

SENATO DELLA REPUBBLICA

————— XIV LEGISLATURA —————

N. 1388

DISEGNO DI LEGGE

d’iniziativa del senatore TOMASSINI

COMUNICATO ALLA PRESIDENZA L’8 MAGGIO 2002

—————

Incentivi alla ricerca e accesso alle terapie nel settore delle
malattie rare. Applicazione dell’articolo 9 del regolamento
(CE) n. 141/2000 del 16 dicembre 1999

—————

ONOREVOLI SENATORI. - Le malattie rare sono stimate nel mondo in un numero che varia da 5.000 a 6.000. Alcune sono aggregabili in gruppi o aree clinico-terapeutiche (malattie dismetaboliche, anemie congenite, neuropatie, ecc.) con particolare concentrazione in determinate aree territoriali e geografiche. La cura o almeno il controllo clinico delle malattie rare pone problemi del tutto particolari in quanto:

1) trattasi di malattie il più delle volte genetiche che pongono pertanto difficoltà diagnostiche e che attendono i principali risultati terapeutici dallo sviluppo di nuovi farmaci ottenuti attraverso l'impiego di metodologie avanzate (biotecnologie, terapia genica, cellulare, ecc.) non sempre immediatamente disponibili;

2) trattasi di malattie croniche ed invalidanti, con conseguenti specifiche esigenze assistenziali ed alti costi sanitari e sociali;

3) sono tuttora spesso prive di trattamento (malattie orfane) perché, in assenza di incentivi, le aziende farmaceutiche non sono stimolate a investire in funzione di un mercato che resterebbe comunque molto limitato.

L'esperienza degli Stati Uniti, iniziata con l'*Orphan Drug Act* a far data dal 1983, ha dimostrato che è possibile ottenere importanti risultati fornendo ai ricercatori ed alle aziende: *a)* assistenza nei percorsi di sviluppo di farmaci per le malattie rare e successiva autorizzazione alla commercializzazione; *b)* incentivi alla ricerca di nuovi farmaci o nuove strategie terapeutiche.

L'Unione europea è intervenuta nel settore dei farmaci per le malattie rare in ritardo ri-

spetto agli Stati Uniti e, successivamente, al Giappone. Infatti, il regolamento n. 141 dell'Unione europea è solo del gennaio 2000! Tale regolamento in analogia a quanto previsto nelle altre regioni introduce:

a) procedure per designare un prodotto da considerare orfano sia perché destinato a malattie rare (gravi, debilitanti ed invalidanti), che interessano meno di cinque persone su 10.000 nell'Unione europea, sia perché l'industria può dimostrare che trattasi di un prodotto per il quale non può essere attesa una giusta remunerazione economica qualora venga sviluppato nella Unione europea;

b) facilitazioni alle imprese che decidono di sviluppare questi prodotti una volta designati;

c) dieci anni di esclusività di mercato dopo la registrazione del prodotto.

È interessante osservare come il regolamento europeo si sia da subito caratterizzato nel dichiarare una precisa volontà di coinvolgere nelle attività di ricerca e sviluppo dei farmaci orfani le imprese farmaceutiche e i centri di ricerca europei indipendentemente dalla loro dimensione produttiva, scegliendo anzi di stimolare proprio le piccole e medie aziende spesso escluse dai percorsi di globalizzazione del farmaco.

Di particolare interesse è risultata al riguardo la introduzione del *Protocol Assistance* (articolo 6) attraverso cui lo *sponsor* può ottenere dalla Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMEA) un parere esperto su come accedere alle procedure per la designazione (e la successiva autorizzazione) del prodotto in esame.

Incentivi alla ricerca e ruolo degli Stati membri

Il primo passo per lo sviluppo di un farmaco orfano, ai sensi del regolamento (CE) n. 141/2000 è rappresentato dalla designazione, a cui è preposto il COMP (*Committee for Orphan Medicinal Products*) che ha sede presso l'EMA. Al momento sono stati designati 98 farmaci orfani. La distribuzione degli *sponsor* dimostra una chiara prevalenza delle piccole aziende, mentre i Paesi più rappresentati sono Regno Unito, Germania e Francia. Solo tre aziende italiane hanno presentato *applications* per una designazione orfana.

