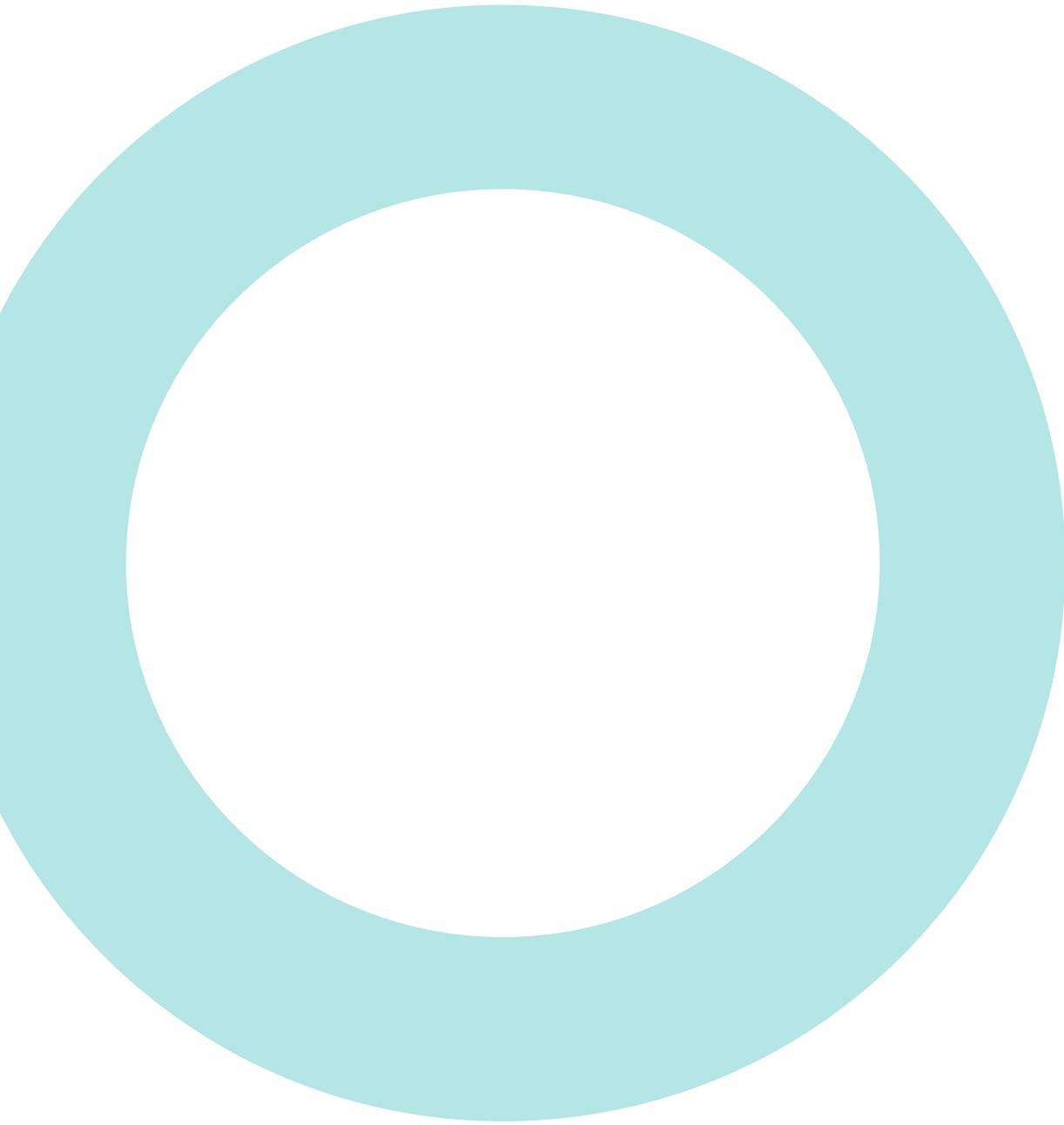


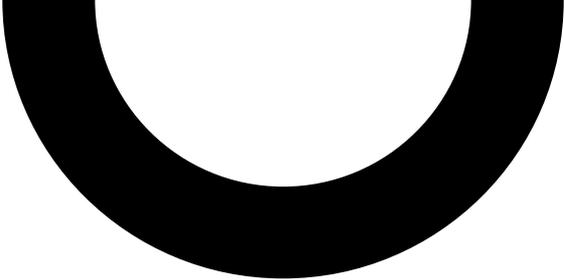
I QUADERNI DI OSSFOR

1 LA REGOLAMENTAZIONE DELLE MALATTIE RARE E DEI FARMACI ORFANI



Disclaimer: Il presente documento, finito di stampare nel mese di Giugno 2017, non ha alcun valore legale. Le informazioni in esso contenute non hanno la pretesa di essere esaustive. I contenuti sono di proprietà di Osservatorio Farmaci Orfani e possono essere utilizzati esclusivamente ad uso personale e NON commerciale previa citazione della fonte.

©Osservatorio Farmaci Orfani.



I QUADERNI DI OSSFOR

Il mondo delle Malattie Rare e Farmaci Orfani è da alcuni anni al centro di una ondata di interesse, sia da parte del fronte pubblico che di quello privato, che ha consentito di avere a disposizione un numero sempre maggiore di analisi e studi. Questa grande disponibilità di informazioni, se organizzate secondo un modello condiviso, possono favorire il dialogo inter-istituzionale finalizzato alla definizione di policy utili ad una governance efficace del settore.

L'Osservatorio Farmaci Orfani OSSFOR, fondato dal Centro di ricerca C.R.E.A. Sanità (Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità) e da Osservatorio Malattie Rare OMAR, ha tra i suoi obiettivi quello di sistematizzare le informazioni esistenti e colmare le lacune informative su Malattie Rare e Farmaci Orfani. Frutto di tale attività è la produzione periodica de I Quaderni di OSSFOR che trattano, con approfondimenti monotematici, tematiche utili a fornire un quadro più organico del mondo delle malattie rare e dei farmaci orfani.

I contenuti de **I Quaderni di OSSFOR** possono essere utilizzati, previa autorizzazione, da tutti coloro che svolgono le proprie attività nell'ambito delle malattie rare e dei farmaci orfani e diffusi in occasione di qualsiasi incontro pubblico o privato.

Il 1° Quaderno, dal titolo **“La regolamentazione delle malattie rare e dei farmaci orfani”**, è una raccolta di tutte le normative che regolano il settore, accompagnate da alcune informazioni che consentono di fornire una più ampia panoramica del settore. La pubblicazione pone l'accento su una serie di definizioni, individuate a livello normativo europeo e nazionale, volte ad inquadrare in maniera chiara e precisa cosa si intende per malattia rara e per farmaco orfano. La sua finalità è quella di racchiudere, in un unico documento divulgabile, tutte le informazioni riguardanti il settore accompagnate dai riferimenti normativi al fine di indicare una base di riferimento certa e il quanto più chiara possibile.

IL CONTENUTO DEL **1° QUADERNO DI OSSFOR** È STATO ELABORATO CON IL CONTRIBUTO DI:

Stefania Collet, Osservatorio Malattie Rare

Francesco Macchia, Osservatorio Farmaci Orfani

Barbara Polistena, C.R.E.A. Sanità

Federico Spandonaro, C.R.E.A. Sanità

Roberta Venturi, Osservatorio Farmaci Orfani

OSSERVATORIO FARMACI ORFANI OSSFOR

OSSFOR è il primo think-tank interamente dedicato allo sviluppo delle policies per la governance e la sostenibilità nel settore delle malattie rare. Nasce nel 2016 da una iniziativa congiunta del Centro di ricerca C.R.E.A. Sanità (Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità) e della testata Osservatorio Malattie Rare OMAR con l'obiettivo di sistematizzare le informazioni esistenti, colmare la lacuna di conoscenze e informazioni sul settore, favorire un confronto aperto e diretto tra istituzioni e principali stakeholder. L'obiettivo di OSSFOR è contribuire a garantire un rapido accesso alla terapie e alla assistenza per i malati rari, favorendo una sinergia tra il mondo istituzionale, politico, accademico ed imprenditoriale, attraverso un libero confronto utile ad identificare le migliori strategie da mettere in atto. A tal fine, svolge una continuativa attività di ricerca e monitoraggio che esita in un Rapporto Annuale.

L'Osservatorio si finanzia attraverso un contributo annuale ed incondizionato del maggior numero possibile di aziende impegnate nella ricerca e nello sviluppo di farmaci orfani. L'estrema «parcellizzazione» dei finanziatori è massima garanzia di indipendenza e terzietà rispetto ai finanziatori stessi e nei confronti delle istituzioni.

Le pubblicazioni di OSSFOR - rapporti, quaderni, analisi, documenti preparatori, proposte organizzative e normative ed ogni altro documento elaborato - sono resi pubblici attraverso la pubblicazione sul sito www.osservatoriofarmaciorfani.it

KEY POLICY MESSAGES

- 1. La conoscenza approfondita della epidemiologia e dei bisogni dei malati rari deve divenire una priorità delle politiche sanitarie al fine di poter anticipare i bisogni e governare il sistema*
- 2. L'efficacia e l'efficienza dei farmaci orfani e delle altre tecnologie dedicate deve essere rigorosamente dimostrata, ma i pazienti devono avere un rapido accesso alle terapie per limitare i costi sanitari ed umani di una terapia tardiva*
- 3. Le tecnologie devono essere valutate garantendo efficienza degli interventi, la loro sostenibilità e l'equità di accesso*
- 4. L'impiego dei farmaci orfani e delle altre tecnologie deve essere ottimizzato, al fine di massimizzarne il ritorno in termini di salute, coordinando la terapia all'interno di un processo globale di presa in carico, che tenga conto di tutti i bisogni socio-sanitari del paziente*
- 5. Le politiche nazionali e regionali devono operare affinché le aziende sanitarie possano sostenere l'impatto economico delle malattie rare, indipendentemente dalle possibili diverse prevalenze a livello locale e regionale.*

LE ATTIVITÀ DI OSSFOR SONO REALIZZATE GRAZIE AL CONTRIBUTO NON CONDIZIONATO DI:



INDICE

- pag. 6 “FARMACI ORFANI PER LE PERSONE AFFETTE DALLE MALATTIE RARE”
- pag. 9 LE MALATTIE RARE (MR)
- pag. 10 IL PIANO NAZIONALE MALATTIE RARE (PNMR)
- pag. 12 I CRITERI DI ESENZIONE PER LE MALATTIE RARE
- pag. 13 I FARMACI ORFANI
I NUMERI DEI FARMACI ORFANI
- pag. 15 GLI INCENTIVI
LA RICERCA SUI FARMACI ORFANI
L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
IL PRICING DEI FARMACI ORFANI
- APPROFONDIMENTI**
- pag. 22 I PRINCIPALI INTERVENTI IN MATERIA DI MALATTIE RARE E FARMACI ORFANI
- pag. 26 GLOSSARIO
- pag. 27 SITOGRAFIA

“FARMACI ORFANI PER LE PERSONE AFFETTE DALLE MALATTIE RARE”

Estratto del documento del Comitato Nazionale per la Bioetica del 25 novembre 2011

Quando si parla di malattie rare ci si riferisce a un vasto ed eterogeneo insieme di patologie, caratterizzate da una bassa frequenza nella popolazione, il cui criterio di classificazione è in genere puramente epidemiologico. Poco conosciute e poco studiate queste patologie, che hanno spesso un andamento cronico e un esito invalidante, e/o una mortalità precoce, colpiscono nel loro insieme e considerando la sola popolazione europea, circa 30 milioni di persone, la metà delle quali sviluppa la malattia già in età pediatrica. Per quanto riguarda la portata del termine malattia rara, nell'ambito europeo, "l'entità malattia rara si configura come un concetto a carattere sociosanitario, con ciò intendendo non solo gli aspetti diagnostico-terapeutici, ma anche quelli inerenti all'attività di prevenzione, riabilitazione e sostegno socio-economico".

