



## **DISEGNO DI LEGGE**

**d'iniziativa della senatrice BAIO**

**COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 3 MAGGIO 2010**

Disposizioni in materia di malattie rare, nonché di regolamentazione dell'autorizzazione temporanea d'utilizzo (ATU) di farmaci orfani destinati alla cura delle medesime

ONOREVOLI SENATORI. – Fin dalla XIII legislatura si cerca di richiamare l'attenzione su una tematica importantissima che purtroppo non ha ancora ottenuto adeguata attenzione da parte del legislatore: le malattie rare. L'associazione culturale «Giuseppe Dossetti: i valori. Sviluppo e tutela dei diritti» ha avuto un ruolo indispensabile nel suscitare e sviluppare le tematiche che hanno portato alla redazione del presente disegno di legge per la realizzazione del diritto alla salute per tutti i cittadini, stabilito dall'articolo 32 della Costituzione.

Il 29 febbraio 2008 si è celebrata la prima giornata europea delle malattie rare: per la prima volta organizzazioni di pazienti di diversi paesi in rappresentanza di una grande varietà di malattie rare hanno collaborato in grande scala per un'importante campagna in favore della ricerca sulle malattie rare. Nella maggior parte dei Paesi europei ed extraeuropei (ad esempio in Canada) si sono tenuti conferenze stampa e *forum* di discussione e si sono organizzate marce e raccolte di fondi, al fine di migliorare la conoscenza dei bisogni delle persone colpite da una malattia rara.

Le malattie rare sono una serie di patologie diverse tra loro e accomunate dal fatto di interessare un numero limitato di persone, da cui la loro definizione di «rare».

Il numero delle malattie rare è stimato dall'Organizzazione mondiale della sanità intorno a 5.000, l'80 per cento delle quali di origine genetica, anche se il manifestarsi delle patologie e la loro concentrazione cambiano a seconda dei paesi interessati.

Il Congresso degli Stati Uniti d'America, per esempio, ha fissato la soglia dei 200.000 casi rapportati alla popolazione totale, mentre il Parlamento europeo ha defi-

nito un limite di prevalenza non superiore a cinque casi per ogni 10.000 abitanti degli Stati membri dell'Unione europea.

Le malattie rare, purtroppo, sono fortemente invalidanti e chi ne è colpito spesso non riesce a sopravvivere.

L'arbitraria definizione di «rara» non ha agevolato il processo di ricerca e di attenzione sulle cause delle malattie rare, se non da parte di centri privati, con la conseguenza non solo di non offrire al paziente cure adeguate e una diagnosi tempestiva, ma soprattutto di lasciarlo isolato nell'affrontare la propria malattia insieme alla sua famiglia.

La scarsa disponibilità di conoscenze scientifiche, che scaturisce proprio dalla rarità, determina spesso lunghi tempi di latenza tra l'esordio della patologia e la diagnosi, cosa che incide negativamente sulla prognosi del paziente. Inoltre, le industrie farmaceutiche, a causa della limitatezza del mercato di riferimento, hanno scarso interesse a sviluppare la ricerca e la produzione dei cosiddetti «farmaci orfani», potenzialmente utili per tali patologie.

La rarità incide anche sulle possibilità della ricerca clinica, in quanto la valutazione di nuove terapie è spesso resa difficoltosa dall'esiguo numero di pazienti arruolabili nei *trial* clinici.

Il ricorso a una casistica multicentrica può, inoltre, diminuire la qualità dello studio, in quanto i criteri di reclutamento e di trattamento dei pazienti da sottoporre a *trial* clinici possono essere disomogenei.

La rarità della malattia fa scaturire un'altra conseguenza per la stessa, ovvero l'essere «orfana», in quanto non riceve le attenzioni e il sostegno economico-sociale adeguati.

L'incapacità dello Stato di sopperire alle esigenze dei cittadini esige un'appropriata ri-

sposta legislativa in grado di salvaguardare il malato e di sostenerlo durante l'evolversi della malattia.

L'Italia è sempre stata sensibile a questo tema, inserendolo tra i punti fondamentali del piano sanitario nazionale già nel triennio 1998-2000, elaborato dall'allora Ministro della sanità Rosy Bindi.

In seguito, grazie al regolamento di cui al decreto del Ministro della sanità 18 maggio 2001, n. 279, lo stesso Ministero ha stabilito l'esenzione dai costi sanitari per circa 350 patologie, ma soprattutto ha istituito il registro nazionale delle malattie rare presso l'Istituto superiore di sanità, il quale è destinato a raccogliere i dati epidemiologici forniti dai vari centri regionali, al fine di avere una visione organica delle malattie rare e di favorire, conseguentemente, la ricerca su di esse.

