 0,036 |
| OSTEOCONDROPLASIA                                    | 1         | 0,001 |
| OSTEODISTROFIE CONGENITE                             | 358       | 0,386 |
| OSTEOGENESI IMPERFETTA                               | 394       | 0,424 |
| OSTEOPETROSI   | 15        | 0,016 |
| PACHIDERMOPERIOSTOSI                                 | 5         | 0,005 |
| PARALISI NORMOKALIEMICHE, IPO E IPERKALIEMICHE       | 70        | 0,075 |
| PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA                   | 4         | 0,004 |
| PARAPLEGIA SPASTICA EREDITARIA                       | 104       | 0,112 |
| PEMFIGO  | 1140      | 1,228 |
| PEMFIGOIDE BENIGNO DELLE MUCOSE                      | 137       | 0,148 |
| PEMFIGOIDE BOLLOSO                                   | 1066      | 1,148 |
| PERSISTENZA DELLA MEMBRANA PUPILLARE                 | 4         | 0,004 |
| PIASTRINOPATIE EREDITARIE                            | 129       | 0,139 |
| POEMS SINDROME                                       | 7         | 0,008 |
| POLIANGIOITE MICROSCOPICA                            | 341       | 0,367 |
| POLIARTERITE MICROSCOPICA                            | 16        | 0,017 |
| POLIARTERITE NODOSA                                  | 194       | 0,209 |
| POLICONDRITE   | 85        | 0,092 |
| POLIENDOCRINOPATIA AUTOIMMUNE DI TIPO II             | 84        | 0,090 |
| POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI                        | 367       | 0,395 |
| POLIMIOSITE  | 505       | 0,544 |
| POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE | 750       | 0,808 |
| POLINEUROPATIA RICORRENTE FAMILIARE                  | 2         | 0,002 |
| POLIPOSI FAMILIARE                                   | 430       | 0,463 |
| PORFIRIE   | 210       | 0,226 |
| PORPORA DI HENOCH-SCHONLEIN RICORRENTE               | 310       | 0,334 |
| PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA                  | 53        | 0,057 |
| PSEUDOERMAFRODITISMI                                 | 143       | 0,154 |
| PSEUDOXANTOMA ELASTICO                               | 113       | 0,122 |
| PUBERTÀ PRECOCE IDIOPATICA                           | 1927      | 2,076 |
| RACHITISMO IPOFOSFATEMICO VITAMINA D RESISTENTE      | 179       | 0,193 |
| RENE CON MIDOLLARE A SPUGNA                          | 88        | 0,095 |
| RETINITE PIGMENTOSA                                  | 443       | 0,477 |
| RETINITE PUNCTATA ALBESCENS                          | 1         | 0,001 |
| RETINOBLASTOMA                                       | 373       | 0,402 |
| SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA                        | 3292      | 3,546 |
| SCLEROSI LATERALE PRIMARIA                           | 97        | 0,104 |
| SCLEROSI TUBEROSA                                    | 508       | 0,547 |
| SEQUENZA DA IPOCINESIA FETALE                        | 2         | 0,002 |
| SEQUENZA SIRENOMELICA                                | 1         | 0,001 |
| SFEROCITOSI EREDITARIA                               | 466       | 0,502 |
| SHORT SINDROME                                       | 3         | 0,003 |
| SINDROME ALCOLICA FETALE                             | 10        | 0,011 |

| Nome della condizione rara                        | Frequenza | %     |
|---|-----------|-------|
| SINDROME BRANCHIO-OCULO-FACCIALE                  | 1         | 0,001 |
| SINDROME BRANCHIO-OTO-RENALE                      | 16        | 0,017 |
| SINDROME CARDIO-FACIO-CUTANEA                     | 19        | 0,020 |
| SINDROME CEREBRO-COSTO-MANDIBOLARE                | 1         | 0,001 |
| SINDROME CEREBRO-OCULO-FACIO-SCHELETRICA          | 1         | 0,001 |
| SINDROME DA INSENSIBILITÀ PARZIALE AGLI ANDROGENI | 2         | 0,002 |
| SINDROME DA PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE         | 123       | 0,133 |
| SINDROME DA REGRESSIONE CAUDALE                   | 15        | 0,016 |
| SINDROME DA X FRAGILE                             | 140       | 0,151 |
| SINDROME DEL NEVO DISPLASTICO                     | 51        | 0,055 |
| SINDROME DEL NEVO EPIDERMAL                       | 11        | 0,012 |
| SINDROME DELLA MASCHERA KABUKI                    | 56        | 0,060 |
| SINDROME DI AARSKOG                               | 12        | 0,013 |
| SINDROME DI AASE-SMITH                            | 3         | 0,003 |
| SINDROME DI ADAMS-OLIVER                          | 1         | 0,001 |
| SINDROME DI ALAGILLE                              | 36        | 0,039 |
| SINDROME DI ALPORT                                | 353       | 0,380 |
| SINDROME DI ALSTROM                               | 5         | 0,005 |
| SINDROME DI ANGELMAN                              | 105       | 0,113 |
| SINDROME DI APERT                                 | 9         | 0,010 |
| SINDROME DI ARNOLD-CHIARI                         | 393       | 0,423 |
| SINDROME DI BARDET-BIEDL                          | 18        | 0,019 |
| SINDROME DI BECKWITH-WIEDEMANN                    | 94        | 0,101 |
| SINDROME DI BUDD-CHIARI                           | 41        | 0,044 |
| SINDROME DI CHIRAY FOIX                           | 1         | 0,001 |
| SINDROME DI CHURG-STRAUSS                         | 527       | 0,568 |
| SINDROME DI COCKAYNE                              | 7         | 0,008 |
| SINDROME DI COFFIN-LOWRY                          | 3         | 0,003 |
| SINDROME DI COFFIN-SIRIS                          | 2         | 0,002 |
| SINDROME DI COGAN                                 | 42        | 0,045 |
| SINDROME DI CORNELIA DE LANGE                     | 55        | 0,059 |
| SINDROME DI DENYS-DRASH                           | 2         | 0,002 |
| SINDROME DI DI GEORGE                             | 99        | 0,107 |
| SINDROME DI DOWN                                  | 1103      | 1,188 |
| SINDROME DI DUBOWITZ                              | 9         | 0,010 |
| SINDROME DI DYGGVE-MELCHIOR-CLAUSEN (DMC)         | 1         | 0,001 |
| SINDROME DI EATON-LAMBERT                         | 233       | 0,251 |
| SINDROME DI EHLERS-DANLOS                         | 216       | 0,233 |
| SINDROME DI ELLIS-VAN CREVELD                     | 6         | 0,006 |
| SINDROME DI FREEMAN-SHELDON                       | 7         | 0,008 |
| SINDROME DI FRYNS                                 | 1         | 0,001 |
| SINDROME DI GARDNER                               | 7         | 0,008 |
| SINDROME DI GERSTMANN                             | 9         | 0,010 |
| SINDROME DI GOLDENHAR                             | 102       | 0,110 |
| SINDROME DI GOODPASTURE                           | 24        | 0,026 |
| SINDROME DI HALLERMAN-STREIFF                     | 1         | 0,001 |
| SINDROME DI HAY-WELLS                             | 2         | 0,002 |
| SINDROME DI HERMANSKY-PUDLAK                      | 1         | 0,001 |
| SINDROME DI HOLT-ORAM                             | 8         | 0,009 |
| SINDROME DI HUNTER                                | 6         | 0,006 |
| SINDROME DI HURLER                                | 1         | 0,001 |
| SINDROME DI ISAACS                                | 10        | 0,011 |
| SINDROME DI IVEMARK                               | 4         | 0,004 |
| SINDROME DI JACKSON-WEISS                         | 5         | 0,005 |
| SINDROME DI JARCHO-LEVIN                          | 10        | 0,011 |
| SINDROME DI JOUBERT                               | 59        | 0,064 |
| SINDROME DI KALLMANN                              | 249       | 0,268 |
| SINDROME DI KARTAGENER                            | 163       | 0,176 |

| Nome della condizione rara              | Frequenza | %     |
|---|-----------|-------|
| SINDROME DI KAWASAKI                    | 367       | 0,395 |
| SINDROME DI KEARNS-SAYRE                | 52        | 0,056 |
| SINDROME DI KLINEFELTER                 | 747       | 0,805 |
| SINDROME DI KLIPPEL-FEIL                | 25        | 0,027 |
| SINDROME DI KLIPPEL-TRENAUNAY           | 75        | 0,081 |
| SINDROME DI LANDAU-KLEFFNER             | 17        | 0,018 |
| SINDROME DI LAWRENCE- MOON              | 2         | 0,002 |
| SINDROME DI LENNOX GASTAUT              | 125       | 0,135 |
| SINDROME DI MAFFUCCI                    | 8         | 0,009 |
| SINDROME DI MARFAN                      | 723       | 0,779 |
| SINDROME DI MAROTEAUX-LAMY              | 2         | 0,002 |
| SINDROME DI MARSHALL                    | 4         | 0,004 |
| SINDROME DI MARSHALL-SMITH              | 1         | 0,001 |
| SINDROME DI McCUNE-ALBRIGHT             | 16        | 0,017 |
| SINDROME DI MECKEL                      | 1         | 0,001 |
| SINDROME DI MELKERSSON-ROSENTHAL        | 12        | 0,013 |
| SINDROME DI MOEBIUS                     | 34        | 0,037 |
| SINDROME DI MOSCHOWITZ                  | 1         | 0,001 |
| SINDROME DI NAGER                       | 2         | 0,002 |
| SINDROME DI NETHERTON                   | 6         | 0,006 |
| SINDROME DI NOONAN                      | 288       | 0,310 |
| SINDROME DI OGUCHI                      | 1         | 0,001 |
| SINDROME DI OPITZ                       | 4         | 0,004 |
| SINDROME DI PALLISTER- HALL             | 3         | 0,003 |
| SINDROME DI PALLISTER-KILLIAN           | 13        | 0,014 |
| SINDROME DI PARRY-ROMBERG               | 30        | 0,032 |
| SINDROME DI PEUTZ-JEGHERS               | 38        | 0,041 |
| SINDROME DI PFEIFFER                    | 12        | 0,013 |
| SINDROME DI PIERRE ROBIN                | 42        | 0,045 |
| SINDROME DI POLAND                      | 118       | 0,127 |
| SINDROME DI PRADER-WILLI                | 265       | 0,285 |
| SINDROME DI REIFENSTEIN                 | 40        | 0,043 |
| SINDROME DI RETT                        | 357       | 0,385 |
| SINDROME DI RILEY-DAY                   | 1         | 0,001 |
| SINDROME DI ROBERTS                     | 1         | 0,001 |
| SINDROME DI ROBINOW                     | 5         | 0,005 |
| SINDROME DI RUBINSTEIN-TAYBI            | 31        | 0,033 |
| SINDROME DI RUSSELL-SILVER              | 52        | 0,056 |
| SINDROME DI SANFILIPPO                  | 5         | 0,005 |
| SINDROME DI SCHMIDT                     | 11        | 0,012 |
| SINDROME DI SECKEL                      | 7         | 0,008 |
| SINDROME DI SIMPSON-GOLABI-BEHMEL       | 2         | 0,002 |
| SINDROME DI SJÖGREN-LARSONN             | 96        | 0,103 |
| SINDROME DI SMITH-LEMLI-OPITZ, TIPO 1   | 10        | 0,011 |
| SINDROME DI SMITH-MAGENIS               | 21        | 0,023 |
| SINDROME DI STEELE-RICHARDSON-OLSZEWSKI | 96        | 0,103 |
| SINDROME DI STICKLER                    | 34        | 0,037 |
| SINDROME DI STURGE-WEBER                | 65        | 0,070 |
| SINDROME DI TAY                         | 4         | 0,004 |
| SINDROME DI TOWNES-BROCKS               | 10        | 0,011 |
| SINDROME DI TREACHER COLLINS            | 13        | 0,014 |
| SINDROME DI TURNER                      | 1101      | 1,186 |
| SINDROME DI VOGT-KOYANAGI-HARADA        | 35        | 0,038 |
| SINDROME DI VON HIPPEL-LINDAU           | 125       | 0,135 |
| SINDROME DI WAGR                        | 4         | 0,004 |
| SINDROME DI WALKER-WARBURG              | 5         | 0,005 |
| SINDROME DI WEAVER                      | 8         | 0,009 |
| SINDROME DI WERNER                      | 11        | 0,012 |

| Nome della condizione rara   | Frequenza    | %            |
|--|--------------|--------------|
| SINDROME DI WEST   | 149          | 0,161        |
| SINDROME DI WILDERVANCK  | 1            | 0,001        |
| SINDROME DI WILLIAMS   | 152          | 0,164        |
| SINDROME DI WOLF-HIRSCHHORN  | 40           | 0,043        |
| SINDROME DI WOLFRAM  | 6            | 0,006        |
| SINDROME DI ZELLWEGER  | 12           | 0,013        |
| SINDROME EMOLITICO UREMICA   | 154          | 0,166        |
| SINDROME FETALE DA ACIDO VALPROICO                                     | 2            | 0,002        |
| SINDROME IPERFERRITINEMIA-CATARATTA CONGENITA                          | 8            | 0,009        |
| SINDROME LEOPARD   | 22           | 0,024        |
| SINDROME OCULO-CEREBRO-CUTANEA   | 1            | 0,001        |
| SINDROME OTO-PALATO-DIGITALE   | 3            | 0,003        |
| SINDROME PROTEO  | 2            | 0,002        |
| SINDROME PTERIGIO MULTIPLO   | 2            | 0,002        |
| SINDROME RIEGER  | 4            | 0,004        |
| SINDROME TRICO-DENTO-OSSEA   | 1            | 0,001        |
| SINDROME TRICO-RINO-FALANGEA   | 23           | 0,025        |
| SINDROME TROMBOCITOPENICA CON ASSENZA DI RADIO                         | 2            | 0,002        |
| SINDROME UNGHIA-ROTULA   | 15           | 0,016        |
| SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE                                      | 894          | 0,963        |
| SINDROMI DA ANEUPLOIDIA CROMOSOMICA                                    | 99           | 0,107        |
| SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA                        | 434          | 0,468        |
| STORAGE POOL DEFICIENCY  | 8            | 0,009        |
| TALASSEMIE   | 1086         | 1,170        |
| TELEANGECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA                                   | 578          | 0,623        |
| TROMBOASTENIA  | 5            | 0,005        |
| TROMBOCITOPENIE PRIMARIE EREDITARIE                                    | 138          | 0,149        |
| TUMORE DI WILMS  | 182          | 0,196        |
| TUMORE DI WILMS - ANIRIDIA - ANOMALIE GENITOURINARIE - RITARDO MENTALE | 1            | 0,001        |
| TUMORE DI WILMS E PSEUDOERMAFRODITISMO                                 | 1            | 0,001        |
| VACTERL ASSOCIAZIONE   | 33           | 0,036        |
| VITREORETINOPATIA ESSUDATIVA FAMILIARE                                 | 30           | 0,032        |
| XANTOMATOSI CEREBROTENDINEA  | 35           | 0,038        |
| XERODERMA PIGMENTOSO   | 14           | 0,015        |
| <b>Totale</b>  | <b>92824</b> | <b>100,0</b> |