Va tuttavia rilevato che, nonostante la crescente sensibilizzazione degli ultimi anni nei confronti del tema delle malattie orfane, la loro scarsa rilevanza epidemiologica individuale le rende a tutt'oggi poco appetibili per l'industria, non incentivata a ricercare e sviluppare rimedi che non troverebbero un mercato adeguatamente remunerativo. D'altra parte, quando sono disponibili, questi trattamenti sono molto costosi, pur non essendo, in più casi, la loro efficacia e sicurezza sufficientemente documentate. Per queste ragioni gli interventi orfani sono spesso meno efficienti rispetto a quelli più semplici e meno costosi, di sicura - anche se talora limitata - efficacia, che si applicano a popolazioni più vaste di pazienti.

Il CNB ritiene, tuttavia, che quest'ultima considerazione, prevalentemente basata sul criterio dell'analisi costo-efficacia (cost-effectiveness) e volta a tutelare la salute pubblica, non possa e non debba essere disgiunta da un'attenzione specifica per la condizione di sofferenza delle persone affette da malattie rare e da un impegno solidale per la promozione del loro stato di salute.

Il paziente affetto da una malattia rara è innanzitutto una persona che ha il diritto alla cura della salute: diritto che, in questo caso, si esplica come diritto ad ottenere trattamenti di provata efficacia, ma anche come diritto alla speranza nello sviluppo di nuovi possibili trattamenti, grazie ai progressi della ricerca farmacologica. I due diritti appaiono impliciti nel Preambolo costitutivo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), secondo il quale "il possesso del migliore stato di salute che si è capaci di raggiungere costituisce un diritto fondamentale di ogni essere umano".

Le malattie rare sollevano numerosi problemi, sia per la persona che ne è affetta, spesso gravata da disabilità gravi o gravissime, sia per la sua famiglia, sia per la collettività.

Le problematiche individuali e familiari riguardano principalmente:

- la difficoltà, o l'impossibilità, di accedere alla diagnosi corretta - dovuta alla mancata individuazione di un centro clinico di riferimento specializzato nella patologia in questione - con il conseguente aggravio psicologico e peggioramento dello stato di salute del paziente
- il ritardo nella diagnosi che incide negativamente sulla prognosi
- l'isolamento e la mancanza di conoscenze scientifiche e di informazioni sia sulla malattia, sia sulle leggi e i diritti esistenti
- la mancanza di assistenza medica adeguata e di terapie riabilitative e psicologiche necessarie, tenuto conto della natura cronico-invalidante di gran parte delle malattie rare e dello sconvolgimento e destabilizzazione che l'esperienza della patologia comporta per il paziente e la famiglia

- 
- 
- la difficoltà d'accesso al trattamento e alle cure, che riguarda sia la reperibilità-disponibilità di farmaci innovativi, ad alto o altissimo costo, specifici per una data malattia rara e già in commercio in Europa, sia, quando non vi sono terapie eziologiche specifiche, l'accesso ad altri possibili trattamenti
 - le forti diseguaglianze esistenti, a livello regionale e locale, nell'accesso alla diagnosi, alle terapie innovative e, più in generale, alle cure sanitarie e ai servizi sociali
 - i costi elevati dei trattamenti, complessivamente considerati, e la mancanza di misure di sostegno rispondenti ai bisogni di assistenza quotidiana e continuativa determinati dalla patologia, il cui carico ricade quasi interamente sul nucleo familiare, causandone l'impoverimento e spesso l'allontanamento dal mondo del lavoro
 - le condizioni precarie, di frequente percepite come gravi o gravissime, delle persone affette, anche dopo avere ottenuto la diagnosi
 - le conseguenze sociali pesanti per il paziente (stigmatizzazione, isolamento nella scuola e nelle attività lavorative, difficoltà di costruirsi una rete di relazioni sociali).

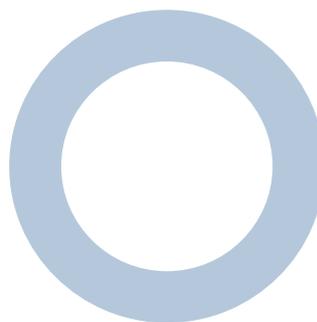
Il numero di queste malattie è molto elevato (almeno 6.000 secondo l'OMS). Di conseguenza, il numero complessivo dei pazienti affetti dalle malattie rare è enorme: si stima 30 milioni in Europa, di cui circa più di 1 milione in Italia (anche se l'assenza di dati esaustivi sulla popolazione dei malati rari ne rende difficile una stima precisa), 25 milioni negli USA.

Due problemi, di grande rilevanza per le scelte sulle risorse da allocare per la cura delle malattie rare, riguardano l'efficacia e l'efficienza degli interventi e la possibilità di una loro misurazione. Il QALY (Quality-Adjusted Life-Year) è lo strumento maggiormente utilizzato per stabilire il valore di un farmaco. Il QALY misura la sopravvivenza e la qualità della vita del paziente in riferimento ad un trattamento. Il costo del trattamento, in rapporto al QALY, rappresenta, più in generale, una misura di costo-efficacia per stabilire la convenienza di un intervento rispetto ad altri.

In un sistema con disponibilità finanziarie definite (ogni anno si stabilisce un budget per la spesa sanitaria e se ne fissa una percentuale come tetto per la spesa farmaceutica) il costo per QALY potrebbe, in futuro, rappresentare lo strumento attraverso cui si scelgono le priorità di intervento: nell'ambito della previsione di spesa si rimborsano gli interventi più efficienti. Ciò consentirebbe di acquistare più salute pubblica con il budget disponibile.

Il criterio del QALY, tuttavia, non è scevro da considerazioni critiche, in generale e in particolare quando si tratta di malattie rare. Esso ha un valore puramente statistico, che riconduce ad un unico fattore sociale la valutazione di un certo intervento sanitario diffuso su più soggetti, basandosi su un calcolo complessivo che non tiene conto delle diverse condizioni delle persone interessate. Va sottolineato che il QALY non deve essere il riferimento clinico del medico, in quanto è uno strumento per la allocazione delle risorse. La sua applicazione, come criterio esclusivo, rischia, perciò, di non soddisfare le esigenze di equità nella ripartizione di risorse scarse ad una questione di mera efficienza.

Se un criterio di efficienza quale quello basato sul costo/efficacia degli interventi, pur garantendo un'efficace distribuzione delle risorse in vista dell'acquisto della maggior quantità possibile di salute pubblica, non promette di garantire sufficientemente i diritti individuali e



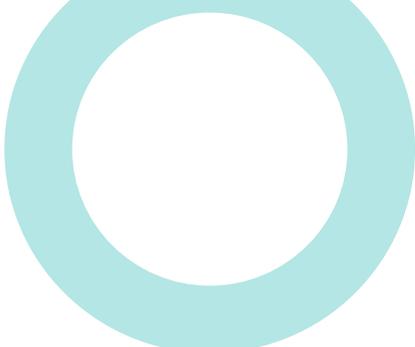
i bisogni dei pazienti 'marginali', sarà necessario individuare strumenti di policy, aggiuntivi o alternativi, in grado di soddisfarli. L'obiettivo (ideale) primario da raggiungere deve essere, infatti, il miglioramento delle condizioni e della qualità di vita di ogni paziente, senza discriminazioni basate sulla natura della malattia o sui costi della terapia. Verso questo obiettivo dovrebbero essere indirizzate tutte le energie dei ricercatori, degli operatori sanitari e di coloro che gestiscono la sanità pubblica, coadiuvati dalle stesse associazioni dei pazienti. Il CNB mantiene pertanto la propria riflessione aperta ai contributi su nuovi criteri di valutazione.

Il diritto alla cura della salute delle persone affette da malattie rare non può essere messo in discussione dalla contrazione delle risorse economiche e da scelte di allocazione dei fondi guidate dal solo criterio costo-efficacia. Tuttavia, consapevole dell'entità dell'impegno economico richiesto dalla ricerca e dalla terapia nell'ambito delle malattie rare e della difficoltà che tale impegno crea nelle scelte delle priorità che garantiscano il diritto alla salute di tutti, il CNB suggerisce l'adozione di alcune misure capaci di limitarne l'onere. Si tratta di misure generali e di orientamenti di principio, che non consentono di proporre soluzioni concrete, specifiche e immediate, ma delineano i valori di riferimento delle scelte di politica sanitaria in quest'ambito. Tra queste misure figurano in sintesi:

1. la raccomandazione, al legislatore europeo e nazionale, di adottare una nuova definizione di malattia rara, sulla base di criteri epidemiologici più restrittivi, e di stabilire un tetto di fatturato sopra al quale revocare la designazione di farmaco orfano e i relativi vantaggi e incentivi, al fine di scoraggiare politiche speculative basate sull'estensione delle indicazioni cliniche dei prodotti molto costosi
2. la promozione della presa in carico e del trattamento, farmacologico e non farmacologico, delle malattie rare, ereditarie e non, anche riducendo il numero dei casi non diagnosticati, abbattendo i tempi della diagnosi e aumentando la disponibilità della consulenza genetica per le malattie ereditarie
3. la promozione delle sperimentazioni cliniche su base multicentrica, nazionale e internazionale, nel pieno rispetto dei soggetti sui quali viene effettuata la sperimentazione (bambini o altre condizioni di particolare vulnerabilità) e dei criteri di eticità (consenso informato; confidenzialità della informazione; ecc.); a tale scopo viene auspicata la realizzazione di un fondo europeo destinato alla ricerca traslazionale di nuovi farmaci orfani
4. la promozione del trasferimento dei risultati delle ricerche nelle cure delle malattie rare e la contestuale adozione di un maggiore rigore nei criteri di valutazione del tasso di innovazione dei farmaci orfani prima della loro immissione sul mercato, garantendo le migliori pratiche cliniche nazionali e internazionali a tutti i pazienti, senza eccezioni o differenze a livello regionale
5. il monitoraggio dell'efficacia e della tollerabilità dei farmaci concessi ad uso compassionevole o utilizzati in forma off-label
6. il recupero di risorse in grado di sostenere l'onere dei trattamenti orfani attraverso la redistribuzione del carico di spesa per alcune classi di farmaci, di largo impiego e basso costo, dal SSN ai pazienti, ma anche promuovendo campagne affinché grandi aziende, sia farmaceutiche sia produttrici di beni di largo consumo, siano incoraggiate ad 'adottare' l'una o l'altra delle malattie orfane, considerando che 'l'eticità' di un prodotto, una volta pubblicizzato, può rappresentare un valore aggiunto.