Negli ultimi anni, anche grazie alla continua attività di sensibilizzazione portata avanti dalle associazioni dei pazienti, sono stati raggiunti importanti risultati per sopprimere alle esigenze di coloro che sono affetti da patologie rare, tra cui si ricordano, a titolo esemplificativo, le importanti risorse impegnate per la ricerca nella legge 27 dicembre 2006, n. 296 (legge finanziaria 2007), e l'istituzione, presso l'Istituto superiore di sanità, del Centro nazionale per le malattie rare.

A livello europeo la Commissione europea ha pubblicato la comunicazione dell'11 dicembre 2008, COM (2008) 679 definitivo: «Malattie rare: una sfida per l'Europa» al fine di definire una strategia globale per le malattie rare, che permetta di intensificare in tutta l'Europa la cooperazione e il mutuo sostegno in questo delicato settore e agli Stati membri di adottare le proprie strategie nazionali e regionali.

Anche a livello dei singoli Stati membri ci sono segnali importanti di una crescente attenzione e sensibilità delle forze politiche verso tali patologie.

Si ricordano, a titolo di esempio, oltre alla Francia, che già da tempo si è dotata di un

Piano nazionale per le malattie rare, e dove già dal 1994 è in vigore l'autorizzazione temporanea di utilizzo dei farmaci orfani, la Spagna, il cui Ministro della salute ha recentemente annunciato l'istituzione di un gruppo di lavoro finalizzato allo sviluppo di una strategia nazionale per le malattie rare; il Belgio, in cui è stata istituita una Commissione nazionale per le malattie rare e i farmaci orfani, composta da rappresentanti delle organizzazioni dei pazienti, dell'industria, dei centri terapeutici e delle farmacie ospedaliere e da membri del Parlamento, al fine di sviluppare una strategia finalizzata a incrementare l'attenzione per le problematiche connesse alle malattie rare e al rimborso dei farmaci orfani; anche in Romania è stata presentata, alla fine del 2007, una proposta di piano nazionale per le malattie rare, attualmente all'esame del Ministro della salute.

Il presente disegno di legge definisce, all'articolo 1, cosa si intende per malattia rara e per farmaco orfano, sulla base di quanto previsto dal regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999.

L'Autorizzazione temporanea di utilizzo (ATU) di cui all'articolo del presente disegno di legge ha come finalità quella di consentire l'utilizzo di un farmaco orfano e destinato alla cura di malattie rare o gravi, prima ancora che lo stesso abbia ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, purché il farmaco sia in fase di sviluppo e non vi sia una valida alternativa terapeutica con un farmaco regolarmente autorizzato.

Nell'ordinamento francese è altissima l'attenzione nei confronti della possibilità di garantire comunque accesso alle cure ai pazienti in tutti i casi nei quali, di fronte ad una malattia rara (ma anche solo «seria»), non vi sia una valida alternativa terapeutica con un farmaco registrato. Da quanto emerge dai rapporti dell'Agenzia francese, dal 1994 più di 400 prodotti sono stati oggetto di ATU, con la possibilità di far accedere i pa-

zienti alle cure in media dodici mesi prima dell'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Nel nostro ordinamento la possibilità di accedere a farmaci non ancora dotati di autorizzazione all'immissione in commercio è limitata ai casi disciplinati dal decreto del Ministro della salute 8 maggio 2003, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 173 del 28 luglio 2003 (cosiddetto «uso compassionevole»), e dal decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648 (medicinali inseriti in appositi elenchi). In entrambi i casi, i farmaci privi di autorizzazione possono essere somministrati ai pazienti solo in presenza di sperimentazioni cliniche in fase già avanzata.

Lo schema dell'ATU mutuato dal sistema francese, applicato ai farmaci destinati alla cura di malattie rare o orfane o gravi, consentirebbe ai pazienti di avere disponibili tali farmaci con largo anticipo rispetto ai tempi necessari alla conclusione degli studi clinici ed all'ottenimento dell'autorizzazione alla commercializzazione. Come noto, infatti, il percorso autorizzativo di detta tipologia di farmaci è molto lungo e reso difficoltoso dal fatto che, solitamente, gli studi clinici richiedono molto tempo, *in primis* per la difficoltà di reclutare pazienti, che per definizione sono pochi, vista la tipologia delle malattie (rare e orfane). Da qui la necessità di dislocare le sperimentazioni in diversi Paesi, con conseguente ulteriore aggravio dal punto di vista dei tempi necessari alla relativa conduzione.

L'ATU che qui si propone, così come nel sistema francese, consentirebbe al paziente di

accedere all'utilizzo dei farmaci purché siano in fase di sviluppo clinico.