Considerando che le condizioni rare attualmente sorvegliate includono sia singole patologie che gruppi di esse, dall'analisi della tabella 5 si evidenzia che i gruppi di patologie maggiormente segnalate sono: Difetti Ereditari della Coagulazione (7.799 casi), Connettiviti Indifferenziate (5.631 casi) e Anemie Ereditarie (5.128 casi). Per quanto riguarda le patologie, le più segnalate risultano Cheratocono (3.837) e Sclerosi Laterale Amiotrofica (3.292).

Per quanto riguarda i 1.361 casi che hanno almeno due schede di diagnosi con codici di patologie differenti, 604 hanno ricevuto due diagnosi che rientrano in categorie ICD-9-CM diverse, presentando un coinvolgimento di due sistemi e 757 hanno due diagnosi incluse nella medesima categoria ICD-9-CM. Di questi ultimi, 296 hanno stesso codice esenzione.

La difficoltà della gestione dei casi sopraindicati è dovuta sia ad un utilizzo di sistema di codifica non molto specifico (ICD-9-CM adottato nel DM 279/2001), sia all'assenza di procedure di follow-up del paziente nel suo percorso diagnostico-assistenziale.

I casi sopraindicati necessitano, pertanto, di una validazione clinica per stabilire se si tratta di:

- un raffinamento diagnostico;
- un'ulteriore patologia rara diagnosticata;
- stessa patologia denominata in maniera diversa da vari medici.

## **SVILUPPO DI MODELLI ANALITICI PER LA STIMA DI INDICATORI EPIDEMIOLOGICI: METODOLOGIE E APPLICAZIONI FUTURE DEI DATI DELL’RNMR**

### **Stima dell’incidenza partendo da una sola fonte**

Come si è già avuto modo di sottolineare, i dati relativi alle MR sono contenuti nell’RNMR, istituito presso l’ISS in attuazione dell’articolo 3 del DM 279/2001, anche allo scopo di registrare informazioni epidemiologiche che possano rivelarsi utili a definire le dimensioni del problema in analisi in termini di distribuzione sul territorio nazionale.

In particolare, tra i suoi obiettivi il Registro si propone lo scopo di determinare misure di incidenza/prevalenza delle MR, identificare i potenziali fattori di rischio, supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di adeguati percorsi diagnostici e di cura.

Per quanto incidenza e prevalenza rappresentino entrambe misure di frequenza, esse hanno un significato profondamente diverso: per una determinata malattia e in riferimento ad una determinata popolazione, la prima identifica il “numero di nuovi casi registrati in un certo periodo temporale”, la seconda rappresenta “l’insieme di tutti i casi noti ad un determinato istante temporale”.

Tra gli altri scopi del Registro si collocano quelli relativi allo studio di eventuali fattori di rischio (età, genere, Regione di residenza, ecc.) che possono influenzare la probabilità di diagnosi di una o più MR, così come della migrazione sanitaria (la mobilità dei pazienti residenti in una certa regione e/o provincia che ricevono la diagnosi in una regione/provincia diversa da quella di residenza), ecc.

Un ultimo ma non meno importante aspetto è quello che si riferisce al periodo che intercorre tra l’esordio della malattia (definita come la data alla quale si può far risalire la manifestazione dei primi sintomi chiaramente e inequivocabilmente riconducibili alla malattia) e la data di diagnosi della stessa; questo periodo, cui ci si riferisce con il termine “ritardo diagnostico”, rappresenta uno dei principali interessi di ricerca connessi a patologie di questo tipo. Il ritardo diagnostico medio per le MR può infatti essere piuttosto lungo, con un tempo medio stimato intorno ai 5 anni dall’esordio dei primi sintomi. Ridurre tale ritardo significa migliorare sensibilmente la qualità della vita del paziente e stabilire percorsi terapeutici e di cura più affidabili ed efficaci.

Il ritardo diagnostico può essere spiegato da eventuali fattori eziologici, così come dall’incidenza e/o dalla prevalenza della patologia stessa; tuttavia, a differenza del caso in cui si abbia a che fare con malattie a più alta prevalenza (es. malattie cronico-degenerative), il legame tra caratteristiche socio-economiche individuali (considerate come potenziali fattori di rischio) e il corrispondente ritardo alla diagnosi non è ovvio. Non si può, infatti, ipotizzare a priori che individui con un più elevato livello di educazione e/o professionale abbiano una probabilità maggiore di essere diagnosticati in un tempo più breve rispetto a persone collocate più in basso nella scala socio-economica.

Infatti, una maggiore opportunità e un più facile accesso ai servizi sanitari potrebbero non assicurare una diagnosi precoce; quest’ultima potrebbe dipendere tanto da fattori “osservabili” quanto da fattori “latenti”. Questi possono essere legati a caratteristiche demografiche (età, genere, ecc.), alla natura della/e malattia/e, alle sue varietà e alla

difficoltà di recepirne i sintomi corrispondenti, che ne confermano la rarità nella popolazione e la difficoltà della diagnosi.

Fattori latenti possono agire anche sull'evento della diagnosi di malattia: le persone possono essere caratterizzate da una diversa propensione alla registrazione e la probabilità di registrazione può essere influenzata da variabili socio-economiche e/o comportamentali (es. alcuni comportamenti elusivi possono influenzare negativamente tale probabilità). Questi aspetti possono, quindi, influenzare le misure di incidenza e prevalenza della malattia nella popolazione di riferimento, poiché il ritardo alla diagnosi costituisce un motivo di mancata registrazione nel periodo considerato. Un aspetto cruciale riguarda, quindi, la qualità dei dati degli archivi di patologia, poiché la registrazione degli eventi, quando presente, potrebbe non essere corretta, e la copertura geografica e/o temporale essere di incerta qualità. In particolare, la copertura del fenomeno sul territorio nazionale e/o regionale può non essere omogenea, i presidi e/o le regioni possono essere caratterizzati da una differente velocità di trasmissione dei dati registrati, producendo una distorsione nel numero di casi registrati e una mancanza di informazione circa la distribuzione osservata del ritardo alla diagnosi. Ciò implica che un sottinsieme delle persone colpite da una malattia rara non viene registrato e, quindi, non è possibile, o quantomeno è molto difficile, fornire una misura affidabile dell'incidenza e della prevalenza sulla base dei soli dati registrati nell'RNMR.

Nel seguito, saranno discussi alcuni approcci che possono essere utilizzati per fornire stime più affidabili di tali misure; in particolare, si distinguerà il caso empirico in cui si abbia a disposizione solo una fonte (in questo caso solo l'RNMR), dal caso in cui il numero di fonti che possono essere utilizzate sia maggiore.

### **Una sola fonte: stima di incidenza per SLA**

Nel caso in cui si abbia a disposizione una sola fonte, in particolare l'RNMR, si apre l'opportunità di stimare la probabilità che un generico individuo non sia stato registrato nell'archivio analizzato sfruttando stime effettuate in ambiti internazionali e in contesti comparabili. Una ulteriore alternativa è procedere alla stima attraverso l'utilizzo di modelli di sopravvivenza che descrivano la distribuzione del ritardo alla diagnosi, sotto l'ipotesi che i casi non registrati lo saranno, certamente, in futuro prossimo e che, quindi, i casi mancanti all'archivio sono semplicemente quelli caratterizzati da un maggiore ritardo diagnostico.

Nelle pagine seguenti, verrà discussa proprio quest'ultima alternativa, con particolare riguardo alla Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA).

### **Materiali e metodi**

Il presente contributo si propone di fornire una stima di incidenza per la SLA, una tra le MR a maggiore prevalenza per numero di notifiche all'RNMR, con riferimento al territorio nazionale e al triennio 2007-2009. Al fine di fornire una stima del tasso di incidenza (nuovi casi di SLA nel 2007-2009 su popolazione/anni-uomo a rischio), è necessario definire un modello statistico finalizzato alla stima della probabilità che un generico individuo affetto da SLA non sia stato registrato.

L'approccio di stima proposto è basato sull'utilizzo dello stimatore di Horvitz-Thompson (HT), per la correzione del tasso di incidenza per SLA derivato dal numero di nuovi casi inseriti nell'RNMR nel triennio considerato; tale correzione necessita della definizione di una distribuzione standard per il ritardo alla diagnosi, così come verrà meglio chiarito nel seguito. Questo approccio, in diverse accezioni, è stato utilizzato con successo anche da altri autori per

la stima del numero di casi non riportati (o non riportati con sufficiente celerità) in registri di patologia o di evento: tra gli altri Cui JS *et al.* (Cui, 2004) hanno adottato un approccio simile per la stima di incidenza di suicidio ad Hong Kong, mentre Antolini *et al.* (Antolini, 2006) hanno sottolineato il collegamento esistente tra lo stimatore non parametrico di incidenza cumulata e lo stimatore di Kaplan Meier (KM).

L'idea sottostante all'utilizzo di questo approccio alla stima è che i casi incidenti sono solo parzialmente osservati a causa della presenza di *under-reporting* nel Registro corrispondente, perché non tutti i casi sono riportati nel Registro; nel presente contesto, a questa ipotesi si associa anche l'ipotesi che il motivo principale di tale fenomeno sia attribuibile al ritardo alla diagnosi.

L'approccio proposto si basa sulla stima della funzione di sopravvivenza all'evento "diagnosi": per un dato istante temporale, tale valore corrisponde alla porzione a destra del punto considerato nella distribuzione del tempo intercorso tra esordio della malattia (ossia data dei primi sintomi chiaramente riconducibili alla malattia) e diagnosi della malattia. Lo stimatore utilizzato è quello di Kaplan Meier, che rappresenta uno stimatore non parametrico per la probabilità che un generico individuo affetto da SLA riceva la diagnosi dopo un certo periodo di tempo dall'esordio dei primi sintomi. Tale probabilità, stimata sulle coorti più "anziane", che sono state osservate per un periodo temporale maggiore, è proiettata verso le "nuove" coorti allo scopo di tenere in considerazione l'*underreporting* potenziale dei casi con esordio più recente.

Lo stimatore di KM è stato applicato all'intero campione dopo averlo stratificato secondo alcuni potenziali fattori di rischio, quali ad esempio il genere.

Recentemente, alcuni studi nazionali e internazionali si sono interessati alla stima dei tassi di incidenza stratificati per genere, età, ecc.; in particolare, è noto che l'incidenza per SLA è maggiore per i maschi e nei gruppi di anziani. Logroscino G *et al.* (Logroscino, 2005) riportano i tassi standardizzati di incidenza per SLA per gli anni 1988-1999 derivandoli da studi di coorte prospettici in cui la struttura per età è aggiustata a quella della popolazione statunitense del 1990. I tassi stimati sono pari a 5,2 in Scozia, a 6 in Irlanda, 5,5 nello stato di Washington, 5,4 in Piemonte e 4,2 in Puglia, tutti per 100.000 abitanti.

Prima di discutere in dettaglio le peculiarità del metodo di stima proposto, è bene considerare l'analisi esplorativa della distribuzione osservata del ritardo alla diagnosi, con particolare riferimento alla distribuzione geografica, alla stratificazione per genere, ecc.