1. LE MALATTIE RARE (MR)



Una malattia si definisce rara quando la sua prevalenza, ovvero il numero di casi presenti in un dato momento in una data popolazione, non supera una soglia convenzionalmente determinata.

Nell'Unione Europea (UE) (Programma d'azione Comunitario sulle malattie rare 1999-2003) questa soglia è fissata allo 0,05% della popolazione, ossia 1 caso su 2.000 abitanti o 0,5 ogni 10.000.

L'Italia si attiene alla definizione europea. Altri paesi adottano parametri leggermente diversi: ad esempio negli Usa una malattia è considerata rara quando non supera la soglia di prevalenza dello 0,08%; la legge giapponese, invece, definisce rara una patologia che comprende meno di 50.000 casi (4 ogni 10.000 casi).

La bassa prevalenza non significa però che le persone con malattia rara siano poche. Si stima che il fenomeno colpisca milioni di persone in Italia e decine di milioni in tutta l'Europa.

Del resto, il numero di MR conosciute e diagnosticate oscilla tra le 7.000 e le 8.000 ma, è una cifra che cresce con il progredire della scienza e, in particolare, con i progressi della ricerca genetica.

Attualmente esistono diverse liste di MR, quali:

- National Organization for Rare Disorders (NORD)
- Office of Rare Diseases
- Orphanet

In Italia l'Istituto Superiore della Sanità, su indicazione del Ministero della Sanità, ha individuato, con il Decreto ministeriale 279/2001 (Regolamento di istituzione della rete nazionale delle MR e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie), un elenco di MR ai fini dell'esenzione dalla compartecipazione (vd. oltre).



QUADRO NORMATIVO

REGOLAMENTO (CE) N. 141/2000, concernente i medicinali orfani.

Punto n. 5 delle Premesse.

Patologia con diffusione non superiore a 5 casi su 10 000 individui è di norma considerata come soglia adeguata.

REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano.

Punto N. 9 delle premesse.

Malattie gravi, debilitanti e spesso potenzialmente letali che colpiscono non più di una persona su 50.000 nell'Unione.

2. IL PIANO NAZIONALE MALATTIE RARE (PNMR)

Il PNMR è stato promulgato al fine di dare unitarietà alle azioni intraprese nel settore delle MR e per rispondere alla necessità di condividere, con tutti gli attori del sistema, una strategia di pianificazione delle stesse.

Il Piano risponde alla Raccomandazione dell'UE 2009/C 151/02, con la quale la Commissione e il Consiglio d'Europa hanno indicato agli Stati Membri la necessità di adottare un Piano nazionale per le MR entro il 2013.

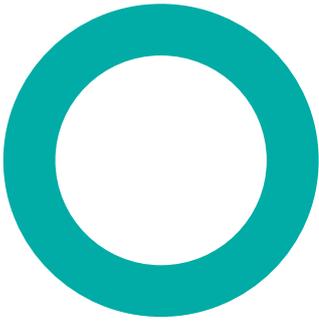
Il PNMR, dopo una premessa e un'introduzione relative al contesto nazionale ed europeo, si dedica ad analizzare gli aspetti più critici dell'assistenza, focalizzando l'attenzione sull'organizzazione della rete dei Presidi, sul sistema di monitoraggio (Registro nazionale e Registri regionali), sui problemi legati alla codifica delle MR e alle banche dati, ma soprattutto sul percorso diagnostico e assistenziale, senza dimenticare gli strumenti per l'innovazione terapeutica (tra cui i farmaci orfani) e il ruolo delle Associazioni.

Elementi senza dubbio rilevanti nel campo delle MR sono ritenuti la formazione e la valorizzazione professionale degli operatori sanitari, da assicurare attraverso la circolazione delle conoscenze; il Piano sottolinea l'importanza di questo argomento e si sofferma anche sul valore dell'informazione, non solo per i professionisti della salute, ma anche per i malati e per i loro familiari.

Specifica attenzione è poi riservata alla prevenzione e alla diagnosi precoce, perché una delle principali difficoltà incontrate dalle persone colpite da una MR è ottenere una diagnosi tempestiva della malattia e ricevere un trattamento appropriato nella fase iniziale, quando è ancora possibile determinare un sensibile miglioramento della qualità della loro vita.

Un capitolo fondamentale del PNMR è quello dedicato ai Centri di Expertise. In considerazione del limitato numero dei pazienti e delle limitate esperienze disponibili, al fine di garantire la diagnosi e la cura di queste malattie, l'UE ritiene indispensabile l'istituzione di una rete di riferimento europea per le MR, nell'ambito della quale privilegiare, quando appropriato, il trasferimento e lo scambio delle esperienze, lo scambio di informazioni e di dati, di campioni biologici, di immagini radiologiche e altri elementi diagnostici, anziché movimentare i pazienti.

A livello europeo, il Comitato di Esperti delle Malattie Rare dell'Unione Europea (EUCERD) ha emesso diverse raccomandazioni sui Centri di expertise, sulla costituzione delle reti di riferimento europee, sui registri, sugli indicatori per i piani nazionali e sul valore aggiunto dei farmaci orfani.



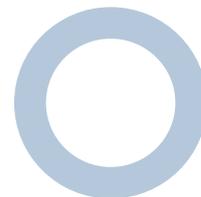
In materia di costituzione di reti e di individuazione delle strutture che ne fanno parte, i documenti fondamentali sono le Recommendations on Quality Criteria for Centres of Expertise for Rare Diseases in Member States del 24 ottobre 2011 e le Recommendations on Rare diseases european reference networks (RD ERNS) del 31 gennaio 2013.

Secondo le Raccomandazioni del 2011, i Centri di Expertise per le MR sono riconosciuti dagli Stati Membri quali strutture “esperte” per la diagnosi e cura di pazienti con MR in una definita area geografica, preferibilmente nazionale e, laddove necessario, internazionale. Essi includono o coordinano competenze multidisciplinari, contribuiscono a elaborare protocolli diagnostico-terapeutici, linee guida e buone pratiche cliniche, e sono collegati con i laboratori specializzati e con le altre strutture (es. riabilitative), partecipano ad attività di ricerca scientifica, contribuiscono alla formazione dei medici, dei paramedici e dei professionisti non medici, forniscono informazioni e collaborano con le associazioni dei pazienti. I criteri di selezione dei Centri di Expertise sono contenuti nel Piano.

Altro punto fondamentale è la costituzione delle Reti Europee di Riferimento (European Reference Networks ERNs) per malattie o gruppi, con la conseguente determinazione dei Centri esperti a livello nazionale, individuati dagli Stati Membri in base alle specifiche situazioni dei diversi Paesi/Regioni.

Secondo l'orientamento comunitario, spetta agli Stati Membri il compito di individuare nel territorio di competenza le esperienze da rendere disponibili, definire gli indicatori di qualità da condividere con gli altri Stati Membri e fornire adeguate informazioni ai professionisti e agli operatori sanitari, ai cittadini e alle organizzazioni dei malati, relativamente alle condizioni di accesso alle strutture delle ERNs.

A livello europeo vengono definite le tipologie dei servizi e le strutture necessarie e le risorse da condividere e individuate formalmente, le modalità di condivisione delle competenze e delle informazioni, comprese le indicazioni sulle migliori pratiche da diffondere per favorire la diagnosi ed il corretto trattamento.



QUADRO NORMATIVO

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI.

Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano, Repertorio atti n. 140/CRS del 16 ottobre 2014.

...., si Conviene di approvare il “Piano Nazionale per le Malattie Rare”.

3. I CRITERI DI ESENZIONE PER LE MALATTIE RARE

Il Decreto ministeriale n. 279/2001 ha stabilito sotto quali condizioni le persone affette da MR hanno diritto all'esenzione dalla compartecipazione ai costi delle prestazioni erogate dal SSN. I criteri che danno diritto alla specifica esenzione sono contenuti nel Decreto legislativo 124/1998 e si riferiscono:

- alla rarità (riferita al limite di prevalenza < 5/10.000 abitanti stabilito a livello europeo)
- alla gravità clinica
- al grado di invalidità
- all'onerosità della quota di partecipazione (derivante dal costo del relativo trattamento).

Si tiene conto, poi, di due ulteriori criteri specifici: la difficoltà di formulare la diagnosi e la difficoltà di individuare le prestazioni adeguate alle necessità assistenziali spesso complesse. L'elenco delle MR esenti dalla compartecipazione è stato di recente ampliato dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 di definizione dei nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). L'elenco comprende attualmente 583 patologie, ma alcune Regioni hanno deliberato esenzioni per patologie ulteriori da quelle previste dal decreto 279/2001. Nel 2017 sono state aggiornate le liste dei LEA relativi alle malattie croniche, MR, vaccini e servizi ospedalieri il cui costo è coperto dallo Stato. Con l'introduzione definitiva dei nuovi LEA è stato riscritto l'elenco delle MR, con l'aggiunta di 110 nuove patologie.

L'esenzione è garantita su:

- tutte le prestazioni appropriate ed efficaci per il trattamento ed il monitoraggio della malattia rara accertata e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti
- le prestazioni finalizzate alla diagnosi, eseguite presso i Presidi della Rete nazionale, sulla base di un sospetto diagnostico formulato da uno specialista del SSN
- le indagini genetiche sui familiari dell'assistito eventualmente necessarie per diagnosticare, all'assistito, una malattia rara di origine genetica.

QUADRO NORMATIVO

DECRETO 18 MAGGIO 2001, N. 279

Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie.

Art. 5 comma 4.

L'assistito cui sia stata accertata da un presidio della Rete una malattia rara inclusa nell'allegato 1 può chiedere il riconoscimento del diritto all'esenzione all'azienda unità sanitaria locale di residenza, allegando la certificazione rilasciata dal presidio stesso.

Art. 6 comma 1.

L'assistito, riconosciuto esente, ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.

DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 12 GENNAIO 2017

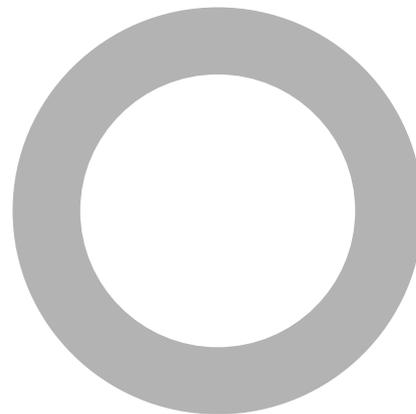
Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502.

Art. 52.