Occorre inoltre prendere in esame le previsioni dell'articolo 9 del regolamento CE n. 141/2000 il quale prevede la possibilità di accedere ad appositi incentivi, siano essi messi a disposizione dalla Comunità o dai singoli Stati membri i quali dovrebbero, attraverso questo meccanismo, stimolare una competizione ed una partecipazione delle singole imprese operanti nel proprio territorio. Per rendere gli Stati più attivi nel prevedere questi incentivi è anche stabilito che i singoli Stati membri assumano e comunichino a intervalli regolari alla Commissione le misure assunte per favorire la ricerca, lo sviluppo e la disponibilità dei prodotti medicinali orfani e che un inventario degli interventi effettuati venga reso pubblico con regolarità.

Dopo il primo anno tredici Stati membri hanno dato risposte in tal senso e solo sei hanno comunicato di aver assunto misure specifiche. Nel rapporto presentato a febbraio 2001, a proposito dell'Italia è scritto che «l'Italia non ha introdotto nessuna iniziativa specifica per promuovere o facilitare piani nazionali di ricerca e sviluppo per prodotti medicinali orfani». Sono state invece segnalate dall'Italia iniziative di ricerca nel settore delle malattie rare, per lo più finanziate con fondi del Ministero della sanità.

Occorre però considerare che il decreto del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica dell'8 agosto 2000, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 14 del 18 gennaio 2001, prevede incentivi alle imprese consistenti in sconti fiscali e sovvenzioni per attività di ricerca che possono essere usufruite anche da aziende farmaceutiche ed altri *sponsor* che intendono operare nel settore delle malattie rare.

Con il presente disegno di legge ci proponiamo di incentivare il ricorso a questo strumento, anche affrontando alcuni aspetti specifici delle aziende che operano in questo settore e riservando ad esse una quota predefinita di quanto previsto all'articolo 6, comma 6, del citato decreto del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica dell'8 agosto 2000.

Inoltre, come sollecitato dall'articolo 9 del regolamento (CE) n. 141/2000, è prevista l'istituzione di un apposito fondo per la ricerca e l'accesso ai farmaci anche sperimentali nel settore delle malattie rare (articolo 4).

Disponibilità e accesso ai farmaci per malattie rare

Per effetto del regolamento (CE) n. 141/2000 già quattro nuovi farmaci sono stati registrati dall'EMA e messi a disposizione dei cittadini europei. Trattasi del Fabrazyme, Glivec, Replagal e Trisenox. Inoltre va considerato che già prima della data di entrata in vigore del nuovo regolamento otto prodotti sono stati registrati dall'EMA con il riconoscimento di «farmaco orfano» per cui si può calcolare che in Europa sono disponibili un totale di dodici nuovi farmaci per la cura di gravi malattie rare (vedi tabella 1).

Purtroppo, mentre la procedura di registrazione è unica per tutto il territorio europeo (procedura centralizzata), la reale disponibilità dei prodotti agli ammalati passa attraverso quindici diverse procedure nazionali atte a definire il prezzo e la rimborsabilità.

Può quindi capitare che l'accesso al farmaco venga ritardato facendo venir meno l'obiettivo principale del regolamento (CE) n. 141/2000, ossia la contemporaneità della disponibilità delle cure e livelli omogenei di tutela della salute per tutti i cittadini europei.

Ciò anche in considerazione del fatto che i «nuovi» farmaci, ed in particolare quelli derivati da biotecnologie, hanno un costo elevato che contrasta con le esigenze di contenimento della spesa farmaceutica a cui tutti gli Stati sono tenuti a prestare attenzione.

Dati preliminari dimostrano che meno del 50 per cento dei prodotti orfani sono al momento disponibili in tutti i Paesi della Comunità, che i prezzi sono molto diversi da Paese a Paese e che la rimborsabilità non sempre è concessa. In Italia sono disponibili dieci prodotti, di cui uno in fascia A e nove in fascia H.