## Analisi esplorativa

Poiché, come si è già avuto modo di accennare in precedenza, lo stimatore di incidenza proposto si basa sulla stima della curva di sopravvivenza (dalla data di esordio alla data di diagnosi per SLA) attraverso il metodo di KM, è chiaro che, nel seguito, saranno considerati solo gli individui presenti nell'RNMR per cui siano disponibili entrambe le informazioni, mentre non saranno considerati gli individui per cui quelle informazioni non sono disponibili perché non dichiarate o non trasmesse. È ovvio che questa scelta, resa necessaria dalle caratteristiche del metodo di stima selezionato, comporta una significativa perdita di informazione, così come si può evincere dalla Tabella 4.

Si comprende perciò come, a fronte di 3.255 casi di SLA che risultano registrati al 31 dicembre 2009 (3.246 considerando solo le diagnosi avvenute dal 1993 in poi), possano essere considerati, nel seguito, solo 1.799 casi (circa il 55% dei casi totali), di cui 980 maschi e 819 femmine. L'invio dei dati all'ISS avviene periodicamente, come già sottolineato nei capitoli precedenti, e un peso rilevante è associato alle regioni del Nord; in particolare, circa il 30% e il 17% dei 3.255 casi sono stati inviati, rispettivamente, da Lombardia e Toscana, il 14% e il 13%

da Veneto e Piemonte, mentre percentuali più ridotte provengono dalla Calabria (0,12%) e dalla Basilicata (0,58%).

**Tabella 4. Distribuzione del numero di casi registrati per SLA secondo la regione di diagnosi, casi validi (con data di esordio e diagnosi), casi totali registrati, valori assoluti e percentuali, anni 1993-2009**

| Regioni di diagnosi      | Casi validi | Casi validi (%) | Casi registrati |
|--------------------------|-------------|-----------------|-----------------|
| Basilicata               | 6           | 37,50           | 16              |
| Calabria                 | 4           | 100,00          | 4               |
| Emilia-Romagna           | 251         | 90,94           | 276             |
| Friuli-Venezia Giulia    | -           | 0,00            | 95              |
| Lazio                    | 224         | 91,43           | 245             |
| Lombardia                | 87          | 8,81            | 987             |
| Marche                   | 31          | 96,88           | 32              |
| Piemonte                 | 421         | 98,13           | 429             |
| Puglia                   | 144         | 99,31           | 145             |
| Toscana                  | 466         | 84,42           | 552             |
| PPAA di Trento e Bolzano | 21          | 95,45           | 22              |
| Veneto                   | 144         | 32,51           | 443             |
| Totale                   | 1799        | 55,42           | 3246            |

È possibile, inoltre, riscontrare una notevole variabilità geografica nella distribuzione dei casi registrati secondo la regione di residenza; il 31% dei casi risiede in Lombardia, il 15% in Toscana, il 12% in Piemonte e in Veneto, mentre percentuali sostanzialmente inferiori si registrano in Valle d'Aosta (0,09%), in Sardegna e in Molise (0,09%), in Abruzzo e in Sicilia (0,28%).

Il ritardo medio alla diagnosi di SLA calcolato sui dati del Registro, considerando i soli record con informazione disponibile sulle date di esordio e diagnosi e considerando solo le diagnosi avvenute dopo il 1993 (per assicurare una maggiore attendibilità dei risultati), è pari a 458 giorni (con un errore standard(es)<sup>2</sup> pari a 11,53) che equivalgono a circa 15 mesi; tale risultato è in linea con quanto descritto in letteratura.

Il ritardo alla diagnosi mediano è pari a 316 giorni (circa 10 mesi), il 25° percentile corrisponde a 183 giorni mentre il 75° percentile è pari a 519 giorni (Tabella 5).

**Tabella 5. Distribuzione del ritardo alla diagnosi di SLA: quantili, stime puntuali e intervalli di confidenza relativi al 95%**

| Quantili | Stime puntuali | IC 95%  |
|----------|----------------|---------|
| 75       | 519            | 490-556 |
| 50       | 316            | 304-334 |
| 25       | 183            | 181-193 |

Se si calcola la distribuzione osservata del ritardo alla diagnosi stratificata secondo il genere, si può osservare che il tempo medio alla diagnosi è pari a 459 giorni (es=15,99) per i maschi e a 457 giorni (es=16,60) per le femmine; ulteriori statistiche descrittive sono riportate nelle Tabelle 6 e 7. Come si può notare, i valori medi per genere sono molto vicini tra loro e simili al valore medio complessivo (marginale): ciò evidenzia l'assenza di differenze significative tra i gruppi

<sup>2</sup> L'errore standard (es) della stima rappresenta la radice quadrata della stima della varianza del "ritardo medio alla diagnosi", e quindi fornisce una misura della variabilità della distribuzione del ritardo medio alla diagnosi.

identificati dalle categorie del genere, confermata dall'analisi delle curve di sopravvivenza alla diagnosi di SLA stimate attraverso il metodo di Kaplan Meier (KM) e dei test statistici del log-rank, di Wilcoxon, di Savage, ecc.

**Tabella 6. Distribuzione del ritardo (gg) alla diagnosi di SLA per le donne: quantili, stime puntuali e intervalli di confidenza relativi al 95%**

| Quantili | Stime puntuali | IC 95%  |
|----------|----------------|---------|
| 75       | 520            | 489-565 |
| 50       | 334            | 304-345 |
| 25       | 194            | 182-212 |

**Tabella 7. Distribuzione del ritardo alla diagnosi (gg) di SLA per gli uomini: quantili, stime puntuali e intervalli di confidenza relativi al 95%**

| Quantili | Stime puntuali | IC 95%  |
|----------|----------------|---------|
| 75       | 517            | 458-580 |
| 50       | 306            | 292-333 |
| 25       | 181            | 164-184 |

### Stima di incidenza, risultati

Prima di procedere all'esposizione del metodo proposto per la stima di incidenza, è opportuno stabilire la notazione che verrà utilizzata nel seguito. Il tasso di incidenza è definito come rapporto tra il numero di nuovi casi di malattia (unità incidenti) e la popolazione a rischio in un certo intervallo di tempo considerato.

Il numero totale di unità incidenti (che possiamo indicare con  $n_I$ ) può essere definito come somma del numero di unità incidenti registrate dall'RNMR ( $n_{obs}$ ) e del numero di unità incidenti che non risultato registrate, per uno o più dei motivi sopra elencati ( $n_0$ ). Quindi, il numero totale di unità incidenti può essere scritto come segue:

$$n_I = n_{obs} + n_0$$

Il Registro costituisce in questo caso il meccanismo endogeno che identifica  $n_{obs}$  unità provenienti dalla popolazione di unità incidenti, di dimensione ignota  $n_I$ . Tale contesto empirico può essere descritto dalla  $n_I$ -tupla  $(\delta_1, \dots, \delta_{n_I})$ , dove  $\delta_i$  è una variabile casuale binaria, associata alla generica unità incidente, che assume valore pari ad 1 se l'unità è stata registrata e valore pari a 0 altrimenti. Se l'identificazione avviene indipendentemente per ogni individuo con probabilità pari a  $1-p_0$ , dove  $p_0$  indica la probabilità di non registrare una generica unità, la probabilità di identificare esattamente  $n_{obs}$  unità dalla popolazione di riferimento può essere descritta da una distribuzione binomiale. Lo stimatore di massima verosimiglianza per  $n_I$  corrisponde alla parte intera dello stimatore di Horvitz-Thompson (Bunge, 2008):

$$\hat{n}_I^{HT} = \left\lfloor \frac{n_{obs}}{1-p_0} \right\rfloor$$

Quindi, nel contesto presente, la stima di  $n_I$  si risolve nella stima della probabilità di non registrazione  $p_0$ , e viceversa.

Nel presente contributo, si propone di stimare  $p_0$  attraverso un modello statistico per il ritardo alla diagnosi di SLA basato su alcune importanti ipotesi: in primo luogo, si assume che una generica unità possa mancare alla registrazione solamente, o principalmente, a causa del ritardo alla diagnosi. Ciò significa che ciascun caso di SLA verrà certamente registrato nell'RNMR con un ritardo di diagnosi che è caratterizzato da una distribuzione di probabilità che può essere stimata a partire dalle osservazioni presenti nell'archivio stesso. Quindi, un generico soggetto affetto da SLA può mancare alla registrazione se il corrispondente tempo di diagnosi è maggiore della data di "chiusura" dell'archivio, o meglio dell'ultima data di invio dati da parte delle regioni, che nel caso presente è il 31 dicembre 2009, data che nel seguito sarà indicata con  $t_{end}$ .

L'utilizzo del metodo di KM per la stima delle curve di sopravvivenza è giustificato dalle limitate conoscenze disponibili circa la distribuzione "teorica" del rischio di diagnosi di SLA; in assenza di qualsiasi ipotesi, infatti, l'utilizzo di un approccio non-parametrico è fortemente consigliato. Tale strumento ha il vantaggio di fornire stime differenziate (stratificate) secondo le modalità di un fattore di rischio qualitativo (genere, ecc.), anche se non permette di considerare l'effetto di fattori di rischio quantitativi o di più fattori di rischio congiuntamente (es. età, stato professionale ecc.) sul "rischio" di diagnosi. In questo caso, un modello a rischi proporzionali di Cox potrebbe risultare più adeguato.

Nel caso dell'RNMR, la scarsa attendibilità delle variabili demografiche/sociali non consente, al momento, l'applicazione di modelli di regressione semiparametrica che tengano conto di fonti di eterogeneità osservata (differenze individuali nel livello di educazione, ecc.); per questo motivo, verrà discusso, in questa sede, il solo approccio basato sullo stimatore di KM, anche se ci si propone di utilizzare tali modelli in seguito, quando le informazioni necessarie saranno disponibili e caratterizzate da una soddisfacente qualità nella compilazione.

Il metodo di KM viene utilizzato per stimare la probabilità che un paziente affetto da SLA sia diagnosticato  $t$  giorni dopo l'insorgenza dei primi sintomi riconducibili (chiaramente) alla malattia; per questo motivo, il periodo di osservazione di ciascun individuo inizia al momento dell'esordio e i dati sono troncati a sinistra con fonte di troncamento (esordio) considerata casuale.

Per ogni istante di tempo, è possibile calcolare la stima della funzione di sopravvivenza come rapporto tra i soggetti che non hanno ancora ricevuto diagnosi al tempo  $t$  e gli individui ancora presenti al follow-up in quel periodo, che rappresentano la popolazione delle unità a rischio che non hanno ancora ricevuto la diagnosi.

I tempi sono discreti poiché se un individuo sperimenta la diagnosi al tempo  $t$ , non è possibile che ci sia un individuo che sperimenti lo stesso evento prima del tempo  $t+1$ , poiché l'unità di tempo utilizzata è il giorno; quindi, la funzione di sopravvivenza stimata è costante a tratti. La funzione associa ad ogni istante di tempo (giorno)  $t$  la probabilità che un generico individuo a rischio in un istante immediatamente precedente sia registrato successivamente al tempo in analisi, ossia riceva una diagnosi per la malattia ad un tempo maggiore di  $t$ .

In formule, se si indica con  $Y$  la variabile aleatoria "ritardo alla diagnosi" per i soggetti presenti nel Registro, la probabilità di non ricevere la diagnosi di SLA  $t$  giorni dopo la manifestazione dei primi sintomi è pari a:

$$S(t) = \Pr\{Y > t\} = \Pr\{Y > t-1\} \cdot \Pr\{Y > t | Y > t-1\} = S_{t-1} p_t$$

La probabilità condizionata  $p_t = \Pr\{Y > t | Y > t-1\}$  può essere stimata da  $\hat{p}_t = \left(1 - \frac{d_t}{n_t}\right)$ ,

dove  $d_t$  e  $n_t$  rappresentano, rispettivamente, il numero di individui che ricevono la diagnosi esattamente al tempo  $t$  e il numero di individui a rischio al tempo  $t$ ; il loro rapporto, denotato

con  $\lambda_t$ , costituisce il rischio di sperimentare l'evento diagnosi al tempo  $t$  condizionatamente al fatto di non averlo sperimentato al tempo  $t-1$ .

Si indichi con  $T$  la variabile casuale "data di diagnosi" e con  $t_i$  il valore osservato in corrispondenza del generico soggetto  $i$ -esimo; se  $x_i$  e  $Y_i$  rappresentano, rispettivamente, la data di esordio e il corrispondente ritardo alla diagnosi, la probabilità di non registrazione per il soggetto considerato è data da:

$$p_{0i} = \Pr(T_i > t_{end}) = \Pr(T_i - x_i > t_{end} - x_i) = \Pr(Y_i > t_{end} - x_i) = S(t_{end} - x_i)$$

dove  $S(t_{end} - x_i)$  è la funzione di sopravvivenza calcolata nel punto  $t_{end} - x_i$ .