Personae affette da malattie rare

Le persone affette dalle malattie rare indicate nell'allegato 7 al presente decreto hanno diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo delle correlate prestazioni di assistenza sanitaria.

4. I FARMACI ORFANI



I pazienti affetti da malattie rare non possono rimanere esclusi dai progressi della scienza e della terapia, in quanto possiedono gli stessi diritti di tutti gli altri malati. Al fine di stimolare la ricerca e lo sviluppo nel settore dei farmaci orfani, le autorità hanno adottato incentivi in questo settore. L'inizio può essere fatto coincidere con il 1983, con l'adozione dell'Orphan Drug Act negli USA, seguiti da Giappone e Australia nel 1993 e 1997; l'Europa ha deliberato nel 1999 istituendo una politica per i farmaci orfani unificata per tutti i Paesi.

La classificazione di FO avviene quindi in Europa a livello comunitario ai sensi del Regolamento (CE) N. 141/2000, e tiene conto sia della destinazione (MR), che del fatto la commercializzazione di un farmaco destinato al trattamento di una MR non sempre consente di recuperare il capitale investito per la sua ricerca. Peraltro anche una sostanza da utilizzarsi per il trattamento di una malattia frequente potrebbe non permettere un adeguato ritorno dall'investimento, e avere quindi un'indicazione orfana.

Concretamente la norma prevede che possano avere la classificazione di FO, le medicine che:

- curano MR (vd.) oppure patologie per le quali senza incentivi l'investimento necessario a commercializzare il farmaco è improbabile che sia redditizio
- che siano patologie gravi (ovvero comportino minaccia alla vita o debilitazione cronica)
- che non esistano metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia oppure che il farmaco comporti benefici significativi rispetto a quelli esistenti

La "patente" di FO, si perde su richiesta dello sponsor, perdita della protezione brevettuale o quando sia accertata la perdita di anche uno solo dei suddetti requisiti.

QUADRO NORMATIVO

REGOLAMENTO (CE) N. 141/2000, concernente i medicinali orfani.

Art. 3.

Un medicinale è qualificato come medicinale orfano, qualora il suo sponsor sia in grado di dimostrare:

- 1. Che esso è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di una affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità nel momento in cui è presentata la domanda, oppure che esso è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia nella Comunità di una affezione che comporta una minaccia per la vita, di un'affezione seriamente debilitante, o di un'affezione grave e cronica, e che è poco probabile che, in mancanza di incentivi, la commercializzazione di tale medicinale all'interno della Comunità sia tanto redditizia da giustificare l'investimento necessario;*
- 2. e, che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale affezione autorizzati nella Comunità oppure che, se tali metodi esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione.*

Punto n. 1 delle Premesse.

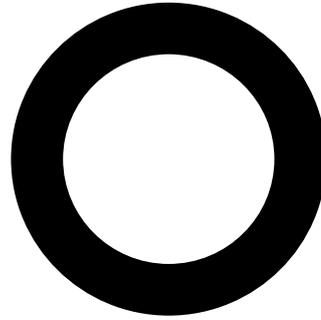
Alcune affezioni si manifestano con tale rarità da non consentire che i costi di sviluppo e commercializzazione di un medicinale destinato alla relativa diagnosi, profilassi o terapia siano recuperati con le probabili vendite; l'industria farmaceutica non sarebbe disposta a sviluppare il medicinale alle normali condizioni di mercato; tali medicinali sono pertanto definiti «orfani».

Art. 5 comma 12.

Un medicinale che ha ottenuto la qualifica di medicinale orfano è cancellato dal Registro comunitario dei medicinali orfani:

- a) su richiesta dello sponsor,*
- b) ove sia accertato, prima della concessione dell'autorizzazione di immissione in commercio, che il medicinale in questione non risponde più ai criteri enunciati all'articolo 3,*
- c) alla scadenza del periodo di esclusiva di mercato di cui all'articolo 8.*





4.1 I NUMERI DEI FARMACI ORFANI

Delle 81 raccomandazioni emesse da Ema nel 2016 per l'approvazione di farmaci, 16 sono i farmaci che hanno ottenuto la designazione di orfani, il 19,7%. Sette di questi medicinali, il 43,75%, sono farmaci oncologici, area tra quelle a maggior sviluppo, seguita dall'area ematologica con il 25% dei farmaci (4 farmaci), da quella metabolica con il 18,75% (3 farmaci) e dalle aree epatologica ed immunologica con il 6,25% (1 farmaco approvato per ciascuna). Il 18,75% dei farmaci orfani autorizzati sono stati sottoposti a procedura accelerata (3 farmaci), sei sono i medicinali orfani che hanno, invece, ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, il 37,5%. Dei 16 farmaci orfani autorizzati, solo 2, entrambi oncologici, sono stati sottoposti sia alla procedura accelerata che all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata.

Per 1 dei farmaci orfani autorizzati, è stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali, relativo a patologia metabolica.¹

Attualmente, nel registro Ema i farmaci registrati con designazione orfana sono 94.

Di questi, l'86,2% sono autorizzati per un'unica indicazione (81 farmaci), il 9,6% circa è autorizzato per due diverse indicazioni (9 farmaci) e, il 4,2% farmaci per più di tre indicazioni (4 farmaci).²

Al 2015 i farmaci orfani autorizzati da EMA sono 87, di cui 66 (inclusi i 13 prodotti classificati con la fascia di rimborsabilità C-nn) risultano commercializzati in Italia al 31 dicembre 2015.

Dei 21 medicinali rimanenti:

- 11 prodotti risultano con stato amministrativo "in domanda", dunque in attesa dell'attribuzione della fascia C-nn
- per 2 medicinali non sono state mai presentate le relative domande di negoziazione della rimborsabilità e del prezzo da parte delle rispettive aziende farmaceutiche
- 8 medicinali sono accessibili sul territorio, tramite ulteriori canali di erogazione (Legge 648 e Art. 8 della Legge 326/2003) che l'Agenzia Italiana del Farmaco mette a disposizione dei pazienti.

Nell'anno 2015, la spesa dei farmaci orfani, comprensiva dell'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche e dell'erogazione in regime di assistenza convenzionata, è pari a 1,2 miliardi di euro circa, corrispondente al 5,5% della spesa farmaceutica.

L'impatto della spesa dei farmaci orfani, classificati nella fascia di non rimborsabilità da parte del SSN, rispetto alla spesa totale dei farmaci orfani è dello 0,85%, 0,11% nel 2014.

Per quanto concerne i consumi, invece, sempre nel 2015 sono state consumate 10,3 milioni di dosi di farmaci orfani, vale a dire appena lo 0,04% del consumo farmaceutico totale.

L'incidenza del consumo dei farmaci orfani non rimborsati da parte del SSN sul consumo totale dei medicinali orfani ammonta all'1,5%, in aumento rispetto all'anno precedente (0,0007%).

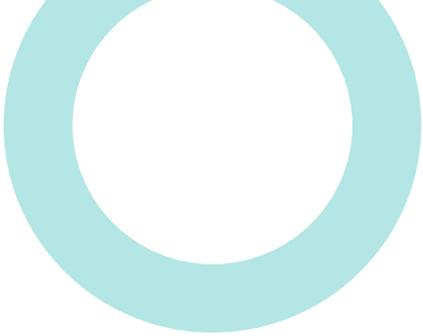
In relazione alle categorie terapeutiche, il 49% della spesa è stato impiegato per gli agenti antineoplastici e immuno-modulatori, seguito da un 20% per i farmaci dell'apparato gastro-intestinale e metabolismo e da un 11% per i medicinali del sistema cardiovascolare.

In riferimento ai consumi, il 41% dei medicinali orfani è assorbito dagli agenti antineoplastici ed immunomodulatori, seguito dai farmaci del sistema cardiovascolare (13%) e dai farmaci del sistema nervoso (11%).³

¹http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/01/WC500219736.pdf

²<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>

³<http://www.aiifa.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2015>



5. GLI INCENTIVI PER I FARMACI ORFANI

La CE, al fine di incoraggiare l'industria farmaceutica e biotecnologica a dedicarsi alla ricerca e allo sviluppo di FO e al fine di favorire lo sviluppo della conoscenza di queste malattie, ha individuato una serie di normative contenenti incentivi per il settore.

Il Consiglio Europeo, con la Raccomandazione 08.06.2009 ha posto l'accento sull'importanza di un'interazione a livello europeo concernente la condivisione, da parte degli Stati Membri, dei dati sul valore terapeutico o clinico del medicinale orfano al fine di ridurre i tempi di attesa per l'accesso a queste specialità medicinali da parte dei soggetti affetti da patologia rara. Incentivi sono poi previsti, in ambito europeo e nazionale, a livello di semplificazione e accelerazione delle procedure di autorizzazione. Tali incentivi sono trattati nei paragrafi che seguono.

5.1 LA RICERCA SUI FARMACI ORFANI

La ricerca rappresenta lo strumento mediante il quale accrescere le conoscenze sulle MR. La ricerca sulle malattie rare, generalmente condotta, non appare sufficiente rispetto al numero delle patologie individuate e rispetto alla eterogeneità delle stesse. Per questo motivo, al fine di incentivare la ricerca nel settore, in ambito europeo e nazionale, vengono individuate varie iniziative.

La ricerca sulle MR, al momento, ha tre principali livelli di finanziamento.

- **internazionali:** l'IRDiRC, creato nel 2011, si propone di favorire la collaborazione internazionale nella ricerca sulle MR. Per raggiungere gli ambiziosi progetti del Consorzio si dovrà in primo luogo potenziare l'attività clinica per rendere disponibili dati e campioni omogenei; dovrà essere promossa la ricerca traslazionale, preclinica e clinica; dovranno essere snellite le procedure etiche e regolatorie
- **europei:** a partire dal 1990, l'Europa ha identificato le malattie rare come una delle aree prioritarie della ricerca all'interno dell'EU Framework Programmes for Research and Technological Development (FP)
- **nazionali:** l'AIFA finanzia la ricerca indipendente con una parte del contributo del 5%, versato dalle Aziende farmaceutiche come previsto dalla legge istitutiva dell'AIFA (Legge n. 326/2003). Una parte di tale fondo è destinata alla realizzazione di ricerche sull'uso dei farmaci e in particolare di sperimentazioni cliniche comparative tra medicinali, tese a dimostrarne il valore terapeutico aggiunto, nonché alle sperimentazioni sui farmaci orfani e sulle malattie rare. Ogni anno viene predisposto un bando, rivolto alle strutture del SSN, agli Istituti di Ricerca, alle Università e alle associazioni non-profit sulle tematiche considerate prioritarie.

Esistono altri fondi dedicati, alcuni sono destinati ad iniziative nell'ambito dei prodotti farmaceutici, altri sono erogati attraverso i bandi emessi dalle Associazioni e dalle Fondazioni private.

Oltre al settore pubblico, anche quello privato interviene sulla ricerca; molte delle risorse impiegate nella sperimentazione, infatti, provengono da aziende private o senza fini di lucro.