TABELLA 1

Medicinale

Cystagon
BeneFIX
Beromun
Cerezyme
Ammonaps
Quadramet
Vitravene
Orlaam
Fabrazyme*
Replagal*
Glivec*
Trisenox*

Le cause del ritardo nell'accesso ai nuovi farmaci sono diverse. Può succedere che i pazienti non abbiano accesso ai farmaci disponibili per varie ragioni che comprendono:

a) alto costo e non disponibilità del farmaco nel mercato nazionale;

b) farmaco escluso dalle liste di rimborsabilità perché generalmente non essenziale ma essenziale per quella specifica patologia;

c) trattamento non farmacologico (è il caso di alcuni alimenti o integratori che sono salvavita per alcuni portatori di malattie dismetaboliche non inseriti tra i presidi sanitari);

d) farmaco disponibile solo in forma galenica ma assenza di farmacie ospedaliere con competenze locali che possano produrlo.

Decentramento sanitario e ruolo delle regioni

Con l'avanzata fase di decentramento regionale le responsabilità delle regioni si sono fatte più complesse e necessitano di un approccio globale che comprenda:

a) azioni intese a migliorare la conoscenza sul territorio, l'organizzazione dei servizi, il livello e la disponibilità delle diagnosi, del monitoraggio clinico e della terapia;

b) azioni intese ad assicurare l'accesso alle cure disponibili per i malati nell'ambito regionale;

c) azioni destinate a potenziare la ricerca clinica nello specifico settore dei farmaci orfani.

Sul primo punto sono state già assunte in Italia iniziative significative (regolamento di cui al decreto del Ministro della sanità 18 maggio 2001, n. 279) come la previsione di Centri regionali di riferimento, l'attivazione di un *Forum* malattie rare presso il Ministero della sanità e di un *Registro* presso l'Istituto superiore di sanità. Si dà poi mandato alle singole regioni di organizzare centri di riferimento regionali o interregionali anche se poche li hanno già istituiti! Su tali aspetti è comunque opportuno non intervenire con disposizioni legislative aggiuntive ma operare affinché le

regioni portino avanti con rapidità le azioni previste dalle leggi vigenti.

Sul secondo punto occorre operare nel senso di coniugare le esigenze di contenimento e di controllo della spesa, imposte per ultimo dal decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, con quella di mantenimento dei livelli essenziali di assistenza (LEA) che per i portatori di malattie rare sono ovviamente diversi che per gli altri cittadini.

I pazienti sono preoccupati per le nuove disposizioni che parlano delle malattie rare solo all'articolo 9 del decreto-legge n. 347 del 2001, convertito dalla legge n. 405 del 2001, che indica il numero di confezioni per ricetta (tre confezioni per un periodo massimo di trenta giorni di terapia) senza tenere conto della diversità connessa a malattie costose, croniche ed invalidanti.

Sul terzo punto le regioni dovrebbero tenere ben presente questo settore nell'assumere tutte le competenze previste in tema di sperimentazione clinica anche attraverso il coinvolgimento dei medici di medicina generale e soprattutto, in questo caso, dei pediatri di base.

In particolare si può prevedere la costituzione di Consorzi regionali per la ricerca clinica coinvolgenti università, regione, aziende sanitarie, medici e pediatri di base e aziende farmaceutiche con l'intento di creare una massa critica di *expertises* e di risorse economiche attraverso cui organizzare le attività connesse alla ricerca clinica sul territorio e convogliare le esigenze dei ricercatori e dei pazienti verso ben precisi piani di ricerca.

Inoltre si dovrebbe potenziare il ricorso al decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, quale strumento di accesso, controllo e monitoraggio relativo «agli usi compassionevoli» autorizzati per farmaci sperimentali o non ancora commercializzati ma che pos-

sono portare un significativo beneficio ai pazienti affetti da malattie rare.

Obiettivi del disegno di legge

Il presente disegno di legge si propone i seguenti obiettivi:

- 1) favorire la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci e terapie da parte delle aziende e centri di ricerca operanti in Italia;
- 2) garantire la disponibilità delle cure e l'immediato accesso ai nuovi farmaci da parte dei cittadini italiani portatori di malattie rare.