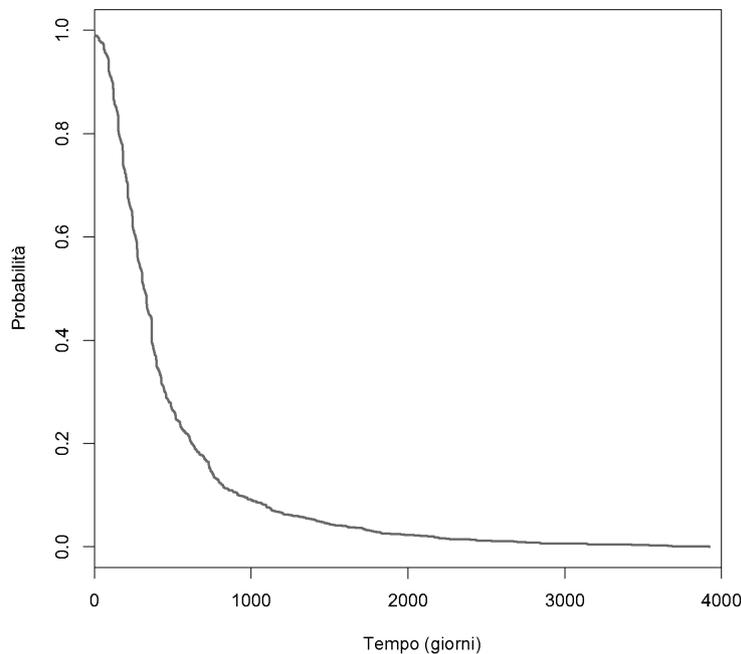
Quindi, tramite la stima della funzione di sopravvivenza  $S(t_{end} - x_i)$  è possibile procedere alla stima di  $p_{0i}$ ; in questo modo, si giunge alla seguente versione dello stimatore di HT in presenza di potenziale eterogeneità tra le unità osservate (diversa probabilità di non registrazione):

$$\hat{n}_I^{HT} = \sum_{i=1}^{n_{obs}} \frac{n_i}{1 - p_{0i}}$$

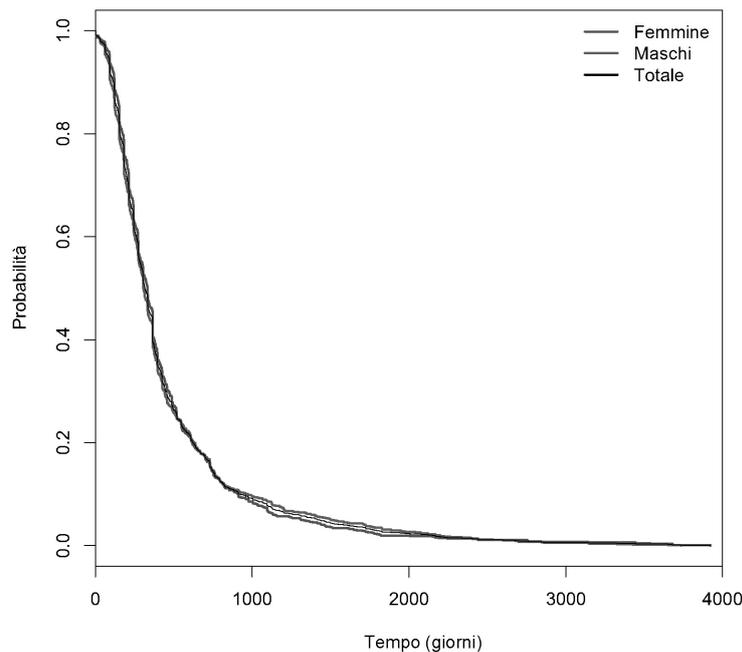
dove  $n_i$  rappresenta il numero di unità aventi lo stesso tempo di esordio di SLA (in genere il numeratore è pari ad uno), come verrà meglio dettagliato nel seguito.

La stima della funzione di sopravvivenza alla diagnosi di SLA dal momento dell'esordio della malattia dei soggetti registrati nell'RNMR è rappresentata in Figura 1 in corrispondenza dell'intero periodo (2001+) considerato, per i casi diagnosticati (e inviati) fino al 31/12/2009.

Le curve di sopravvivenza stratificate per genere sono invece rappresentate in Figura 2.



**Figura 1. Stima di Kaplan Meier della durata alla diagnosi di SLA; periodo 1993-2009 (tempo espresso in giorni)**

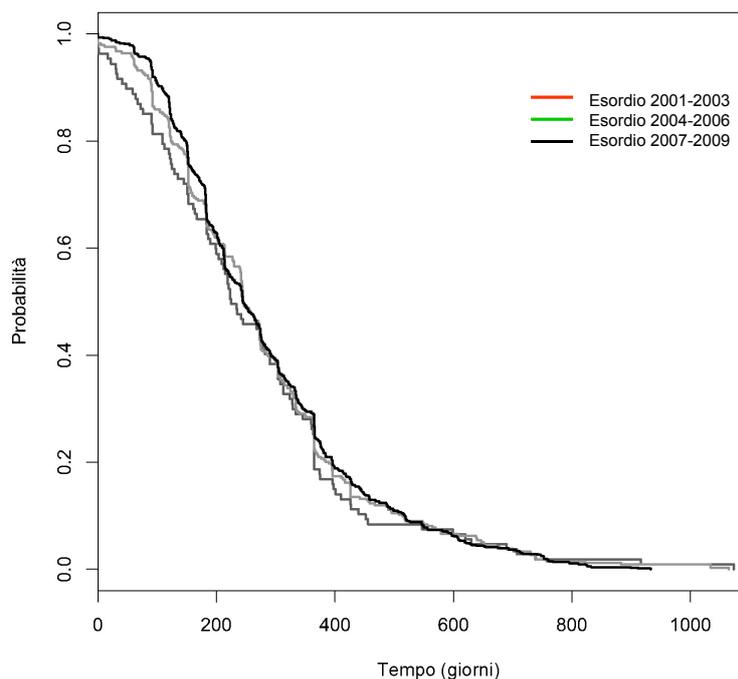


**Figura 2. Stima di Kaplan Meier della durata alla diagnosi di SLA, stratificata per genere; periodo 2001-2009 (tempo espresso in giorni)**

Come si può notare dalla Figura 2, e come si può dedurre dai test statistici Log-rank (0,14,  $p\text{-value}=0,70$ ) e Wilcoxon (2,09,  $p\text{-value}=0,15$ ), le differenze tra le funzioni di sopravvivenza stimate (che si riferiscono ai maschi e alle femmine) non risultano statisticamente significative. Quindi, non esiste sufficiente evidenza empirica, al livello  $1-\alpha=0,95$ , per rifiutare l'ipotesi nulla che i due campioni (maschi e femmine) provengano da popolazioni con stessa funzione di sopravvivenza.

Una ulteriore analisi è stata condotta stratificando il campione secondo il periodo di esordio, ossia di manifestazione dei primi sintomi chiaramente riconducibili alla malattia, suddiviso nei trienni: 2001-2003, 2004-2006 e 2007-2009. In questo contesto, i dati relativi ad esordi precedenti al 2001 (anno di istituzione del Registro) non sono stati considerati in quanto nel Registro sono presenti solo pochi casi precedenti al 2001 (il 7% del totale dei casi), la cui attendibilità può risultare quantomeno dubbia.

Lo studio delle differenze tra le funzioni di sopravvivenza corrispondenti a periodi di *onset* differenti è stata effettuata considerando la stessa durata del periodo di osservazione; nello specifico, poichè la coorte di pazienti (dove per coorte si intende in questo contesto un insieme di individui affetti da SLA caratterizzati da uno stesso periodo di esordio della malattia) con esordio successivo al 1/1/2007 è stata sotto osservazione fino al 31/12/2009 (data di ultimo invio dei dati regionali all'RNMR) e quindi per circa 1000 giorni, le curve di sopravvivenza sono state calcolate per i pazienti con diagnosi di SLA nei primi mille giorni dall'inizio del periodo che definisce la coorte corrispondente (quindi 1/1/2001-31/12/2003 per il triennio 2001-2003, 1/1/2004-31/12/2006 per il triennio 2004-2006), stratificando la stima per periodo di esordio (Figura 3). In questo caso, i test statistici adottati non rilevano alcuna differenza significativa tra le curve di sopravvivenza stimate in corrispondenza dei diversi periodi di esordio; in particolare, il valore della statistica test *log-rank* è pari a 0,39 cui corrisponde un  $p\text{-value}$  pari a 0,82, mentre il test di Wilcoxon, che per definizione dà un peso maggiore alle osservazioni sulle code delle distribuzioni, fornisce un valore della statistica pari a 2,42 con un  $p\text{-value}$  pari a 0,30. Quindi, non si può rifiutare l'ipotesi nulla di uguaglianza delle curve al livello  $1-\alpha=0,95$ .



**Figura 3. Stima di Kaplan Meier della durata alla diagnosi di SLA; primi 1000 giorni dall'esordio, stratificata per periodi di esordio**

L'omogeneità, nelle diverse coorti, delle curve di sopravvivenza alla diagnosi di SLA nei primi mille giorni dall'esordio della malattia può indurre a supporre che tale omogeneità permanga nel periodo di osservazione successivo ai 1000 giorni. La somiglianza tra le curve deve quindi essere considerata come il risultato chiave per produrre una stima affidabile dell'incidenza di SLA nel periodo 2007-2009. L'ipotesi è che una porzione di quest'ultima coorte potrebbe non essere stata ancora intercettata dalla registrazione; tuttavia, sfruttando l'informazione circa la distribuzione del ritardo diagnostico delle coorti triennali precedenti (2001-2003 e 2004-2006), si può giungere alla stima del numero di unità incidenti mancanti alla registrazione.

L'ipotesi di omogeneità tra le coorti implica che la probabilità, per un paziente affetto da SLA, di ricevere la diagnosi dopo un certo periodo di tempo dall'esordio dei primi sintomi è approssimativamente costante nelle varie coorti di esordio; quindi, le funzioni di sopravvivenza stimate per le coorti 2001-2003 e 2004-2006 possono essere utilizzate per stimare il numero di unità incidenti nel 2007-2009, sotto l'ipotesi che la mancata registrazione sia dovuta principalmente al ritardo alla diagnosi. Perciò è possibile stimare il valore  $S(t_{end} - x_i)$  per gli individui appartenenti alla coorte di esordio 2007-2009, ossia con esordio  $x_i \in 2007-2009$ , tramite le curve di sopravvivenza stimate con il metodo di KM, in corrispondenza delle coorti con esordio nel triennio 2001-2003 e 2004-2006. In particolare, la stima è definita da

$$\hat{p}_{0i} = \hat{S}(t_{end} - x_i) = \hat{S}(\bar{t}),$$

dove  $\hat{S}(\bar{t})$  rappresenta il valore della curva di sopravvivenza stimato in corrispondenza del tempo  $\bar{t}$ , dove  $\bar{t} = \max(t_j \leq t_{end} - x_i)$  e i termini  $t_j, j = 1, \dots, n_{obs}$ , indicano le date di diagnosi corrispondenti agli individui appartenenti alle coorti di esordio 2001-2003 o 2004-2006, rispettivamente. In questo modo, la funzione di sopravvivenza “completa” (cioè calcolata considerando non solo i primi mille giorni alla diagnosi di SLA dall’esordio della malattia) delle coorti più anziane (2001-2003 e 2004-2006) viene attribuita agli individui con esordio nel periodo 2007-2009 e diagnosi fino al 31/12/2009. La stima della funzione di sopravvivenza nelle coorti precedenti viene quindi utilizzata per ponderare i casi della coorte più recente e aggiustare la stima del rapporto di incidenza, dopo aver verificato l’omogeneità delle coorti rispetto alla distribuzione del ritardo alla diagnosi nei primi 1.000 giorni e ipotizzando che tale omogeneità persista anche dopo tale periodo.

Considerando la funzione di sopravvivenza stimata per la coorte di esordio nel triennio 2001-2003 per ponderare i casi con esordio nel 2007-2009, lo stimatore di HT produce una stima di 1.295 unità incidenti di SLA contro le 1.123 stimate considerando la funzione di sopravvivenza alla diagnosi calcolata per la coorte di esordio 2004-2006. Quest’ultima, però, è stata sotto osservazione per un periodo di tempo inferiore e, quindi, si può supporre che non tutti i casi incidenti corrispondenti siano “venuti alla luce”. I corrispondenti tassi di incidenza annuali per SLA, ottenuti dividendo il numero di casi incidenti per la popolazione a rischio (che è quella relativa alle sole regioni italiane che hanno inviato i dati all’RNMR), sono pari a 1,04 (IC 95%=0,93-1,15) e a 0,90 (IC 95%=0,93-1,15) per 1.000 abitanti considerando rispettivamente le coorti 2001-2003 e 2004-2006. Il tasso di incidenza osservato è invece pari a 0,59 per 100.000 individui. Il metodo proposto permette quindi di recuperare un *underreporting* che ha un peso dell’ordine del 34%-43%; tuttavia, i risultati non sono completamente in linea con quelli riportati in letteratura, secondo i quali il tasso di incidenza annuale è nell’intervallo 1,5-2,5 per 100.000 abitanti. Le stime proposte sono, infatti, influenzate da un’elevata variabilità regionale nella registrazione, come discusso nella sezione relativa all’analisi esplorativa. Quindi, il fenomeno di *underreporting* potrebbe essere dovuto non solo al ritardo alla diagnosi ma anche alla presenza di una forte variabilità geografica. Per fornire una idea del livello di variabilità osservato, si noti che i tassi regionali di incidenza per SLA stimati secondo il metodo proposto in questo contributo sono molto più elevati nel Nord Italia rispetto al Sud. Ad esempio, il Piemonte presenta un tasso stimato di incidenza per SLA nel periodo 2007-2009 pari a 2,34 e a 2,10 per 100.000 abitanti considerando, rispettivamente, le coorti di esordio 2001-2003 e 2004-2006; al contrario, la stima relativa alla regione Calabria è pari a 0,32 e 0,25 per 100.000 abitanti.