A tal proposito, nel Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali 2015 sui dati del 2014, il numero di sperimentazioni cliniche sui medicinali destinati alla cura di malattie rare è pari 23,5%, ben 139 su 592 trial in corso nel 2014; di questi il 44,6 % (62 farmaci) in fase III della sperimentazione e il 38,8% in fase II. Analizzando i dati relativi alla fase I della sperimentazione, si avverte una crescita in positivo del numero dei farmaci potenzialmente autorizzati nell'anno successivo, infatti il 33,3% delle sperimentazioni cliniche autorizzate è relativo a farmaci per malattie rare.

QUADRO NORMATIVO

Legge 326/2003.

Art. 48 comma 19.

Le risorse confluite nel fondo di cui al comma 18 sono destinate dall'Agenzia:

- a) per il 50 per cento, alla costituzione di un fondo nazionale per l'impiego, a carico del SSN, di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie;*
 - b) per il rimanente 50 per cento:*
 - 1. all'istituzione, nell'ambito delle proprie strutture, di un centro di informazione indipendente sul farmaco;*
 - 2. alla realizzazione, di concerto con le regioni, di un programma di farmacovigilanza attiva tramite strutture individuate dalle regioni, con finalità di consulenza e formazione continua dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta, in collaborazione con le organizzazioni di categorie e le società scientifiche pertinenti e le università;*
 - 3. alla realizzazione di ricerche sull'uso dei farmaci ed in particolare di sperimentazioni cliniche comparative tra farmaci, tese a dimostrare il valore terapeutico aggiunto, nonché sui farmaci orfani e salvavita, anche attraverso bandi rivolti agli IRCCS, alle università ed alle regioni;*
 - 4. ad altre attività di informazione sui farmaci, di farmacovigilanza, di ricerca, di formazione e di aggiornamento del personale.*
-



5.2 L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il regolamento (CE) n. 726/2004 stabilisce che alcune tipologie di farmaci, tra cui i farmaci orfani, per ricevere l'Autorizzazione all'immissione in commercio debbano obbligatoriamente essere sottoposti ad una procedura definita "centralizzata".

Tale procedura è condotta da EMA, l'Agenzia Europea per i Medicinali, attraverso il suo Comitato per i Medicinali per uso umano (Committee for Human Medicinal Products o CHMP). Il Comitato, in seguito a valutazione scientifica della documentazione presentata dal richiedente, emana una opinione che viene successivamente trasmessa alla Commissione Europea. A sua volta, la Commissione, emana una Decisione che assume carattere vincolante per tutti gli Stati membri. La procedura centralizzata richiede un tempo pari a 210 giorni.

A livello nazionale, per i farmaci autorizzati mediante la procedura centralizzata, assume un ruolo rilevante l'Ufficio Assessment Europeo, il quale effettua una valutazione scientifica dei dossier di prodotti medicinali innovativi e ad alto valore tecnologico.

Per tali farmaci, l'Ufficio Assessment Europeo di AIFA, con una determina di recepimento, classifica il farmaco in apposita sezione dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità (classe C(nn)).

La classe C(nn) può essere considerata come una classe provvisoria, nella quale vengono inseriti i farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità, la stessa è stata istituita dalla legge n. 189/2012.

Il Regolamento (CE) 141/2000 concernente i medicinali orfani, ha introdotto la possibilità per le aziende produttrici di tali medicinali, di richiedere un parere preventivo all'EMA in merito ai diversi test e prove necessari per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale; il Regolamento prevede, inoltre, l'istituzione di una



procedura per lo sviluppo dei farmaci orfani, che consiste in una consulenza normativa da parte dell'Agenzia, per la definizione del contenuto della domanda di autorizzazione.

Ancora, la Comunità Europea e di conseguenza gli Stati membri, in base a quanto stabilito dal Regolamento su indicato, si impegnano a non concedere ed accettare altre AIC per medicinali analoghi, con le stesse indicazioni terapeutiche per un periodo pari a dieci anni, garantendo di conseguenza un periodo di protezione.

Al fine di incentivare la produzione di medicinali orfani, l'Unione Europea ha previsto, per alcune categorie di medicinali che rispondono a necessità mediche insoddisfatte, la possibilità di concedere delle autorizzazioni all'immissione in commercio basate su dati meno completi rispetto a quelli normalmente richiesti.

A tal proposito, si fa riferimento:

all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata

all'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata in circostanze eccezionali.

a. L'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata

L'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, disciplinata dal Regolamento (CE) n. 507/2006, consiste nella rapida approvazione di un farmaco sulla base di dati clinici meno completi rispetto a quelli generalmente richiesti. Tale forma di autorizzazione, può essere richiesta per un medicinale destinato a un bisogno medico non soddisfatto, per una malattia gravemente invalidante o pericolosa per la vita, per una malattia rara o per l'uso in situazioni di emergenza in risposta a una minaccia per la salute pubblica.

Al fine di conseguire il giusto equilibrio tra la riduzione dei tempi di accesso ai medicinali e le autorizzazioni dei medicinali basate su un rapporto rischio/beneficio sfavorevole, occorre subordinare ad obblighi specifici tali autorizzazioni all'immissione in commercio. È opportuno, infatti, richiedere che il titolare completi o intraprenda determinati studi per confermare che il rapporto rischio/beneficio sia positivo e per risolvere qualsiasi dubbio in merito alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia del prodotto.

L'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata può essere rilasciata quando il comitato ritiene che sebbene non siano forniti dati clinici completi in merito alla sicurezza e all'efficacia del medicinale sia rispettato il rapporto rischio/beneficio del medicinale, quando è probabile che il richiedente possa in seguito fornire dati clinici completi, quando il medicinale è volto a rispondere ad esigenze mediche insoddisfatte e, infine, quando i benefici per la salute pubblica derivanti dalla disponibilità immediata sul mercato del medicinale in questione superano il rischio inerente al fatto che occorranza ancora dati supplementari.

Tale autorizzazione ha valenza pari ad un anno e può, successivamente, essere rinnovata. L'azienda che sviluppa il farmaco ha l'obbligo di condurre altri studi per fornire dati completi, in modo da convertirla in un'autorizzazione standard.

b. L'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata in circostanze eccezionali

L'autorizzazione è rilasciata in circostanze eccezionali che può essere concessa a condizione che il richiedente istituisca meccanismi specifici sulla sicurezza del medicinale e informi le autorità competenti in merito a qualsiasi inconveniente connesso all'utilizzo del medicinale.

Le AIC condizionate si differenziano dalle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate in circostanze eccezionali, le quali generalmente si riferiscono a malattie molto rare. Entrambe le procedure sono previste dall'articolo 14 del Regolamento (CE) n. 726/2004, rispettivamente ai commi 7 e 8. Tuttavia, mentre l'AIC condizionata è rilasciata prima che tutti i dati siano disponibili, e verrà successivamente integrata dai dati mancanti, per un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata in circostanze eccezionali, non sarà mai possibile, in linea di massima, costituire un fascicolo completo.

A livello nazionale si conferma un trattamento teso a facilitare un rapido accesso ai farmaci orfani, la legge n. 189/2012 ha, infatti, previsto la possibilità per l'azienda farmaceutica di presentare domanda di prezzo e rimborso all'AIFA subito dopo il rilascio del parere positivo del CHMP e, dunque, ancora prima che la Commissione Europea abbia rilasciato l'autorizzazione comunitaria alla commercializzazione del farmaco. Tale deroga alla normale procedura è riferibile ai farmaci orfani, ai medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero e ai farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica.

Con la Legge n. 98/2013, è stato attribuito ad AIFA il compito di valutare in via prioritaria i farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica, disponendo di un tempo massimo di valutazione di 100 giorni. (cd. "fast track autorizzativo").



QUADRO NORMATIVO

REGOLAMENTO (CE) N. 141/2000, concernente i medicinali orfani.

Art. 8.

La Comunità e gli Stati membri non accettano altre domande di autorizzazione, non concedono altre autorizzazioni all'immissione in commercio, né accettano richieste relative all'estensione di autorizzazioni all'immissione in commercio, esistenti per medicinali analoghi, con le stesse indicazioni terapeutiche per un periodo di dieci anni.

1. Prima di presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, lo sponsor di un medicinale orfano può chiedere un parere all'Agenzia circa l'effettuazione dei diversi test e prove necessari per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale, conformemente all'art. 51, lettera j), del regolamento (CEE) n. 2309/93.
2. L'Agenzia istituisce una procedura per lo sviluppo dei medicinali orfani, che prevede una consulenza normativa per la definizione del contenuto della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 6 del regolamento (CEE) n. 2309/93.

REGOLAMENTO (CE) N. 726/2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali.

Art. 14 comma 8.

Prima consultazione del richiedente, un'autorizzazione può essere rilasciata subordinandola a taluni obblighi specifici, annualmente riesaminati dall'agenzia. L'elenco di tali obblighi è reso accessibile al pubblico.

In deroga al paragrafo 1, una siffatta autorizzazione ha una validità di un anno, rinnovabile.

La Commissione adotta un regolamento relativo alle modalità di rilascio di tale autorizzazione. Tale misura intesa a modificare elementi non essenziali del presente regolamento completandolo, è adottata secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 87, paragrafo 2 bis.

REGOLAMENTO (CE) N. 507/2006 DELLA COMMISSIONE relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata dei medicinali per uso umano che rientrano nel campo d'applicazione del regolamento (CE) n. 726/2004.

Punto n. 2 delle Premesse.

Nel caso di determinate categorie di medicinali, al fine di rispondere a necessità mediche insoddisfatte dei pazienti e nell'interesse della salute pubblica, può tuttavia risultare necessario concedere autorizzazioni all'immissione in commercio basate su dati meno completi di quelli normalmente richiesti e subordinate ad obblighi specifici, di seguito «autorizzazioni all'immissione in commercio condizionate».

Punto n. 6 delle Premesse.

L'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata è rilasciata prima che tutti i dati siano disponibili. Essa non è tuttavia destinata a rimanere condizionata a tempo indeterminato. Quando vengono forniti i dati mancanti dovrebbe piuttosto essere possibile sostituirla con un'autorizzazione all'immissione in commercio non condizionata, vale a dire non subordinata ad obblighi specifici.

REGOLAMENTO (CE) N. 507/2006 DELLA COMMISSIONE del 29 marzo 2006 relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata dei medicinali per uso umano che rientrano nel campo d'applicazione del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio.

Un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata può essere rilasciata quando il comitato ritiene che, malgrado non siano stati forniti dati clinici completi in merito alla sicurezza e all'efficacia del medicinale, siano rispettate tutte le seguenti condizioni:

- a) il rapporto rischio/beneficio del medicinale, quale definito all'articolo 1, paragrafo 28 bis, della direttiva 2001/83/CE, risulta positivo;
- b) è probabile che il richiedente possa in seguito fornire dati clinici completi;
- c) il medicinale risponde ad esigenze mediche insoddisfatte;
- d) i benefici per la salute pubblica derivanti dalla disponibilità immediata sul mercato del medicinale in questione superano il rischio inerente al fatto che occorranza ancora dati supplementari.