Relativamente al punto 1), favorire la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci e terapie è un obiettivo importante da realizzare attraverso un apposito piano anche al fine di far crescere la partecipazione dell'Italia alle attività che si vanno rapidamente sviluppando in questo ambito.

Tale piano deve essere articolato prendendo in considerazione diversi aspetti: dalla ricerca di base, allo studio di specifici ambiti terapeutici, allo sviluppo di nuovi farmaci e di tecnologie avanzate.

Infatti un piano organico per la ricerca clinica, che trovi nel settore delle malattie rare un ulteriore e specifico volano, rappresenta un interesse diretto della comunità scientifica nazionale e dei portatori di malattie rare che solo da una promozione di tali incentivi possono trarre nuove speranze per un rapido miglioramento della propria condizione di malattia.

Questo obiettivo può essere realizzato predisponendo, ai sensi dell'articolo 9 del regolamento (CE) n. 141/2000, un apposito piano di incentivi alla ricerca basato: a) sulla defiscalizzazione dei fondi investiti dagli *sponsors*, b) sulla costituzione di un apposito fondo atto a finanziare almeno due terzi dei progetti di ricerca clinica per anno.

Inoltre per favorire una armonica distribuzione delle attività di ricerca gli incentivi po-

trebbero essere assicurati preferibilmente a quelle aziende che allarghino al territorio delle regioni dell'obiettivo 1) i propri progetti di ricerca (di norma confinati al nord-Europa o al nord-Italia) consentendo la partecipazione dei pazienti e dei ricercatori di quest'area alle sperimentazioni più avanzate e più promettenti.

Il presente disegno di legge prevede anche la costituzione di Consorzi regionali per la ricerca in cui confluiscono competenze dell'Università, dei Centri clinici di ricerca, delle aziende farmaceutiche, della regione, delle Aziende sanitarie locali (ASL) e le associazioni di pazienti. Tali Consorzi dovrebbero attrarre investimenti pubblici e privati e svolgere funzione di riferimento per l'organizzazione di *trials* clinici e per il coordinamento dei registri delle sperimentazioni e degli usi compassionevoli.

La realizzazione dell'obiettivo di cui al punto 2) presuppone:

la creazione di una procedura di *Fast-track* per la definizione del prezzo e dalla

classe di rimborsabilità per tutti i farmaci orfani autorizzati nell'area europea;

l'istituzione di registri regionali di patologia per il monitoraggio degli usi sperimentali o osservazionali allo scopo di accumulare informazioni e garantire un uso sicuro di medicinali anche se non ancora definitivamente autorizzati;

la presenza, nei prontuari regionali, dei farmaci essenziali per la cura delle malattie rare diffuse sul territorio regionale;

piani per il trattamento domiciliare che consentono la distribuzione diretta, da parte delle ASL o tramite accordi con le farmacie, dei prodotti necessari anche per terapie di supporto (importanti nelle malattie croniche e disabilitanti);

assistenza e facilitazioni per la produzione presso i Centri ospedalieri o universitari di prodotti galenici non altrimenti reperibili nel circuito commerciale;

disponibilità di trattamenti non farmacologici (alimenti, *medical devices*, prestazioni di riabilitazione, interventi di supporto) resi necessari dalla specifica patologia.

DISEGNO DI LEGGE

CAPO I

DEFINIZIONI E AMBITO DI APPLICAZIONE

Art. 1.

(Definizione di malattia rara)

1. Ai sensi del regolamento (CE) n. 141/2000, del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, sono considerate rare quelle malattie a rischio di vita o gravemente invalidanti che colpiscono non più di cinque individui su diecimila nell'Unione europea.

2. Ai fini della presente legge sono considerate rare anche le malattie inserite nell'elenco previsto dal regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare, di cui al decreto del Ministro della sanità 18 maggio 2001, n. 279, ed in elenchi regionali stabiliti con parere del Comitato di cui all'articolo 6.

Art. 2.