In generale, i tassi di incidenza stimati nella ripartizione Nord Italia sono prossimi a quelli nazionali; in particolare sono pari ad 1,19 ed 1,03 per 100.000 abitanti se si considerano, rispettivamente, le coorti di esordio 2001-2003 e 2004-2006.

## Conclusioni

Il presente contributo ha l’obiettivo di fornire un metodo “semplice” e statisticamente robusto per la stima del tasso di incidenza per una malattia rara, la SLA, in presenza di una sola fonte (l’RNMR) di registrazione. In questo caso, alcune metodologie sovente utilizzate per la stima della proporzione di unità non registrate, quali ad esempio i metodi Cattura-Ricattura, non possono essere adottate. Lo studio della distribuzione osservata del ritardo alla diagnosi, oltre a rivestire un ruolo importante, legato alla capacità di miglioramento del percorso diagnostico, di cura e di terapia del paziente, permette di prendere in considerazione, sotto opportune ipotesi, anche il fenomeno di mancata registrazione. In questo contesto, la ponderazione di ciascuna

unità tramite un approccio di tipo Horvitz-Thompson permette di giungere ad una stima credibile (anche se migliorabile) del tasso di incidenza osservato. Per quanto il risultato sia assolutamente positivo, esso mette, però, in risalto alcune delle attuali carenze del Registro quando quest'ultimo viene utilizzato come fonte di dati di tipo epidemiologico. Alcuni dei dati presenti nel Registro provengono da invii massivi di dati amministrativi e, per quanto coprano un buco di "debito informativo", non possono essere utilizzati a fini epidemiologici. Il miglioramento della qualità delle informazioni fornite dall'RNMR potrebbe produrre un incremento nell'affidabilità delle stime prodotte; in particolare, in questo contesto, sarebbe necessario porre l'attenzione sulla necessità di disporre di informazioni credibili circa le date di esordio e di diagnosi, produrre azioni volte a diminuire la variabilità regionale e, quindi, ad incrementare la copertura e la completezza del Registro, in termini territoriali e del volume di informazioni registrate. Per esempio, nelle Regioni che hanno inviato i dati, non tutti i presidi potrebbero essere attivi nell'esercizio della registrazione e invio dei dati. L'informazione sul singolo presidio permetterebbe di stimare in modo più preciso la dimensione della popolazione a rischio, con il risultato di rendere più robusta l'informazione circa il denominatore del tasso di incidenza, che potrebbe essere, in questo caso, più vicino ai valori internazionali.

## Bibliografia

- Antolini G, Pirani M, Morandi G, Sorio C. Gender difference and mortality in a cohort of heroin users in the Provinces of Modena and Ferrara, 1975-1999. *Epidemiol Prev* 2006;30:91-9.
- Bunge J, Barger K. Parametric models for estimating the number of classes. *Biom J* 2008;50:971-82.
- Cui JS, Yip PS, Chau PH. Estimation of reporting delay and suicide incidence in Hong Kong. *Stat Med* 2004;23(3):467-76.
- Logroscino G, Beghi E, Zoccolella S, Palagano R, Fraddosio A, Simone IL *et al.* SLAP Registry. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southern Italy: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1094-8.

## Integrazione con altre fonti informative: stima di prevalenza

Nel caso in cui, oltre al Registro, si disponga di informazioni provenienti da ulteriori fonti, di tipo amministrativo e/o epidemiologico, è possibile sfruttare tale potenzialità informativa per fornire misure ulteriori, ad esempio di prevalenza, relative alla distribuzione territoriale di una patologia rara. Lo scopo è, ovviamente, quello di giungere ad una migliore comprensione della dimensione globale e della dinamica del fenomeno che possa favorire eventuali azioni di politica sanitaria, volte ad una migliore dislocazione dei servizi e/o alla costruzione di percorsi terapeutici più affidabili ed efficaci. Anche in questo caso è necessario introdurre la notazione che verrà utilizzata nel seguito del capitolo.

Dato un collettivo (popolazione) di N unità a rischio (ossia suscettibili di sperimentare la patologia considerata), si definisce (tasso di) prevalenza (della patologia) il rapporto:

$$t_p = \frac{n_p}{N} = \frac{n_p}{n_p + n_{\bar{p}}}$$

dove le quantità  $n_p$  e  $n_{\bar{p}}$  rappresentano, rispettivamente il numero di unità prevalenti, ossia che presentano la caratteristica di interesse (ad es. affette da una determinata patologia), e il numero delle unità non prevalenti, ossia la differenza tra la dimensione della popolazione  $N$  e il numero di unità prevalenti,  $n_p$ .

Per una corretta stima del tasso di prevalenza è necessario definire in modo univoco:

- la caratteristica oggetto di studio,
- l'intervallo temporale di riferimento,
- il collettivo dei suscettibili (ossia la popolazione di riferimento),
- il metodo di misurazione della quantità  $n_p$  (indagine campionaria *ad hoc*, lista o Registro individuale, ecc.).

Per quanto riguarda il primo punto, è ovvio che anche quando la patologia di interesse può essere definita in modo relativamente semplice dal punto di vista medico (ad esempio attraverso l'utilizzo di un codice ICD dedicato), le modalità di diagnosi giocano un ruolo fondamentale nel corretto riconoscimento degli individui affetti. Quindi, anche patologie che sono note da molto tempo possono essere relativamente elusive a seconda della complessità delle procedure diagnostiche corrispondenti. L'informazione sulla dimensione,  $N$ , della popolazione degli esposti è spesso, a meno di un errore trascurabile, piuttosto affidabile, nel senso che, di solito, ci si riferisce ad un collettivo standard, quale quello della popolazione residente, che può essere, a seconda dei casi e delle patologie, ristretta a particolari fasce di età oppure a sottoinsiemi individuati in base alle categorie di uno o più fattori di rischio. Un errore maggiore è spesso connesso all'informazione circa il numero di unità prevalenti,  $n_p$ , che, nel caso si tratti di archivi come l'RNMR, può essere collegata, almeno, ai motivi seguenti:

- la diffusione della patologia considerata nella popolazione di riferimento è per sua natura piuttosto limitata e questo può rendere difficile il processo di rilevazione;
- la qualità dell'archivio di riferimento, caratterizzato da una storia relativamente recente, può non essere ottimale, per problemi legati alla tempestività e alla completezza delle informazioni circa il singolo caso diagnosticato, alle caratteristiche di copertura temporale e territoriale, ecc.
- l'accesso delle unità ai servizi di diagnosi e registrazione può non essere omogeneo; ad esempio, la registrazione del caso può non essere obbligatoria, l'accesso al servizio di riferimento può essere influenzato da caratteristiche individuali socio-economiche e comportamentali, ecc.
- le caratteristiche, in termini di completezza e tempestività, del flusso informativo che dalla periferia porta i dati all'archivio centrale possono non essere omogenee.

Per questi motivi, è possibile che il numero delle unità presenti nell'RNMR, che possono essere indicate per comodità con  $n_{obs}$ , sia inferiore al numero di unità prevalenti ( $n_{obs} < n_p$ ) e che, quindi, sia necessario fornire una stima del numero di unità prevalenti sulla base delle informazioni derivate dal Registro. Tale situazione empirica può essere assimilata ad una situazione in cui esiste un meccanismo (in questo caso il Registro) che permette l'identificazione di  $n_{obs}$  unità (le unità registrate dall'archivio) provenienti da una popolazione di dimensione  $n_p$  (il collettivo delle unità prevalenti) con probabilità  $1 - p_0$ ; con  $p_0$  si indica, in questo contesto, la probabilità che il meccanismo non registri un generico caso prevalente. Se si ipotizza l'indipendenza tra gli eventi individuali di registrazione e di omogeneità tra gli individui rispetto alla probabilità di non registrazione, è noto che:

$$E(n_{obs}) = n_p (1 - p_0)$$

Ossia, il numero atteso di unità osservate è pari al prodotto della dimensione della popolazione per la probabilità (comune a tutti gli individui appartenenti al collettivo) di registrare un individuo prevalente. Ovviamente, se si osservano  $n_{obs}$  unità, è possibile invertire la precedente uguaglianza per ottenere lo stimatore di Horvitz-Thompson del numero di unità prevalenti, ossia:

$$\hat{n}_p = \frac{n_{obs}}{(1 - p_0)}$$

dove il numero di unità osservate è moltiplicato per l'inverso della probabilità di osservare un generico individuo facente parte della popolazione in oggetto (in questo caso quello delle unità prevalenti). Se la quantità  $(1 - p_0)$  fosse nota, la stima del numero delle unità prevalenti potrebbe essere ottenuta in modo estremamente semplice dall'equazione precedente. Ma, nella maggior parte dei casi, tale quantità, che corrisponde alla copertura dell'archivio o della fonte analizzata, è ignota e deve, quindi, essere stimata. In questo senso, parlare di stima del numero di unità prevalenti equivale a parlare di stima della probabilità (comune, costante) di registrazione per una generica unità appartenente al collettivo delle unità prevalenti.

Il problema di stima per  $(1 - p_0)$  può essere approcciato in vari modi; ad esempio, un valore *credibile* può essere derivato da indagini campionarie *ad hoc* che, però, sono molto costose e, in questo caso, potrebbero essere di difficile realizzazione dato che si considerano patologie a ridotta prevalenza nella popolazione generale. Se, come nel paragrafo 8.1, l'obiettivo è studiare l'incidenza della malattia, è possibile ricostruire la dinamica del ritardo alla diagnosi a partire dall'*esordio* presunto, e utilizzare tale distribuzione per stimare la probabilità che una unità non sia registrata. A partire dall'incidenza, ad esempio calcolata per coorti di esordio, è possibile utilizzare un modello parametrico di prevalenza, ossia un modello in cui la prevalenza dipende in un modo (noto a priori) dall'incidenza (considerando anche le probabilità di remissione e/o di uscita dal collettivo delle unità prevalenti), per fornire una stima diretta del numero di unità prevalenti. Se queste vie non sono percorribili, poiché la malattia è rara, e il modello parametrico di diffusione remissione e/o uscita è ignoto, è possibile ricorrere, quando ve ne sia la possibilità, a fonti informative addizionali, ossia fonti amministrative. Tali fonti anche se costruite per altre finalità potrebbero contenere informazioni su alcune unità prevalenti che sono state riconosciute come affette dalla patologia in questione.

I metodi che di solito vengono utilizzati in questo contesto per la stima del numero di unità mancanti alla registrazione fanno parte della famiglia dei metodi Cattura-Ricattura (CR); se si dispone di un numero di fonti di cattura (registri, archivi ecc.) almeno pari a due, è possibile calcolare la frequenza degli individui che sono stati registrati da una, due o più fonti (occasioni di cattura). Se le fonti riguardano la stessa popolazione di riferimento, e la probabilità di registrazione in ciascuna delle fonti è costante, anche se individuo-specifica, il numero di registrazioni osservato può essere considerato come la realizzazione di una variabile aleatoria conteggio. I metodi CR sfruttano, in questo caso, tale distribuzione conteggio per stimare la probabilità che un generico individuo, affetto dalla patologia considerata, non compaia in alcuna delle fonti considerate o, alternativamente, sia associato ad un conteggio nullo. Tali metodi sono stati introdotti in letteratura, a partire dagli inizi del secolo scorso, per la stima della dimensione (abbondanza) di popolazioni animali e sono stati, successivamente, utilizzati nei campi epidemiologico (stime di prevalenza e/o incidenza di patologia), di ricerca sociale (stima della dimensione di popolazioni elusive), ingegneristico (stima del numero di errori latenti in un software), di analisi testuale (stima della ricchezza del vocabolario di un autore), di crittografia, ecc. Ovviamente, tali metodi differiscono tra loro in relazione alla tipologia di dati analizzati e alle finalità della loro applicazione; in particolare, i metodi differiscono in funzione delle caratteristiche della popolazione di riferimento, a seconda che questa sia aperta o chiusa (nel

secondo caso la dimensione del collettivo di interesse non è modificata durante il periodo di tempo analizzato poiché non ci sono nuove entrate e/o uscite), della tempistica della rilevazione, a seconda che si lavori in tempo discreto o continuo, e del numero di occasioni di cattura (registri e/o archivi), a seconda che il numero corrispondente,  $m$ , sia noto oppure ignoto o potenzialmente infinito. Nel presente contesto empirico, l'archivio (amministrativo) addizionale cui ci si riferisce di solito è quello definito dal flusso informativo della Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO), mantenuto dal Ministero della Salute, che registra tutti gli episodi di ricovero in regime di acuzie. In particolare, la SDO è raccolta obbligatoriamente in caso di ricovero ordinario o *day hospital*. Essa non si applica, invece, all'attività ambulatoriale o alle strutture socio-assistenziali, e contiene informazioni che descrivono aspetti clinici del ricovero (diagnosi e sintomi rilevanti, procedure chirurgiche e diagnostico-terapeutiche, modalità di dimissione) e organizzativi (ad esempio: unità operativa di ammissione e di dimissione, trasferimenti interni, soggetto che sostiene i costi del ricovero). Di tali informazioni, un numero più ristretto, indispensabile alle attività di indirizzo e monitoraggio nazionale, viene trasmesso dalle Regioni al Ministero della Salute. Questo archivio non è stato costruito a fini epidemiologici, ma piuttosto, per fornire informazioni di tipo amministrativo; per ciascun ricovero registrato è però presente una serie di informazioni che ne permettono anche un utilizzo epidemiologico, in particolare quella relativa alle diagnosi primarie e secondarie. Se la patologia rara che si sta analizzando è associata a un codice ICD-9-CM univoco, è possibile estrarre dall'archivio SDO i record individuali che, in un certo intervallo temporale, corrispondono a ricoveri presso una struttura ospedaliera cui sia stata associata una diagnosi (primaria o secondaria) che corrisponde alla patologia in oggetto. È ovvio che, in questo contesto, sia necessario utilizzare degli identificativi univoci non del ricovero, ma del singolo paziente per evitare di considerare ciascun individuo più di una volta. Operando allo stesso modo sull'RNMR è possibile selezionare gli individui che risultano registrati per quella patologia. Se si ipotizza che il collettivo delle unità prevalenti sia chiuso, e che le unità che lo compongono vengano registrate in maniera indipendente dalle due liste, le informazioni derivate dall'utilizzo congiunto di tali registri (archivi) permettono di derivare una stima della dimensione del collettivo degli individui affetti da tale patologia, ossia del collettivo delle unità prevalenti. In particolare, in presenza di due fonti informative, la distribuzione delle unità secondo lo stato (registrato/non registrato) e la fonte considerata può essere sintetizzato dalla Tabella 8.