Nelle situazioni di emergenza di cui all'articolo 2, paragrafo 2, può essere rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata anche in assenza di dati farmaceutici o preclinici completi purché siano rispettate le condizioni di cui alle lettere da a) a d) del presente paragrafo.

RACCOMANDAZIONE DEL CONSIGLIO EUROPEO 08.06.2009 (2009/C 151/02).

Con la quale si è evidenziata la necessità di riunire le competenze a livello europeo sulle malattie rare mediante la condivisione dei rapporti di valutazione degli Stati membri sul valore aggiunto terapeutico o clinico dei medicinali orfani a livello comunitario, al fine di ridurre i tempi di attesa per l'accesso ai medicinali orfani per i soggetti affetti da malattie rare.

LEGGE N. 189/2012 (c.d. LEGGE BALDUZZI).

Art.5.

Fatta eccezione per i medicinali per i quali è stata presentata domanda ai sensi del comma 3, i medicinali per i quali è rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio comunitaria a norma del regolamento (CE) n.726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, del regolamento (CE) n.1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, o del regolamento (CE) n.1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, o un'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi del decreto legislativo 24 aprile 2006, n.219, sono automaticamente collocati in apposita sezione, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità, della classe di cui all'articolo 8, comma 10, lettera c), della legge 24 dicembre 1993, n. 537, e successive modificazioni, nelle more della presentazione, da parte dell'azienda interessata, di un'eventuale domanda di diversa classificazione ai sensi della citata disposizione legislativa. Entro sessanta giorni dalla data di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea della decisione della Commissione europea sulla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma del regolamento (CE) n.726/2004, del regolamento (CE) n.1901/2006 o del regolamento (CE) n.1394/2007, l'AIFA pubblica nella Gazzetta Ufficiale un provvedimento recante la classificazione del medicinale ai sensi del primo periodo del presente comma e il suo regime di fornitura. Per i medicinali autorizzati ai sensi del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, le indicazioni della classificazione ai sensi del primo periodo del presente comma e del regime di fornitura sono incluse nel provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio. In ogni caso, prima dell'inizio della commercializzazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a comunicare all'AIFA il prezzo ex factory e il prezzo al pubblico del medicinale. Le disposizioni del presente comma si applicano anche ai medicinali oggetto di importazione parallela.

Art.12, comma 3.

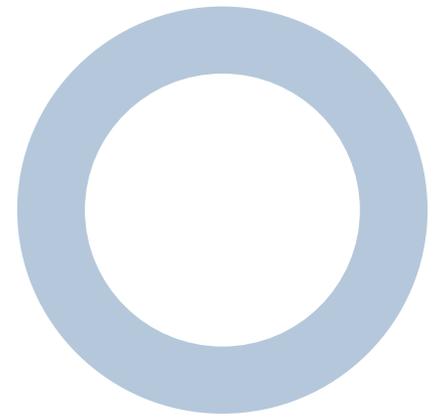
Ha stabilito che l'azienda farmaceutica può presentare domanda di prezzo e rimborso all'AIFA subito dopo il rilascio del parere positivo del CHMP e, dunque, ancora prima che la Commissione Europea abbia rilasciato l'autorizzazione comunitaria alla commercializzazione del farmaco.

DECRETO LEGGE N. 69/2013.

Art. 44, comma 4-ter che modifica la legge n.189/2012 con l'introduzione di un art. 5-bis.

"L'AIFA valuta, ai fini della classificazione e della rimborsabilità da parte del Servizio sanitario nazionale, i farmaci di cui al comma 3, per i quali è stata presentata la relativa domanda di classificazione di cui al comma 1, corredata della necessaria documentazione, in via prioritaria e dando agli stessi precedenza rispetto ai procedimenti pendenti alla data di presentazione della domanda di classificazione di cui al presente comma, anche attraverso la fissazione di sedute straordinarie delle competenti Commissioni. In tal caso, il termine di cui al comma 4, primo periodo, è ridotto a cento giorni. (cd. "fast track autorizzativo").





5.3 IL PRICING DEI FARMACI ORFANI

Il pricing dei farmaci è una competenza nazionale, esercitata in Italia dall'AIFA.

La regolamentazione per i FO segue le stesse indicazioni di tutti gli altri medicinali, sebbene alcune di esse assumano una particolare rilevanza nel caso specifico.

Il prezzo a cui un farmaco verrà eventualmente rimborsato dal SSN è frutto di una negoziazione fra l'Azienda che ne chiede la commercializzazione sul territorio nazionale e l'AIFA.

Quest'ultima deve attenersi ai seguenti criteri:

- rapporto costo/efficacia positivo: il medicinale è ritenuto utile per il trattamento di patologie per le quali non esiste alcuna terapia efficace, o fornisce una risposta più adeguata rispetto a farmaci già disponibili per le medesime indicazioni terapeutiche
- rapporto rischio/beneficio più favorevole rispetto a farmaci già disponibili per le stesse indicazioni
- valutazione dell'impatto economico sul SSN
- miglior rapporto costo terapia /die a confronto con prodotti della stessa efficacia
- stima delle quote di mercato acquisibili
- confronto con i prezzi e i consumi degli altri Paesi europei.

Nella valutazione dell'efficacia e del prezzo di un farmaco l'AIFA si avvale del supporto della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) e del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) e dei dati dei consumi e della spesa farmaceutica forniti dall'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed).

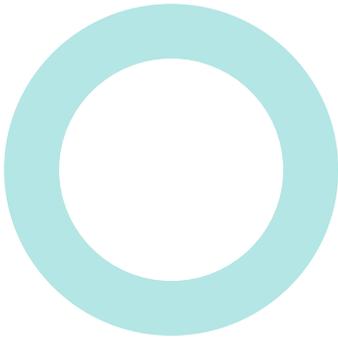
Si noti che l'AIFA adotta quindi un approccio multi-dimensionale, proprio dell'HTA, che deve altresì (fra l'altro):

- provvedere al governo della spesa farmaceutica in un contesto di compatibilità economico-finanziaria e competitività dell'industria farmaceutica, mantenendo l'equilibrio economico relativo al tetto fissato per la spesa farmaceutica convenzionata e ospedaliera
- assicurare innovazione, l'efficienza e la semplificazione delle procedure registrative, in particolare per determinare un accesso rapido ai farmaci innovativi ed ai farmaci per le MR
- favorire e premiare gli investimenti in Ricerca e Sviluppo (R&S) in Italia, promuovendo e premiando la innovatività
- dialogare ed interagire con la comunità delle Associazioni dei malati e con il mondo medico-scientifico e delle imprese produttive e distributive.

Come è evidente, alcuni richiami specifici alle MR e ai FO indica una particolare attenzione al settore che, in estrema sintesi, si trova a dover mediare fra i potenziali conflitti fra criteri di efficienza e sostenibilità.

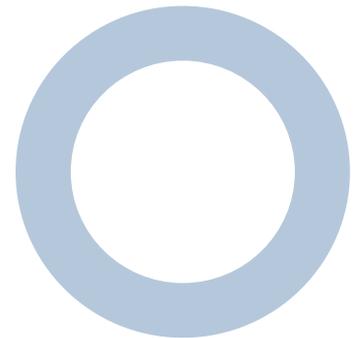
In altri termini, non esiste deroga al criterio della costo-efficacia, che garantisce l'efficienza delle decisioni, ma dove il prezzo compatibile con tale criterio risulta non sufficientemente remunerativo per l'Azienda, entrano in gioco valutazioni sia etiche (diritto dei MR all'accesso), che economiche (remuneratività e incentivo alla ricerca), che trovano riscontro nella prescrizione di valutazioni dell'impatto economico sul SSN, quote di mercato acquisibili, sui prezzi e consumi negli altri Paesi, obiettivo di incentivazione dell'innovazione e dalla ricerca.

In pratica, studi hanno dimostrato che il prezzo dei FO è in media coerente con i criteri della costo-efficacia (Picavet et al. 2015), ma con una forte variabilità, spiegata dall'epidemiologia delle MR.



Queste ultime, ad esempio, vanno da una prevalenza che in Italia può andare da circa 30.000 casi a poche decine, condizionando fortemente le possibilità di fatturato e quindi il ritorno dall'investimento. Conseguentemente il prezzo è in generale adeguato, risultando inversamente proporzionale alle dimensioni del suo mercato. Questa regolarità si evidenzia anche in Italia, come mostrato da Messori et al. (2010) e confermato da Medic et al. (2017), in particolare modo per le patologie ultra-rare.

Sempre a protezione della possibilità di ritorno dell'investimento, i FO in Italia sono esentati dal meccanismo del pay-back, che prevede il ripiano degli sforamenti di spesa da parte delle Aziende farmaceutiche.



QUADRO NORMATIVO

LEGGE N. 147/2013 (LEGGE DI STABILITÀ 2014).

Art. 1, comma 228.

All'articolo 15, comma 8, del decreto-legge 6 luglio 2012, n.95, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 135, sono apportate le seguenti modificazioni:

a) alla lettera h), dopo le parole: «relativi ai medicinali» sono inserite le seguenti: «non orfani e a quelli»;

b) alla lettera i), dopo le parole: «relativi ai medicinali» sono inserite le seguenti: «non orfani e a quelli»;

c) dopo la lettera i) è inserita la seguente:

«i-bis) le disposizioni della lettera i) si applicano anche ai farmaci che rispettano i requisiti previsti dal citato regolamento (CE) n. 141/2000 e che sono elencati nella circolare dell'Agenzia europea per i medicinali EMEA/7381/01/en del 30 marzo 2001, nonché ad altri farmaci, da individuarsi, con apposita delibera dell'AlFA, tra quelli già in possesso dell'autorizzazione all'immissione in commercio, destinati alla cura di malattie rare e che soddisfano i criteri stabiliti dall'articolo 3 del medesimo regolamento (CE) n. 141/2000, e successive modificazioni, ancorché approvati prima della data di entrata in vigore del suddetto regolamento».

DECRETO-LEGGE 6 LUGLIO 2012, N.95.

Art. 15, comma 8, lettera i).

In caso di superamento del budget attribuito all'azienda titolare di farmaci in possesso della qualifica di medicinali orfani ai sensi del Regolamento (CE) n. 141/2000 ((del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999)), che non abbiano la caratteristica di farmaci innovativi, ((la quota di superamento riconducibile a tali farmaci è ripartita)), ai fini del ripiano, al lordo IVA, tra tutte le aziende titolari di AIC in proporzione dei rispettivi fatturati relativi ai medicinali non innovativi coperti da brevetto.

Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

Art.1.

L'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco,..., sono finalizzati a garantire la massima efficienza ed efficacia dell'Agenzia in relazione alla rilevanza delle competenze alla medesima attribuite, la tutela del diritto alla salute, l'unitarietà del sistema farmaceutico, l'accesso ai farmaci innovativi e ai farmaci orfani per le malattie rare, l'equilibrio economico di sistema con rispetto dei tetti di spesa, l'impiego sicuro ed appropriato dei medicinali, gli investimenti in ricerca e sviluppo nel settore farmaceutico e il rafforzamento dei rapporti con le Agenzie degli altri Paesi e con l'Agenzia Europea dei medicinali (EMA).