(Definizione di farmaci orfani)

1. Sono considerati farmaci orfani i farmaci destinati alla cura di malattie rare così come definite all'articolo 1 ed inoltre i farmaci per la cura di malattie gravi ed invalidanti la cui commercializzazione, in mancanza di incentivi, è poco probabile che sia sufficientemente remunerativa sì da giustificare l'investimento necessario.

Art. 3.

(Ambito di applicazione)

1. La presente legge si applica ai farmaci orfani come definiti dal regolamento (CE) n. 141/2000 il cui impiego sia finalizzato alla cura ed alla guarigione delle malattie rare di cui all'articolo 1.

CAPO II

INCENTIVI PER LA RICERCA

Art. 4.

(Istituzione del Fondo nazionale per la ricerca nel settore delle malattie rare)

1. In attuazione dell'articolo 9 del regolamento (CE) n. 141/2000 è istituito un fondo nazionale per la ricerca, lo sviluppo e l'accesso dei pazienti ai medicinali orfani.

2. Tale fondo è finanziato per il 20 per cento dalle quote versate dalle industrie per le procedure di registrazione e variazione dei prodotti medicinali.

3. Su parere della Commissione nazionale per le malattie rare, tale fondo viene prioritariamente destinato alle seguenti attività:

a) studi preclinici e clinici promossi nel settore relativo alle malattie rare;

b) studi osservazionali e registri di usi compassionevoli di farmaci non ancora commercializzati in Italia;

c) programmi di somministrazione controllata di farmaci non compresi nelle fasce A ed H dei prontuari terapeutici nazionale e regionali.

Art. 5.

(Consorti regionali per la ricerca clinica nel settore delle malattie rare)

1. Allo scopo di facilitare l'organizzazione di studi clinici nel settore delle malattie rare, le regioni istituiscono consorzi regionali o interregionali di ricerca a cui possono partecipare le università, i centri di ricerca, gli osservatori regionali delle malattie rare istituiti ai sensi del regolamento di cui al decreto del Ministro della sanità 18 maggio 2001, n. 279, le aziende sanitarie, le aziende farmaceutiche, le associazioni professionali sanitarie, le associazioni dei pazienti e del volontariato.

2. I consorzi sono strutture senza scopo di lucro, hanno personalità giuridica propria, si dotano di apposito statuto e svolgono le proprie funzioni utilizzando finanziamenti pubblici e privati.

Art. 6.

(Istituzione del Comitato nazionale per le malattie rare)

1. Con decreto della Presidenza del Consiglio dei ministri, presso il Ministero della salute è istituito il Comitato nazionale per le malattie rare, di cui fanno parte un rappresentante per ogni regione, un rappresentante per ognuno dei seguenti Ministeri: Ministero della salute, Ministero dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica, Ministero delle attività produttive e tre rappresentanti della Federazione italiana malattie rare.

2. Il Comitato elegge al proprio interno il Presidente e il vice Presidente e si dota di un regolamento.

3. Sono compiti del Comitato:

a) l'aggiornamento dell'elenco delle malattie previsto dal regolamento di cui al decreto del Ministro della sanità n. 279 del 2001;

b) la ratifica degli elenchi regionali di cui all'articolo 1;

c) la selezione dei progetti da finanziare a carico del fondo nazionale di cui all'articolo 4;

d) l'emanazione di linee guida valide per l'elaborazione dei prontuari regionali di cui all'articolo 8;

e) la predisposizione e l'aggiornamento dell'elenco di cui al decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648.

Art. 7.

(Altri incentivi per le imprese)

1. Le imprese farmaceutiche che intendono svolgere studi finalizzati alla scoperta o alla registrazione e produzione di farmaci orfani accedono agli incentivi stabiliti dal decreto del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica dell'8 agosto 2000, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 14 del 18 gennaio 2001, secondo modalità distinte che assicurino l'espletamento delle richieste entro l'anno solare e secondo una lista riservata.

2. Entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, il Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca prevede, con proprio decreto, che per ciascuna delle tipologie di attività di cui al comma 21 dell'articolo 5 del citato decreto ministeriale dell'8 agosto 2000, vengano concesse nella forma del contributo nella spesa, secondo le sottoelencate percentuali sui costi ammissibili e, comunque, fino ad un massimo del 25 per cento, le seguenti ulteriori agevolazioni:

a) 10 per cento per progetti di ricerca presentati da piccole e medie imprese, così come definite all'articolo 21 del citato decreto ministeriale dell'8 agosto 2000; a tal

fine, per i progetti proposti congiuntamente da più imprese, tutte devono possedere i parametri dimensionali di cui alle norme predette; tali limiti non sono applicati per le imprese farmaceutiche operanti nel settore delle malattie rare;

b) 10 per cento per le attività di ricerca da svolgere nelle regioni di cui all'articolo 87, paragrafo 3, lettera a), del Trattato che istituisce la Comunità europea di cui alla legge 14 ottobre 1957, n. 1203, e successive modificazioni, indicate all'articolo 22 del presente decreto;

c) 5 per cento per le attività di ricerca da svolgere nelle regioni di cui all'articolo 87, paragrafo 3, lettera c), del predetto Trattato, indicate all'articolo 22 del presente decreto;

d) 10 per cento per i progetti per i quali ricorra almeno una delle seguenti condizioni:

1) prevedano lo svolgimento di una quota di attività non inferiore al 10 per cento dell'intero valore del progetto stesso da parte di uno o più *partner* di altri Stati membri della Unione europea, purché non vi siano rapporti di partecipazione azionaria o di appartenenza al medesimo gruppo industriale tra l'impresa richiedente e il *partner*;

2) prevedano lo svolgimento di una quota di attività non inferiore al 10 per cento dell'intero valore del progetto stesso da parte di enti pubblici di ricerca o università;

3) prevedano attività relative allo sviluppo di farmaci orfani.

3. Il Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca, con il decreto di cui al comma 2, prevede inoltre che i progetti di cui all'articolo 6 del citato decreto ministeriale dell'8 agosto 2000 vengano valutati anche in base alla finalità diretta allo sviluppo dei farmaci orfani.

CAPO III

ASSISTENZA FARMACEUTICA

Art. 8.

*(Gratuità delle prestazioni
e prontuari terapeutici)*

1. I farmaci commercializzati in Italia che abbiano ottenuto riconoscimento di farmaco orfano dalla Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA) sono forniti gratuitamente ai soggetti portatori delle patologie a cui la registrazione fa riferimento e devono pertanto essere inseriti nei prontuari regionali nelle fasce esenti da copartecipazione alla spesa.

2. Le regioni assicurano nei prontuari terapeutici territoriali la disponibilità e la gratuità di farmaci, di alimenti, di *medical devices* (o dispositivi medici) e di altre sostanze attive utili per la cura sintomatica e di supporto esclusivamente dei soggetti portatori di malattie rare.

3. Le regioni, in applicazione dei livelli essenziali di assistenza (LEA), assicurano ai portatori di malattie rare invalidanti le prestazioni strumentali e riabilitative previste dai protocolli e linee guida stabilite a livello nazionale e regionale.

4. Le regioni predispongono le modalità di accesso dei portatori di malattie rare ai farmaci inseriti nell'elenco di cui al decreto-legge n. 536 del 1996 convertito dalla citata legge n. 648 del 1996 ed inoltre ai farmaci registrati all'estero o inseriti in protocolli clinici di sperimentazione di cui sia documentata l'esigenza terapeutica per specifiche patologie rare di interesse sul territorio regionale.

5. In deroga alle vigenti disposizioni in materia di prescrizioni farmaceutiche, per le prescrizioni relative ad una malattia rara il numero di pezzi prescrivibili per ricetta può essere superiore a tre.

6. I farmaci necessari per la conduzione di protocolli clinici non sperimentali concordati dai Centri interregionali di riferimento previsti dal regolamento di cui al decreto del Ministro della sanità n. 279 del 2001 e dai presidi specialistici ad essi aderenti sono forniti direttamente dai presidi sanitari, anche tramite le farmacie territoriali, per terapie ambulatoriali e domiciliari anche nel caso di cui al comma 2 o qualora si tratti di terapie sintomatiche e di supporto.