**Tabella 8. Distribuzione delle unità secondo lo stato (registrato/non registrato) e la fonte**

|             |                    | seconda lista      |                |          |
|-------------|--------------------|--------------------|----------------|----------|
|             |                    | non registrato (0) | registrato (1) |          |
| prima lista | non registrato (0) | $n_{00}$           | $n_{01}$       | $n_{0*}$ |
|             | registrato (1)     | $n_{10}$           | $n_{11}$       | $n_{1*}$ |
|             |                    | $n_{*0}$           | $n_{*1}$       | $n_p$    |

dove:

$n_{1*}$  rappresenta il numero di unità registrate nella prima lista (a prescindere dalla seconda)

$n_{*1}$  rappresenta il numero di unità registrate nella seconda lista (a prescindere dalla prima)

$n_{11}$  rappresenta il numero di unità registrate da entrambe le liste.

La Tabella 8 è stata costruita associando a ciascun individuo, per ciascun archivio considerato, una variabile binaria che assume valore zero se l'individuo non risulta registrato in quell'archivio, valore uno, altrimenti. Sommando tali variabili binarie, si ottengono le quantità riportate in Tabella. Il numero di unità osservate,  $n_{obs}$ , è dato dalla somma seguente:

$$n_{obs} = n_{10} + n_{01} + n_{11}$$

mentre il numero delle unità prevalenti è dato dalla somma delle unità registrate da uno o più archivi ( $n_{obs}$ ) e delle unità affette dalla patologia ma non registrate in alcuno dei due archivi,  $n_{00}$ :

$$n_p = n_{obs} + n_{00}$$

In base a questa definizione, la stima del numero di unità prevalenti può essere ricondotta alla stima del numero di unità mancate alla registrazione,  $n_{00}$ . Sotto l'ipotesi di indipendenza degli eventi di registrazione in ciascuna lista (per ciascuna unità la registrazione sulla prima lista non modifica la probabilità di registrazione sulla seconda) e che la probabilità di registrazione sia omogenea tra le due liste, si ottiene che:

$$\frac{n_{1*}}{n_p} = \frac{n_{11}}{n_{*1}}$$

ossia, la frequenza relativa di ricattura, ossia di registrazione nella seconda lista (data dal secondo termine dell'uguaglianza), è uguale alla frequenza relativa di cattura, ossia di registrazione nella prima lista. Se si risolve per il termine incognito  $n_p$ , si ottiene lo stimatore di Lincoln-Petersen:

$$\frac{n_{1*}n_{*1}}{n_{11}} = \hat{n}_p$$

che può essere considerato come una specificazione particolare dello stimatore di Horvitz-Thompson in cui  $n_{1*}$  riveste il ruolo di  $n_{obs}$  e la quantità  $\frac{n_{11}}{n_{*1}}$  fornisce una stima della probabilità di registrazione,  $1 - p_0$  (ovviamente, il ruolo delle due liste può essere scambiato). Oltre alle ipotesi tecniche discusse in precedenza, vale la pena ricordare che tale stimatore è costruito supponendo che:

- le liste abbiano lo stesso collettivo di riferimento;
- le unità registrate nella prima lista non vengano rimosse prima di poter essere registrate nella seconda lista, e viceversa;
- le unità registrate nella prima lista siano perfettamente riconoscibili nella seconda lista e viceversa, ossia sia possibile determinare quali individui siano registrati in entrambe le liste.

Queste ipotesi possono non essere verificate e, quindi, vale la pena di discuterne le implicazioni nel caso empirico presente. Per quanto riguarda il primo punto, alla base dei metodi CR c'è un campionamento casuale, ripetuto, dalla stessa popolazione di riferimento; se si utilizzano per stimare la prevalenza di una patologia rara gli archivi RNMR e SDO, va però sottolineato che tale ipotesi è piuttosto lontana dal vero. Infatti, gli archivi non sono composti da campioni casuali della popolazione generale, ma piuttosto da campioni selezionati, per caratteristiche individuali, quali ad esempio l'età, il genere, la Regione o ASL di residenza, ecc. Tra l'altro, l'archivio SDO ha una storia molto più lunga dell'RNMR ed è stato oggetto di numerosi miglioramenti negli anni che ne hanno perfezionato sensibilmente la completezza, l'accuratezza e la copertura territoriale. Esso è, comunque, un archivio di tipo amministrativo e fornisce una immagine parziale della comunità, fotografando solo il ricorso ai servizi

ospedalieri. D'altra parte, l'RNMR ha una storia decisamente più recente: esso è entrato a regime solo negli ultimi tre anni e soffre, tuttora, di una marcata distorsione dal punto di vista della completezza e affidabilità delle informazioni registrate e della porzione di territorio coperta. Tali caratteristiche, tra l'altro, sono note solo nella dimensione generale, ma non nella loro distribuzione locale. Quindi, l'ipotesi che una generica unità prevalente abbia la stessa probabilità di essere catturata dalla SDO e ricatturata dall'RNMR è perlomeno questionabile. Inoltre, sarebbe interessante poter verificare empiricamente l'indipendenza tra gli eventi di registrazione presso ciascuna delle fonti considerate, visto che, dal punto di vista razionale, ci si attenderebbe che un individuo a cui viene diagnosticata una patologia rara durante un ricovero ospedaliero dovrebbe, verosimilmente, recarsi in un presidio per il follow-up della patologia stessa e lì potrebbe essere registrato nel flusso periferico che alimenta l'RNMR. Per quanto riguarda il secondo punto, esso è intimamente collegato con il primo e risente del fatto che, in funzione delle caratteristiche della patologia considerata, la popolazione sia sostanzialmente chiusa nel periodo temporale preso in considerazione, ossia non ci sia immissione di nuove unità (le unità incidenti) o remissione od uscita di unità prevalenti. In generale, questa ipotesi è meno critica della precedente e può in qualche modo essere sostenuta considerando periodi temporali relativamente brevi, oppure stime congiunte di incidenza e remissione dalla patologia. Infine, è necessario poter riconoscere in modo univoco le unità registrate da entrambe le fonti; una quantità fondamentale per l'applicazione del metodo è infatti rappresentata dal numero delle unità che sono state catturate e, quindi, registrate da entrambe le fonti (registri). La misurazione di questa quantità pone evidentemente il problema del collegamento tra dati individuali di un registro e dati individuali dell'altro registro, e, quindi, del riconoscimento delle singole unità registrate. Il collegamento può essere effettuato univocamente utilizzando delle variabili chiave che permettano di riconoscere in modo non equivoco ciascun individuo appartenente alla popolazione analizzata in ciascuna delle due liste prese in considerazione. Ovviamente, il *record linkage* esatto pone dei problemi a livello individuale per quanto riguarda il trattamento di dati sensibili (*privacy*); ad esempio, il collegamento basato sul codice fiscale dell'individuo è possibile in un numero di casi molto limitato e in condizioni particolari, ad esempio per tematiche di ricerca nazionali approvate nel Programma Statistico Nazionale. Per questo motivo, e per l'impossibilità di ottenere un riconoscimento esatto dell'individuo, è necessario ricorrere a tecniche di *record linkage* probabilistico, che possono in parte ovviare al problema, fornendo una stima del numero di unità potenzialmente registrate da entrambe le fonti. In questo contesto, è quindi necessario lavorare su variabili proxy del codice univoco, ad esempio età, anno di nascita, luogo di residenza, ecc. È chiaro che le limitazioni fin qui descritte sono importanti ed hanno, sicuramente, un effetto sul numero stimato di unità prevalenti; è però opportuno ricorrere all'utilizzo di tali metodi, ricordandone i limiti, perché questo può aiutare a comprendere meglio le caratteristiche della patologia considerata e, allo stesso tempo, a dare un quadro della copertura territoriale e di popolazione dell'RNMR.

Ovviamente, in questo caso il numero minimo di fonti (liste, archivi, registri, ecc.) considerate è pari a 2 (SDO e RNMR), anche se si può pensare di collegare altri archivi (ove siano presenti) relativi a specialità di riabilitazione, al consumo di farmaci, alle visite specialistiche, alle cause di morte. Al crescere del numero degli archivi si potrebbe utilizzare una informazione progressivamente più puntuale sulla patologia, anche se gli strumenti di stima non cambierebbero poi di molto. Ad esempio, il ricorso ad una distribuzione conteggio rimane, comunque, piuttosto azzardato visto che le prove ripetute (le fonti) non sono indipendenti tra loro, non sono caratterizzate da una probabilità di registrazione omogenea e, in generale, non possono essere considerate come rappresentative della stessa popolazione di riferimento.

## Sviluppo di modelli analitici per la stima del fenomeno della mobilità interregionale nelle Malattie Rare

### Introduzione

Il fenomeno della mobilità interregionale per accertamenti diagnostici determina, com'è noto, rilevanti conseguenze riguardanti sostanzialmente:

- il disagio sociale che un ricovero lontano dalla propria abitazione comporta per il paziente e per i suoi familiari;
- i costi privati (viaggi, permanenze dei familiari, ecc) legati al ricovero stesso;
- i costi delle pratiche amministrative relative ai trasferimenti di risorse finanziarie e al contenzioso tra Regioni;
- l'insufficiente utilizzazione delle risorse organizzative nelle Regioni che presentano flussi di esodo particolarmente rilevanti;
- le discrasie operative e organizzative (liste di attesa, aleatorietà delle ipotesi di programmazione, rischi di sovradimensionamento dei servizi, ecc.) che possono verificarsi nelle Regioni attrattive.

La complessità dei problemi che questo insieme di conseguenze comporta giustifica l'importanza di un approfondimento analitico del fenomeno delle migrazioni sanitarie che nell'ambito delle MR riguardano essenzialmente i flussi per interventi diagnostici e terapeutici di alta specializzazione. È plausibile infatti che nell'ambito delle MR il fenomeno delle prestazioni in regioni diverse dalla regione di residenza per motivazioni casuali possa considerarsi improbabile. A tale proposito, va tenuto presente che le caratteristiche proprie di queste patologie (rarietà, difficoltà diagnostica, ecc.) possono portare a specifici accordi di collaborazione fra diverse Regioni (es. Regione Piemonte e Valle d'Aosta; Regione Veneto e Regioni limitrofe) per realizzare una più efficiente organizzazione dei servizi e delle prestazioni erogate ai cittadini con MR.

D'altra parte l'incisività e l'efficacia degli interventi di contenimento della mobilità sono condizionate dalla conoscenza, per quanto possibile accurata, non solo dell'andamento del fenomeno nel tempo, ma anche delle sue tendenze prevedibili, delle complesse cause che lo determinano e dei costi economici pubblici o privati che ad esso si ricollegano.

È utile ricordare, insieme ad alcune definizioni fondamentali, il complesso di motivazioni che sottende al fenomeno studiato e ne rende possibile la differenziazione e l'articolazione in differenti segmenti.

In relazione alle definizioni è sufficiente ricordare che:

- per "mobilità" si intende il fenomeno rappresentato dal godimento da parte di individui di una prestazione di carattere sanitario in strutture dislocate fuori dalla Regione di residenza. La mobilità può essere internazionale (ricovero in altra Nazione) o interregionale (ricovero in altra Regione della stessa Nazione). In letteratura è spesso usata l'espressione "mobilità sanitaria";
- relativamente alla mobilità tra Regioni si distingue una mobilità attiva e una passiva. Per una determinata Regione si parla così di "mobilità attiva" per indicare il fenomeno di affluenza alle strutture della propria Regione di pazienti residenti in un'altra Regione. Si intende invece per "mobilità passiva" il fenomeno inverso determinato dai pazienti che si rivolgono a strutture dislocate al di fuori della Regione di residenza.