APPROFONDIMENTI

I PRINCIPALI INTERVENTI IN MATERIA DI MALATTIE RARE E FARMACI ORFANI

NORMATIVA INTERNAZIONALE

1983 - USA, ORPHAN DRUG ACT

L'Orphan Drug Act è una legge federale che definisce lo status legale dei farmaci orfani. Questa legge definisce il 'farmaco orfano' in rapporto alla prevalenza (frequenza) della malattia. Negli Stati Uniti, il concetto di 'farmaco orfano' non copre semplicemente i prodotti farmaceutici o biologici, ma anche i dispositivi medici e prodotti dietetici. Lo status di 'orfano' consente al farmaco di beneficiare degli incentivi per lo sviluppo di questi prodotti fino all'autorizzazione all'immissione in commercio. Questa legge sarà il modello per la successiva normativa europea in tema di farmaci orfani.

NORMATIVA EUROPEA

1999 - DECISIONE N. 1295/1999/CE DEL 29 APRILE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

Ha adottato un programma di azione comunitaria 1999 - 2003 sulle MR con gli obiettivi di: migliorare le conoscenze scientifiche sulle MR e creare una rete europea d'informazione per i pazienti e le loro famiglie; formare e aggiornare gli operatori sanitari, per migliorare la diagnosi precoce; rafforzare la collaborazione internazionale tra le organizzazioni di volontariato e quelle professionali impegnate nell'assistenza; sostenere il monitoraggio delle MR negli Stati Membri.

2000 - LA DEFINIZIONE DI MALATTIA RARA

Le MR sono state identificate dall'UE come uno dei settori della sanità pubblica per i quali è fondamentale la collaborazione tra gli Stati membri e fin dal 1999, con la Decisione n. 1295, sono state oggetto di raccomandazioni comunitarie che hanno portato ad adottare una serie di programmi con obiettivi ampiamente condivisi. Ai sensi del Regolamento n. 141 del 2000 emanato dalla CE sono considerate rare quelle patologie la cui prevalenza non è superiore a 5 su 10.000 abitanti (0,05 per cento della popolazione). Molte patologie, però, sono molto più rare arrivando appena a una frequenza dello 0,001%, cioè un caso ogni 100.000 persone.

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

2000 - UE, REGOLAMENTO COMUNITARIO 141

Il regolamento ha istituito una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinali orfani offrendo incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio di medicinali orfani così qualificati. Sono previsti nello specifico:

- Esclusività di mercato
- Assistenza per l'elaborazione di protocolli
- Altri incentivi: i medicinali qualificati come orfani possono beneficiare di incentivi messi a disposizione dalla Comunità e dagli Stati membri allo scopo di promuovere la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani e in particolare delle misure di aiuto alla ricerca a favore delle piccole e medie imprese previste dai programmi quadro di ricerca e sviluppo tecnologico.

2000 - REGOLAMENTO (CE) N.847

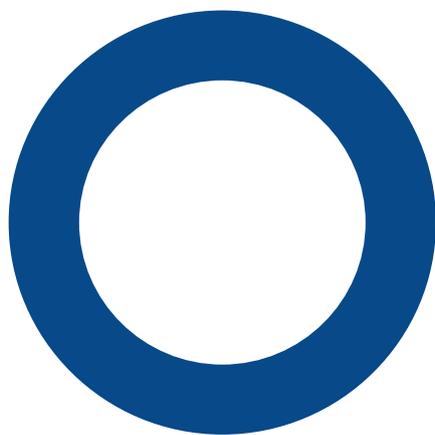
La Commissione individua, nel regolamento in oggetto, i criteri previsti necessari al fine di ottenere la qualifica di medicinale orfano. Nonché la definizione di medicinale <<simile>> e <<cl clinicamente superiore>>.

2003-2008 - PRIMO PROGRAMMA COMUNITARIO

Con il primo programma si è richiamato il valore aggiunto delle organizzazioni dei pazienti con MR, nel creare e nel condividere le conoscenze nei diversi ambiti delle MR.

2004 - DECISIONE DELLA COMMISSIONE 2004/192/EC

Ha istituito la Rare Diseases Task Force (RDTF) presso la Direzione generale salute e consumatori dell'CE (EU - DG Health and Consumer). La RDTF, formata da esperti dei diversi Stati Membri, dai rappresentanti dell'EMA e delle Associazioni dei pazienti, dai responsabili dei progetti di ricerca e sanità pubblica sulle MR finanziati dalla CE, aveva il compito di assistere la Commissione europea (CE) nella promozione delle migliori strategie per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle MR, riconoscendo il valore aggiunto proveniente dal coordinamento delle azioni su scala europea. Gli obiettivi specifici comprendevano il miglioramento dell'informazione sulla diagnosi, lo screening, il trattamento e la cura delle MR; la promozione di reti di centri esperti per la diagnosi e cura delle MR; la promozione della sorveglianza e della disponibilità di dati epidemiologici di elevata qualità e confrontabili a livello europeo; la promozione dello



sviluppo di sistemi di classificazione e codifica internazionale delle MR, anche in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e la promozione della diffusione di buone pratiche cliniche per migliorare la qualità della vita delle persone con MR.

2004 - REGOLAMENTO (CE) n. 726

Il regolamento in questione prevede l'istituzione di una procedura comunitaria di autorizzazione, sorveglianza e farmacovigilanza dei medicinali per uso umano. In particolare prevede che le AIC dei medicinali orfani in UE devono seguire la procedura centralizzata di autorizzazione. Ancora, il CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) può emettere linee guida in materia di programmi di uso compassionevole.

2006 - REGOLAMENTO (CE) n. 1901 (MEDICINALI PEDIATRICI)

Con tale regolamento, viene esteso il periodo di esclusiva di mercato per i medicinali orfani a dodici anni se la domanda di AIC include i risultati di tutti gli studi effettuati in ottemperanza al piano di indagine pediatria approvato.

2006 - REGOLAMENTO (CE) n. 507

Tale regolamento individua una procedura di autorizzazione all'immissione in commercio definita condizionata. Tale procedura viene estesa anche ai farmaci definiti come orfani in funzione del Regolamento n. 141/2000.

2007 - UE: MALATTIE RARE COME SETTORE PRIORITARIO D'AZIONE

La Commissione Europea, nel suo Libro bianco "Un impegno comune per la salute: approccio strategico dell'UE per il periodo 2008-2013" del 23 ottobre 2007 che elabora la strategia dell'UE in materia di salute, ha identificato le malattie rare come settore prioritario d'azione.

2008 - 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", 11 NOVEMBRE 2008

Ha delineato la strategia comunitaria di supporto agli Stati Membri nella diagnosi, nel trattamento e nella cura dei cittadini europei affetti dalle MR, sviluppandola su tre aree principali: miglioramento del riconoscimento e della visibilità delle MR; sostegno ai piani

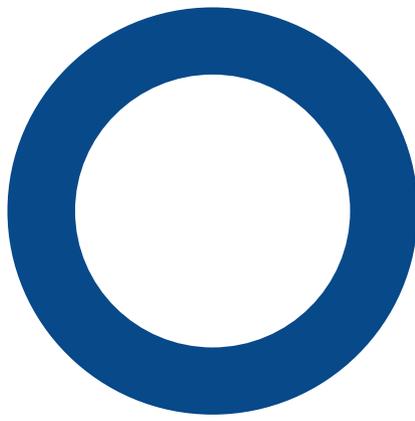
o alle strategie nazionali per le MR nei Paesi membri; rafforzamento della cooperazione e del coordinamento per le MR a livello europeo.

2008-2013 - SECONDO PROGRAMMA DI AZIONE COMUNITARIA SULLE MR 2008-2013

Con il secondo programma è stata individuata una tra le principali linee di azione, lo scambio di informazioni mediante le reti esistenti sulle MR e lo sviluppo di strategie per migliorare la cooperazione transnazionale ed il coordinamento delle attività a livello europeo.

2009 - RACCOMANDAZIONE DEL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA, 8 GIUGNO 2009

Con tale raccomandazione, il Consiglio dell'UE ha invitato gli Stati Membri ad elaborare e adottare, nel quadro dei propri sistemi sanitari e sociali, piani e strategie nazionali per le MR, preferibilmente entro il 2013, sulla base degli orientamenti e delle raccomandazioni elaborati dal progetto europeo EUROPLAN; assicurare che le MR siano adeguatamente codificate e rintracciabili in tutti i sistemi informativi sanitari, nel rispetto delle procedure nazionali, incoraggiando un loro adeguato riconoscimento nei sistemi di assistenza e rimborso nazionali basati sull'International classification of diseases (ICD); incentivare la ricerca sulle MR e promuovere la partecipazione dei ricercatori ai progetti di ricerca sulle MR finanziati a vario livello, compreso quello comunitario; individuare centri esperti nel proprio territorio nazionale entro la fine del 2013 e valutare la possibilità di promuoverne la creazione; promuovere la partecipazione di tali centri alle reti europee; 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 di screening; consultare i pazienti sulle politiche nel settore delle MR, facilitare l'accesso dei pazienti alle informazioni aggiornate; promuovere le attività svolte dalle organizzazioni dei pazienti, compresa la sensibilizzazione, la formazione, lo scambio di informazioni e le migliori pratiche, la costruzione di reti e il coinvolgimento dei pazienti maggiormente isolati; garantire, in collaborazione con la Commissione, avvalendosi di 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 - DECISIONE DELLA CE N. 2009/872/EC, 30 NOVEMBRE 2009

Con tale decisione è stata istituita il Comitato europeo di esperti sulle malattie rare, European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD), in sostituzione della RDTF. Il Comitato ha l'obiettivo di coadiuvare la CE nell'elaborazione e nell'attuazione delle azioni comunitarie nel settore delle MR, in collaborazione con gli Stati Membri, le autorità europee competenti in materia di ricerca e sanità pubblica e gli altri soggetti che operano nel settore.

2014 - ERN - Reti di Riferimento Europeo. Decisioni della Commissione (2014/286/UE e 2014/287/UE).

I Centri di expertise per le MR sono individuati dagli Stati Membri quali strutture "esperte" per la diagnosi e cura di pazienti con MR in una definita area geografica. Essi includono o coordinano competenze multidisciplinari, contribuiscono a elaborare protocolli diagnostico-terapeutici, linee guida e buone pratiche cliniche e sono collegati con i laboratori specializzati e con le altre strutture (es. riabilitative), partecipano ad attività di ricerca scientifica, contribuiscono alla formazione dei medici, dei paramedici e dei professionisti non medici, forniscono informazioni e collaborano con le associazioni dei pazienti. Sono collegati con altri Centri di expertise nazionali ed europee

2014 - REGOLAMENTO (UE) n. 536

Con tale Regolamento, l'UE, raccomanda l'opportunità di incentivare lo sviluppo di farmaci orfani e di medicinali destinati a soggetti affetti da malattie gravi, debilitanti e spesso potenzialmente letali, quali le malattie ultra-rare. Gli Stati Membri dovrebbero effettuare una valutazione rapida ma approfondita per le sperimentazioni cliniche riguardanti condizioni cliniche fortemente letali e debilitanti, per le quali non esistono, o esistono in misura limitata, opzioni terapeutiche.