Il fenomeno della mobilità riconosce al suo interno motivazioni diverse che possono essere così sommariamente elencate:

- motivazioni sanitarie di fuga: carenza di servizi; sfiducia verso i servizi esistenti;

- motivazioni sanitarie di attrazione: ricorso al ricovero extraregionale per interventi di alta specializzazione; particolare fiducia verso le strutture sanitarie operanti fuori dal territorio regionale;
- motivazioni territoriali: vicinanza o maggiore accessibilità, in determinate zone, di strutture sanitarie situate fuori dal territorio regionale;
- motivazioni burocratiche: ritardi o inadempienze nel trasferimento di residenza, residenze temporanee per studio o lavoro in Regioni diverse da quelle in cui risiede il nucleo familiare di riferimento;
- motivazioni casuali: incidenti o malattie verificatisi durante permanenze temporanee (viaggi, brevi permanenze, ecc.) fuori dal territorio regionale.

Tenendo presenti questi diversi ordini di motivazioni si può osservare che il fenomeno della mobilità è in parte ineluttabile (motivazioni casuali o burocratiche) e in parte fisiologico (interventi di alta specializzazione non realizzabili nella Regione di residenza tipici degli ambiti relativi alle MR).

### **Indicatori di mobilità interregionale**

L'analisi del fenomeno della mobilità interregionale è basata sul calcolo di specifici indicatori. Di seguito vengono riportati i principali di essi insieme ai loro criteri interpretativi:

- Mobilità sanitaria regionale attiva: numero dei pazienti che in un determinato periodo (in genere un anno) affluiscono in una determinata Regione, pur avendo la residenza fuori da questa.
- Mobilità sanitaria regionale passiva: numero dei pazienti che in un determinato periodo (in genere un anno) fuoriescono dalla Regione di residenza per rivolgersi alle strutture sanitarie in una Regione diversa.
- Interscambio di mobilità sanitaria: sommatoria, per una determinata Regione, della mobilità attiva e della mobilità passiva nei confronti di un'altra Regione. Definisce in cifre assolute l'entità della dinamica delle prestazioni sanitarie che intercorrono tra due Regioni. I valori dell'interscambio sono stati utilizzati soprattutto per valutare la significatività o meno dei flussi (attivi e passivi) che si rilevano tra le Regioni.
- Saldo migratorio: differenza, per una determinata Regione, tra la mobilità attiva e la mobilità passiva. Il saldo migratorio può evidentemente essere positivo o negativo. Può inoltre essere calcolato relativamente ai rapporti con una singola Regione o per il complesso delle altre Regioni. Un saldo migratorio costantemente negativo esprime in genere una situazione di carenza (strutturale e/o organizzativa e/o distributiva).
- Tasso di importazione: percentuale, in una determinata Regione, delle diagnosi di pazienti residenti in altre Regioni sul totale delle diagnosi registrate in Regione.
- Tasso di esportazione: Percentuale delle diagnosi di pazienti residenti che hanno ricevuto la diagnosi in strutture sanitarie fuori Regione sul totale delle diagnosi (dentro e fuori Regione) di tutti i residenti.
- Tassi specifici di importazione o esportazione: i tassi di importazione e di esportazione possono essere calcolati anche facendo riferimento a particolari variabili di carattere territoriale (tassi di contiguità) o sanitario (tassi per singola patologia o gruppo di patologie).
- Tasso di attrazione: rapporto tra il tasso di importazione e quello di esportazione. Può essere maggiore dell'unità (saldo migratorio positivo) o minore di uno (saldo migratorio negativo).
- Indice di attrazione: rapporto, espresso con riferimento a 1.000.000 unità, tra il numero delle diagnosi effettuate su residenti provenienti da altre Regioni e la popolazione

residente nel resto di Italia. Misura la capacità di attrazione di una rete regionale con maggiore precisione di quanto non faccia il tasso di attrazione, in quanto tiene conto delle dimensioni demografiche delle Regioni di provenienza. È stato arbitrariamente indicato un indice  $>1,5$  per indicare fenomeni di attrazione rilevanti.

- Indice di fuga: rapporto, espresso con riferimento a 100.000 unità, tra il numero di diagnosi di residenti in una Regione effettuate fuori Regione e il numero dei residenti della Regione stessa. Questo indicatore tiene conto della dimensione demografica della Regione analizzata ed esprime quindi in maniera sufficientemente adeguata la tendenza all'emigrazione dei pazienti di una Regione. È stato arbitrariamente indicato un indice  $>1,5$  per indicare fenomeni di esodo rilevanti.

## Riflessioni sulla stima delle mobilità interregionale

I record dell'RNMR contenenti informazioni relative alla Regione di residenza del paziente e il luogo in cui è stata effettuata la diagnosi forniscono la possibilità di condurre analisi per effettuare una stima della mobilità interregionale.

Al riguardo, in primo luogo è possibile individuare Regioni la cui consistenza e rilevanza dei flussi è notevolmente maggiore rispetto ad altre, dimostrando, al di là dei rapporti di carattere demografico o di fattori intrinseci legati alla qualità dei servizi sanitari offerti dai sistemi regionali, una virtuosa tradizione legata al mantenimento e al consolidamento dei Registri regionali delle MR.

In secondo luogo è possibile definire un gradiente tra le Regioni che manifestano un elevato potere di attrazione (indice di attrazione  $>1,5$ ) e, al contrario, tra quelle in cui la tendenza alla "fuga" è particolarmente accentuata (indice di fuga  $>1,5$ ).

Un indice di mobilità attiva di contiguità inferiore al 70%, testimonierebbe la vastità degli ambiti territoriali di attrazione (più del 30% del flusso di ricoveri in entrata proveniente da Regioni non limitrofe) e il carattere probabilmente di natura, almeno in parte, strutturale della forza di attrazione. Reciprocamente, indici di mobilità passiva di contiguità superiori al 70% (più dei due terzi del flusso in uscita costituito da diagnosi nelle Regioni confinanti), rappresenterebbero una tendenza alla "fuga" sostenuta prevalentemente da motivazioni di carattere territoriale (zone territorialmente marginali, viabilità, trasporti, difficoltà stagionali di transito, ecc).

Le limitate informazioni disponibili nell'RNMR non permettono di trarre conclusioni circa le dimensioni e l'impatto del fenomeno della migrazione regionale di pazienti con MR. Numerose e diverse sono le ragioni che limitano fortemente la possibilità di descrivere e definire in modo soddisfacente questo fenomeno. Tali ragioni risiedono, in primo luogo, nella qualità dei dati pervenuti dai Registri regionali all'RNMR, da cui deriva l'intero impianto analitico. La limitata qualità è conseguenza sia della generale sottostima delle rilevazioni regionali, causata prevalentemente dalla non obbligatorietà della segnalazione dei casi, sia dall'incompletezza delle informazioni (residenza del paziente e il luogo di diagnosi) dei casi rilevati.

Se per alcune Regioni il vuoto informativo determinato dalla mancata indicazione della sede del centro di diagnosi non ha ridotto significativamente la rappresentatività dei risultati ottenuti, per molte altre ha determinato l'impossibilità di una lettura critica dei risultati. Una rappresentazione grafica (Figura 4) può essere utilizzata come strumento informativo e analitico di sintesi relativamente alle posizioni dei singoli sistemi sanitari regionali in merito ai tassi di esportazione e di importazione (Cantù, 2001). Secondo le indicazioni di lettura del grafico fornite dalla letteratura in merito, le Regioni "specializzate" (quadrante I, ottenuto dall'intersezione del tasso di importazione e del tasso di esportazione ai valori 15%) cioè con forte mobilità in uscita e in entrata e dove si collocano prevalentemente le Regioni di piccole

dimensioni in cui la mobilità è generata dalla prossimità geografica delle Regioni confinanti che offrono specialità non presenti nelle proprie strutture regionali.

Le conclusioni che possono essere dedotte dalla simulazione del posizionamento delle altre Regioni nei rispettivi quadranti ci mostrano le Regioni “attraenti” (quadrante II) con elevata mobilità in entrata e più limitata mobilità in uscita; Regioni “autosufficienti” (quadrante III) con bassa mobilità in entrata e in uscita e Regioni “in deficit” (quadrante IV) con una pesante mobilità in uscita e ridotta mobilità in entrata dove tendenzialmente i livelli di offerta sono inferiori rispetto alla domanda o i servizi offerti sono percepiti di bassa qualità.

Per le implicazioni di carattere economico che derivano dal controllo e dall’opportuna gestione nonché al supporto alle scelte di programmazione in ambito sanitario, gli studi e le analisi sulla mobilità sanitaria interregionale sono un considerevole strumento di politica sanitaria. I limiti della base dati dell’RNMR offrono sicuramente lo stimolo necessario al loro superamento. In particolare, è necessario il potenziamento del sistema nazionale di sorveglianza delle MR attraverso strumenti che rendano, se non obbligatoria, almeno vincolante, la segnalazione della sede di diagnosi di MR ai Registri Regionali e, dopo opportuni controlli di merito sulla qualità dell’informazione, all’RNMR.

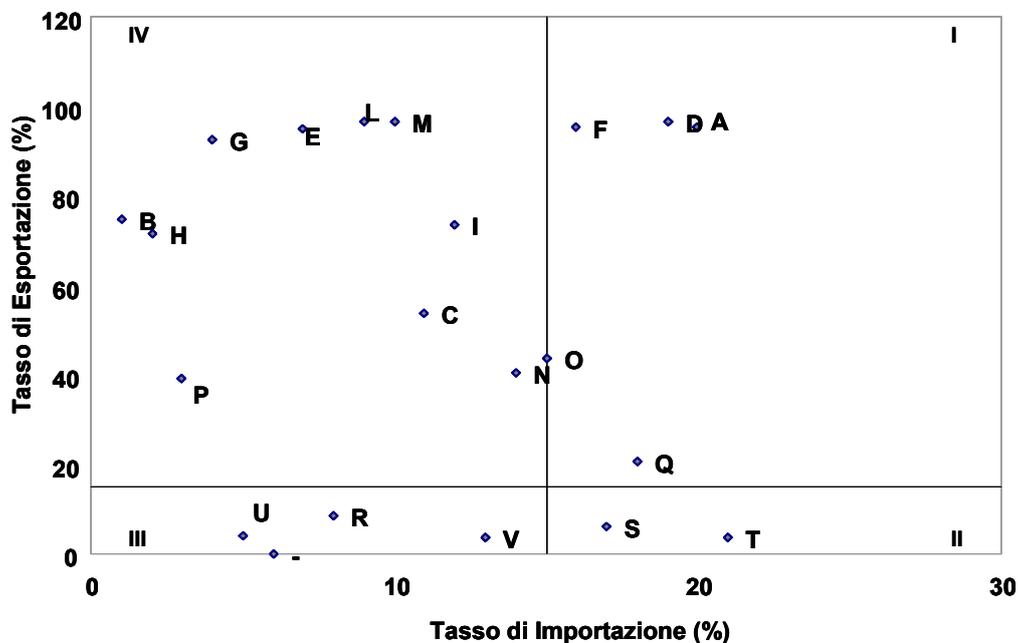


Figura 4. Simulazione di posizionamento delle Regioni italiane in base ai tassi di esportazione e importazione (esempio illustrativo)

## DISCUSSIONE

L'RNMR è stato istituito all'ISS mediante il DM 279/2001 (Art. 3) e ha avuto successive implementazioni mediante gli Accordi Stato-Regioni del 2002 e 2007.

L'RNMR costituisce lo strumento principale di sorveglianza delle MR su scala nazionale; gli obiettivi prioritari sono rivolti a produrre le evidenze epidemiologiche a supporto i) della definizione e dell'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza; ii) delle politiche e della programmazione nazionale. Altri obiettivi sono: i) stimare la prevalenza e l'incidenza delle diverse MR; ii) caratterizzarne la distribuzione sul territorio nazionale; iii) stimare la migrazione sanitaria dei pazienti, e iv) stimare il ritardo diagnostico. Per poter rispondere in maniera soddisfacente agli obiettivi prefissati, è necessario utilizzare dati che soddisfino requisiti di qualità adeguatamente elevati.

Il dataset condiviso mediante l'Accordo Stato-Regioni del 2007, che dai Registri Regionali vengono trasmessi all'RNMR include le seguenti variabili: identificativo univoco dell'utente, corredato dalle restanti informazioni dell'anagrafica standard dei flussi informativi sanitari; condizione vivo-morto (nel caso del decesso specificare la data); diagnosi della patologia (definita in base al codice di esenzione del DM 279/2001); regione, ente, struttura (codici nazionali standard) che ha effettuato la diagnosi; data di esordio della malattia; data della diagnosi; farmaco orfano erogato.

Da quanto esposto nei precedenti capitoli emerge che l'analisi della completezza e dell'accuratezza delle informazioni del dataset condiviso e l'analisi delle criticità insite nei dati raccolti, contribuiscono ad una valutazione ponderata della "reliability" globale dell'intero sistema di sorveglianza e dell'RNMR.

Per quanto riguarda il processo di validazione, il sistema di archiviazione centrale dovrà mettere in atto delle procedure condivise e standardizzate, per la gestione delle schede multiple.

In particolare, sforzi devono essere rivolti all'elaborazione di procedure che rendano possibili la storicizzazione delle informazioni raccolte nel tempo e la ricerca attiva dell'informazione mediante "revisione dei record".

Sarà opportuno prevedere una procedura formale per la verifica e la correzione delle informazioni errate, considerando anche la tempistica del recupero in collaborazione con il referente regionale.

L'analisi dimostra che nel periodo di riferimento (30/06/2007-30/06/2010) il numero di condizioni rare segnalate all'RNMR sono state 485. La classe di patologie maggiormente segnalate a scala nazionale è stata quella delle "Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso", con una percentuale del 21,05% rispetto al totale delle diagnosi di condizioni rare giunte all'RNMR. I gruppi di patologie maggiormente segnalati sono: Difetti Ereditari della Coagulazione (7.799 casi) Connettiviti Indifferenziate (5.631 casi), Anemie Ereditarie (5.128 casi). Per quanto riguarda le patologie, le più segnalate risultano Cheratocono (3.837) e Sclerosi Laterale Amiotrofica (3.292).

In questo rapporto sono stati descritti tre modelli analitici per la stima degli indicatori epidemiologici:

1. Stima dell'incidenza partendo da una sola fonte: esempio SLA.
2. Integrazione con altre fonti informative: stima di prevalenza.
3. Sviluppo di modelli analitici per la stima del fenomeno della mobilità interregionale nelle Malattie Rare.

## **Una sola fonte: stima di incidenza per SLA**

Viene fornito un metodo statisticamente robusto per la stima del tasso di incidenza per la SLA, in presenza di una sola fonte di registrazione (l’RNMR). Lo studio della distribuzione osservata del ritardo alla diagnosi, oltre a rivestire un ruolo importante, legato alla capacità di miglioramento del percorso diagnostico, di cura e di terapia del paziente, permette di prendere in considerazione, sotto opportune ipotesi, anche il fenomeno di mancata registrazione. In questo contesto, l’approccio di tipo Horvitz-Thompson consente di giungere ad una stima credibile (anche se migliorabile) del tasso di incidenza osservato. Per quanto il risultato sia assolutamente positivo, esso mette, però, in risalto alcune delle attuali carenze dell’RNMR quando quest’ultimo viene utilizzato come fonte di dati di tipo epidemiologico.

Tale analisi evidenzia la necessità di migliorare la qualità delle informazioni fornite dal Registro in modo da produrre delle stime epidemiologiche di affidabilità delle stime prodotte; in particolare, in questo contesto, sarebbe necessario porre l’attenzione sulla necessità di disporre informazioni credibili circa le date di esordio e di diagnosi, produrre azioni volte a diminuire la variabilità regionale e, quindi, ad incrementare la copertura e la completezza del Registro, in termini territoriali e del volume di informazioni registrate. Per esempio, nelle Regioni che hanno inviato i dati, non tutti i presidi abilitati dalle Regioni a registrare i casi potrebbero essere attivi; l’informazione sul singolo presidio permetterebbe di stimare in modo più preciso la dimensione della popolazione a rischio, con il risultato di rendere più robusta l’informazione circa il denominatore del tasso di incidenza, che potrebbe essere, in questo caso, più vicino ai valori internazionali.

## **Integrazione con altre fonti informative: stima di prevalenza**

Un paragrafo di questo volume è dedicato all’esame del caso in cui, oltre al Registro, si disponga di informazioni provenienti da ulteriori fonti, di tipo amministrativo (es. SDO) e/o epidemiologico; in tal caso è possibile sfruttare tale potenzialità informativa per fornire misure ulteriori, ad esempio di prevalenza, relative alla distribuzione territoriale di una patologia rara. Lo scopo è, ovviamente, quello di giungere ad una migliore comprensione della dimensione globale e della dinamica del fenomeno, che possa favorire eventuali azioni di politica sanitaria, volte ad una migliore organizzazione dei servizi e/o alla costruzione di percorsi terapeutici più efficienti.

## **Sviluppo di modelli analitici per la stima del fenomeno della mobilità interregionale dei pazienti con Malattie Rare**

Viene illustrata la possibilità di effettuare una stima della mobilità interregionale dei pazienti con MR. La mobilità sanitaria, se accurata, può risultare un utile strumento a supporto della programmazione sanitaria regionale e nazionale.

Va quindi precisato che uno studio accurato necessita della raccolta completa di due variabili quali la residenza del paziente e la sede in cui è stata effettuata la diagnosi. Attualmente, le carenze informative presenti nell’RNMR non permettono di effettuare questa analisi.

## CONCLUSIONI E INDIRIZZI PER IL FUTURO

Il presente Rapporto ISTISAN illustra l'attuale stato dell'arte del sistema "Registro nazionale e Registri regionali", che il nostro Paese ha messo in atto per effettuare la sorveglianza delle MR.

Questo sistema, unico nel suo genere nel panorama europeo e internazionale, costituisce un prezioso e articolato complesso, composto da numerose e diversificate componenti che sono parte attiva e integrante dell'intera Rete nazionale di sorveglianza delle malattie: i presidi, i registri regionali/interregionali e l'RNMR. Il sistema ha enormi potenzialità informative di sanità pubblica.

I risultati ottenuti evidenziano la necessità di investire ulteriori energie al fine di migliorare la base dati che, alimentata dai registri regionali, è contenuta nell'RNMR. Gli sforzi devono essere diretti a migliorare sia la qualità dei dati che la copertura del territorio, in modo da fornire stime epidemiologiche affidabili che soddisfino in maniera ampia gli obiettivi prefissati dell'RNMR. Sarà doveroso infatti investire risorse per assicurare una raccolta continua nel tempo dei dati, su tutto il territorio nazionale, coinvolgendo anche e soprattutto i territori regionali che ad oggi non contribuiscono o contribuiscono parzialmente al flusso epidemiologico dell'RNMR; sarà necessario migliorare la qualità dei processi di raccolta di alcune informazioni contenute nel set dei dati condivisi.

Infine, sarà importante identificare alcuni necessari indicatori di qualità dei dati raccolti e adottare strategie di intervento al fine di ottimizzare l'intero processo.

Alcuni Registri regionali hanno provveduto, o stanno provvedendo, ad applicare misure correttive, potenzialmente in grado di migliorare il grado di affidabilità delle informazioni rilevate, nonché l'aggiornamento delle stesse. Le esperienze delle diverse Regioni potranno suggerire limiti e vantaggi delle diverse strategie di implementazione della raccolta, validazione e trasmissione dei dati all'RNMR.

La raccolta dei dati di un Registro nazionale richiede un impegno considerevole di risorse su più piani di lavoro. Uniformare i criteri e le definizioni da adottare a livello nazionale, definire le procedure informatiche di raccolta, invio e ricezione dei dati, nonché armonizzare i tempi delle operazioni effettuate dai diversi operatori che compongono il sistema sono tra le azioni necessarie e imprescindibili per un ottimale funzionamento dell'intero sistema.

La qualità dell'informazione raccolta è basilare nella produzione delle evidenze epidemiologiche a supporto della definizione e dell'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza e delle politiche e della programmazione nazionale. Il calcolo delle stime dell'incidenza e della prevalenza delle diverse MR, le stime della migrazione sanitaria per la diagnosi e il trattamento di una patologia rara e le stime del ritardo diagnostico potranno permettere di effettuare e di supportare le scelte programmatiche di politica sanitaria nazionale e regionale, nonché gli interventi rivolti direttamente ai pazienti con MR. Le informazioni raccolte non solo potranno essere di grande utilità nella ricerca epidemiologica ma anche potrebbero favorire studi di ricerca di base e di ricerca clinica.

## SITOGRAFIA DI RIFERIMENTO

(ultima consultazione 06/10/2011)

|  |   |   |
|--|---|---|
| Accordo Stato-Regioni<br>11 luglio 2002  |   | <a href="http://www.iss.it/binary/cnmr/cont/S TATOREGIONI2002.1205943700.pdf">http://www.iss.it/binary/cnmr/cont/S TATOREGIONI2002.1205943700.pdf</a>   |
| Accordo Stato-Regioni<br>10 maggio 2007  |   | <a href="http://www.iss.it/binary/cnmr/cont/S TATOREGIONI2007.1205943700.pdf">http://www.iss.it/binary/cnmr/cont/S TATOREGIONI2007.1205943700.pdf</a>   |
| ARS, Agenzia Regionale Sanitaria,<br>della Regione Liguria   | Sezione dedicata alle malattie rare                                     | <a href="http://www.arsliguria.it/index.php?option=com_content&amp;task=view&amp;id=2434&amp;Itemid=171">http://www.arsliguria.it/index.php?option=com_content&amp;task=view&amp;id=2434&amp;Itemid=171</a>                             |
| ASP, Agenzia di Sanità Pubblica<br>della Regione Lazio   | Sezione dedicata al Registro Lazio<br>Malattie Rare                     | <a href="http://www.asplazio.it/asp_online/tut_soggetti_deb/registro_malattie_rare/registro_m_rare_index.php?menu=s35">http://www.asplazio.it/asp_online/tut_soggetti_deb/registro_malattie_rare/registro_m_rare_index.php?menu=s35</a> |
| CNMR   | Centro Nazionale Malattie Rare  | <a href="http://www.iss.it/cnmr">http://www.iss.it/cnmr</a>   |
| Comunicazione della Commissione<br>al Parlamento Europeo, al<br>Consiglio, al Comitato Economico<br>e Sociale Europeo e al Comitato<br>delle Regioni - COM(2008) 679<br>definitivo | Le malattie rare: una sfida per<br>l'Europa                             | <a href="http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_it.pdf">http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_it.pdf</a>   |
| Coordinamento Regionale per le<br>Malattie Rare - Regione Veneto<br>Decreto legislativo 124/1998   | Registro delle malattie rare -<br>Regione Veneto                        | <a href="http://malattierare.regione.veneto.it/">http://malattierare.regione.veneto.it/</a><br><a href="http://www.normativasanitaia.it/jsp/dettaglio.jsp?id=20228">http://www.normativasanitaia.it/jsp/dettaglio.jsp?id=20228</a>      |
| Documento Programmatico sulla<br>Sicurezza (DPS)   |   | <a href="http://www.iss.it/privacy/index.php?lang=1">http://www.iss.it/privacy/index.php?lang=1</a>   |
| EMA  | European Medicines Agency   | <a href="http://www.ema.europa.eu">www.ema.europa.eu</a>  |
| EUCERD   | European Union Committee of<br>Experts on Rare Diseases                 | <a href="http://www.eucerd.eu">http://www.eucerd.eu</a>   |
| EUROPLAN   | European Project for Rare<br>Diseases National Plans<br>Development     | <a href="http://www.europlanproject.eu">www.europlanproject.eu</a>  |
| Elenco dei principi attivi autorizzati<br>dall'EMA e commercializzati in<br>Italia   |   | <a href="http://www.iss.it/cnmr/orfa/mond/content.php?id=70&amp;lang=1&amp;tipo=6">http://www.iss.it/cnmr/orfa/mond/content.php?id=70&amp;lang=1&amp;tipo=6</a>   |
| Portale del Servizio Sanitario<br>Regionale Emilia-Romagna   | Sezione dedicata alle malattie rare                                     | <a href="http://www.saluter.it/in-particolare-per/malattie-rare">http://www.saluter.it/in-particolare-per/malattie-rare</a>   |
| Portale della Commissione<br>Europea sulle malattie rare   |   | <a href="http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_en.htm">http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_en.htm</a>   |
| Registro delle Malattie Rare della<br>Regione Sardegna   |   | <a href="http://malattieraresardegna.unica.it/">http://malattieraresardegna.unica.it/</a>   |
| Registro Toscano Malattie Rare   |   | <a href="http://www.rtmr.it/">http://www.rtmr.it/</a>   |
| Regolamento (CE) n. 141/2000 del<br>Parlamento europeo e del<br>Consiglio, del 16 dicembre 1999,   | I medicinali orfani   | <a href="http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32000R0141:IT:HTML">http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32000R0141:IT:HTML</a>   |
| Rete Interregionale del Piemonte e<br>della Valle d'Aosta sulle Malattie<br>Rare   |   | <a href="http://www.malattierapiemonte-va.it">http://www.malattierapiemonte-va.it</a>   |
| Rete regionale per le malattie rare  | Sezione dedicata al Registro<br>Lombardo delle Malattie Rare<br>(RLoMR) | <a href="http://malattierare.marionegri.it/content/view/91/99/">http://malattierare.marionegri.it/content/view/91/99/</a>   |

|  |   |   |
|--|---|---|
| Delibera della Giunta Regionale del 12 aprile 2005, n.38 – 15326 | Elenco regionale malattie rare della Regione Piemonte   | <a href="http://www.malattierapiemonte.it/documents/elencoregionalemalattierare.pdf">http://www.malattierapiemonte.it/documents/elencoregionalemalattierare.pdf</a>                     |
| Decreto Ministeriale del 15 aprile 2008                          | “Individuazione dei Centri interregionali per le malattie rare a bassa prevalenza” (G.U. Serie Generale n. 227 del 27 settembre 2008) | <a href="http://www.normativasanitaria.it/jsp/dettaglio.jsp?id=26309">http://www.normativasanitaria.it/jsp/dettaglio.jsp?id=26309</a>   |
| Raccomandazione del Consiglio dell'8 giugno 2009                 | Azioni nel settore delle malattie rare  | <a href="http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF">http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF</a> |

*Stampato da Tipografia Facciotti srl  
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

*Roma, ottobre-dicembre 2011 (n. 4) 3° Suppl.*