NORMATIVA ITALIANA

2001 - DM 279/2001, LA LEGGE QUADRO DELLE MALATTIE RARE

Il Decreto Ministeriale n. 279 del 2001 al fine di assicurare specifiche forme di tutela ai soggetti affetti da malattie rare, ha istituito la Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare. La Rete è costituita da Presidi accreditati,

preferibilmente ospedalieri, appositamente individuati dalle Regioni, aventi documentata esperienza in attività diagnostica o terapeutica specifica per le malattie rare e da Centri interregionali che, oltre a coordinare i Presidi della Rete, gestiscono il Registro interregionale delle malattie rare (in coordinamento con il Registro nazionale istituito presso l'Istituto superiore di sanità), lo scambio delle informazioni con gli altri Centri e con organismi internazionali competenti, l'informazione ai cittadini ed alle associazioni dei malati e dei loro familiari in ordine alle malattie rare ed alla disponibilità dei farmaci.

Il decreto reca l'elenco delle malattie rare per le quali è riconosciuto il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria. Non tutte le patologie a bassa prevalenza, infatti, presuppongono l'esonero dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ma solamente quelle presenti nell'elenco allegato al D.M. 279/2001.

2008 - CREAZIONE DEL CENTRO NAZIONALE MALATTIE RARE (CNMR/ISS)

Nel 2008, con il Decreto n. 157, è stato creato presso l'ISS il CNMR (Centro Nazionale per le Malattie Rare) con missione di ricerca, consulenza e documentazione sulle malattie rare e farmaci orfani finalizzata a prevenzione, trattamento e sorveglianza.

2012 - DECRETO MINISTERIALE 158

Ha disposto la riformulazione delle malattie rare.

2012 - LEGGE N. 135 DEL 7 AGOSTO

La legge del 7 agosto 2012 n. 135 e il successivo DL n. 158 del 13 settembre 2012 "Decreto Balduzzi". In particolare in caso di sfondamento del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera a livello nazionale, i titolari di medicinali orfani per quanto di loro competenza sullo sfondamento nazionale vengono esclusi dal ripiano.

2013-2016 - IL PRIMO PIANO NAZIONALE MALATTIE RARE

Il Piano nazionale malattie rare 2013-2016, approvato in Conferenza Stato-Regioni il 16 ottobre 2014, analizza gli aspetti più critici dell'assistenza, focalizzando l'attenzione sull'organizzazione della rete dei Presidi, sul sistema di monitoraggio, sui problemi legati alla codifica delle MR e alle banche dati, ma soprattutto sul percorso diagnostico e assistenziale,

senza dimenticare gli strumenti per l'innovazione terapeutica e il ruolo delle Associazioni. L'obiettivo del piano è lo sviluppo di una strategia integrata, globale e di medio periodo, sulle malattie rare, centrata sui bisogni assistenziali della persona e della sua famiglia e definita con il coinvolgimento di tutti i portatori di interesse.

2016 - LA LEGGE SULLO SCREENING NEONATALE METABOLICO ALLARGATO

La legge n.167/2016 'Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie' approvata il 4 agosto 2016 e in vigore dal 15 settembre 2016 prevede l'obbligo per tutte le regioni di offrire a tutti i nuovi nato lo screening metabolico allargato neonatale per circa 40 malattie metaboliche rare per le quali sono disponibili o sono in arrivo terapie efficaci. La legge è ancora nella prima fase di attuazione.

2017 - DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI DEL 12 GENNAIO

Il nuovo Decreto sostituisce integralmente il DPCM 29 novembre 2001, con cui erano stati definiti per la prima volta le attività, i servizi e le prestazioni che il Servizio sanitario nazionale (SSN) è tenuto a fornire a tutti i cittadini, gratuitamente o dietro pagamento di una quota di partecipazione (ticket), con le risorse raccolte attraverso la fiscalità generale. Il Decreto, inoltre, ha aggiornato gli elenchi di malattie rare, croniche e invalidanti che danno diritto all'esenzione dal ticket inserendo più di 110 entità, tra malattie rare singole e gruppi, e 6 nuove patologie croniche.

GLOSSARIO

AIC: Autorizzazione all'Immissione in Commercio di un farmaco.

AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco): l'organo che si occupa della valutazione delle nuove terapie e dell'autorizzazione per l'immissione in commercio in Italia.

CE: Comunità Europea.

CHMP: il Comitato per i Farmaci per Uso Umano, responsabile della preparazione dei pareri dell'EMA su tutte le questioni riguardanti i medicinali per uso umano.

CNB: Comitato Nazionale per la Bioetica, con la funzione di supportare l'orientamento degli operatori normativi.

COMP: il Comitato per i medicinali orfani, responsabile del parere positivo sulla designazione di farmaco orfano.

CPR: Comitato Prezzi e Rimborso AIFA.

CTS: Commissione Tecnico Scientifica AIFA.

EMA (European Medicines Agency): l'organo che si occupa della valutazione delle nuove terapie e dell'autorizzazione per l'immissione in commercio in Europa.

ERNs: European Reference Networks.

EUCERD: Comitato di Esperti delle Malattie Rare dell'Unione Europea.

FDA (Food&Drug Administration): l'organo che si occupa della valutazione delle nuove terapie e dell'autorizzazione per l'immissione in commercio negli Stati Uniti.

FO: Farmaci Orfani.

FP: Framework Programmes for Research and Technological Development.

HTA: Health Technology Assessment. E' un processo multidisciplinare che sintetizza le informazioni relative agli aspetti clinici, sociali, economici ed etici di una tecnologia sanitaria in maniera sistematica, trasparente e robusta.

ICD: International classification of diseases.

IRDIRC: International Rare Diseases Research Consortium.

MR: Malattie Rare.

NORD: National Organization for Rare Disorders.

OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità.

ORD: Office of Rare Diseases.

ORPHAN DRUG ACT: è una legge federale che definisce lo status legale dei farmaci orfani.

ORPHANET: portale mobile per le malattie rare

OsMED: Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali.

PNMR: Piano Nazionale Malattie Rare

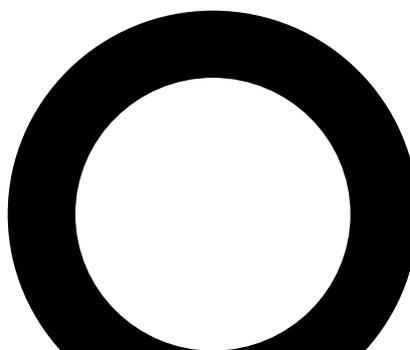
QALY: Quality-Adjusted Life-Year

RD ERNS: Recommendations on rare Diseases European Reference Networks.

R&S: Ricerca e Sviluppo.

SSN: Sistema Sanitario Nazionale.

UE: Unione Europea.



SITOGRAFIA

All'interno di questa sezione è possibile trovare il riferimento ai siti, aggiornati al 2017, da cui scaricare ulteriori documenti di interesse.

Piano Nazionale delle Malattie rare: http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_2153_allegato.pdf

Rapporto OsMed: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/rapporto_osmed_2015_aifa-acc.pdf

Elenco Farmaci orfani AIFA: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/lista_farmaci_orfani_31.03.2017.pdf

Elenco Farmaci orfani EMA: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>

Parere Comitato Nazionale per la Bioetica, "Farmaci orfani per le persone affette dalle malattie rare":
http://presidenza.governo.it/bioetica/pdf/Malattie_rare_25112011.pdf

REGOLAMENTO (CE) N. 141/2000, concernente i medicinali orfani:
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=IT>

REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano:
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=IT>

REGOLAMENTO (CE) N. 726/2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia Europea per i medicinali:
http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_it.pdf

REGOLAMENTO (CE) N. 507/2006 DELLA COMMISSIONE, relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata dei medicinali per uso umano che rientrano nel campo d'applicazione del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio:
http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_507/reg_2006_507_it.pdf

DECRETO PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 12 GENNAIO 2017, Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/03/18/17A02015/sg>

DECRETO 18 MAGGIO 2001, N. 279 Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie:
http://www.regione.lazio.it/binary/rl_sanita/tbl_normativa/DM_MinSan_18052001_279.1155205772.pdf

LEGGE N. 189/2012 (c.d. LEGGE BALDUZZI): http://www.iss.it/binary/ogap/cont/legge_189_2012.pdf

DECRETO LEGISLATIVO N. 124/1998, Ridefinizione del sistema di partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie e del regime delle esenzioni:
http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1998/04/30/098G0180/sg;jsessionid=VyN9ObmeEB0lltuaW+rrNg__ntc-as2-guri2a

DECRETO LEGISLATIVO N. 502/1992– allegato 7 (elenco malattie rare esenti): <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=18/03/2017&redaz=17A02015&artp=12&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001>

DECRETO LEGGE N. 69/2013: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2013/06/21/13G00116/sg>

LEGGE N. 147/2013 (LEGGE DI STABILITÀ 2014): <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2013/12/27/13G00191/sg>

DECRETO LEGGE N. 95/2012: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2012/07/06/012G0117/sg>



Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità

C.R.E.A. Sanità (Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità) è un Consorzio, senza fini di lucro, promosso dall'Università di Roma Tor Vergata e la FIMMG (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale). Il Consorzio è nato nel luglio 2013, raccogliendo l'esperienza ventennale e le competenze di un team multidisciplinare di ricercatori coordinati, sempre presso l'Università di Tor Vergata, dal Prof. Federico Spandonaro, attualmente Presidente del Consorzio. Team che negli anni è divenuto un punto di eccellenza per la ricerca economica e organizzativa in campo sanitario.

C.R.E.A. Sanità - Consorzio Ricerca Economica Applicata in Sanità

www.creasanita.it

Contatti: barbara.polistena@uniroma2.it



L'Osservatorio Malattie Rare OMAR è l'unica testata giornalistica, in Italia ed in Europa, esclusivamente focalizzata sulla tematica delle malattie rare e dei farmaci orfani e ad accesso interamente gratuito. Nato nel 2010, in sette anni ha costruito stretti rapporti di scambio di informazioni e di collaborazione con il mondo delle associazioni pazienti, con le istituzioni, con i medici e i ricercatori attivi nel settore e con le aziende farmaceutiche impegnate nel settore dei farmaci orfani.

Il portale ha ottenuto la certificazione Hon Code per l'affidabilità dell'informazione medica.

Osservatorio Malattie Rare – O.Ma.R.

www.ossevatoriomalattierare.it

Contatti: direttore@ossevatoriomalattierare.it



WWW.OSSERVATORIOFARMACIORFANI.IT