La responsabilità della domanda di autorizzazione dovrebbe competere al medico richiedente, al quale spetta la valutazione circa il beneficio che il paziente ricaverebbe dall'utilizzo del farmaco stesso.

La domanda di autorizzazione, da presentare all'AIFA, dovrebbe comunque essere corredata da un *dossier* predisposto dall'azienda produttrice, nel quale sarebbero riportate tutte le informazioni disponibili, ivi compresi dati di letteratura, sulla qualità farmaceutica del prodotto, nonché sulla sua efficacia e sicurezza nell'indicazione richiesta dalla domanda. Dovrebbero inoltre essere indicati gli studi clinici già iniziati o quelli in programma.

In considerazione della *ratio* posta alla base dell'ATU, la sua durata dovrebbe essere temporanea (si propone tre anni) in quanto l'ATU non può e non deve risultare sostitutiva dell'autorizzazione alla commercializzazione. Conseguentemente, l'ATU riferita ad un farmaco cesserebbe in ogni caso di essere applicabile nel caso di ottenimento da parte di quel farmaco della autorizzazione all'immissione in commercio.

Per assicurare un maggiore e diretto controllo sulla somministrazione di detti farmaci, l'utilizzo degli stessi dovrebbe avvenire esclusivamente in ambiente ospedaliero. Detti farmaci sarebbero forniti gratuitamente ai pazienti, con oneri a carico del Servizio sanitario nazionale o, in caso di farmaci emoderivati, prodotti nell'ambito delle convenzioni stipulate ai sensi della legge 21 ottobre 2005, n. 219, delle regioni.

## DISEGNO DI LEGGE

---

### Art. 1.

1. Ai fini della presente legge e di quanto previsto dal regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, si intende per:

*a)* «malattia rara»: la patologia che comporta un rischio di vita o gravemente invalidante per l'essere umano e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nell'ambito dei Paesi membri dell'Unione europea, nonché quella inserita tra le patologie dell'elenco allegato al regolamento di cui al decreto del Ministro della sanità 18 maggio 2001, n. 279;

*b)* «farmaco orfano»: il medicinale destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di una patologia di cui alla lettera *a)*, o destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di un'affezione che comporta una minaccia per la vita, seriamente debilitante ovvero grave e cronica, e la cui produzione e immissione sul mercato, in mancanza di specifici incentivi, risultano finanziariamente svantaggiose per le imprese farmaceutiche a causa della domanda insufficiente a coprire i relativi oneri.

### Art. 2.

1. È consentito l'utilizzo temporaneo di un farmaco orfano prima che lo stesso abbia ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, purché sia in fase di sviluppo clinico.

2. Nei casi previsti dal comma 1 l'utilizzo del farmaco orfano munito di autorizzazione temporanea d'utilizzo (ATU) è consentito esclusivamente in assenza di una valida al-

ternativa terapeutica con farmaci regolarmente autorizzati alla commercializzazione in territorio nazionale e quando è possibile ritenere che il paziente tragga beneficio dall'utilizzo del farmaco orfano medesimo. L'utilizzo di farmaci emoderivati muniti di ATU è consentito solo qualora gli stessi provengano da plasma nazionale.

### Art. 3.

1. Nei casi previsti dall'articolo 2, l'utilizzo temporaneo di un farmaco orfano è autorizzato dall'agenzia italiana del farmaco (AIFA), a seguito di domanda presentata da un medico specialista del servizio sanitario nazionale, operante in una azienda ospedaliera, di cui è il titolare. La domanda è sottoscritta altresì dal farmacista ospedaliero della struttura presso la quale è somministrato il farmaco orfano, il quale provvede materialmente al suo inoltro all'AIFA a mezzo *fax*.

2. La domanda di cui al comma 1 contiene i dati identificativi del paziente, l'indicazione dei motivi che giustificano l'utilizzo del farmaco orfano sprovvisto di autorizzazione all'immissione in commercio, nonché la descrizione del trattamento previsto con dose, modalità di somministrazione e durata. Nella domanda è descritta la procedura seguita dal medico richiedente per informare il paziente o il suo legale rappresentante sull'assenza di alternative terapeutiche, sugli eventuali rischi e sui benefici della terapia proposta.

3. La domanda di cui al comma 1 è corredata di un *dossier* predisposto a cura dell'azienda farmaceutica produttrice del farmaco orfano, contenente:

a) ogni informazione disponibile sulla qualità farmaceutica del farmaco orfano, nonché sulla sua sicurezza ed efficacia. Per tale finalità sono riportate tutte le sospette reazioni avverse, gravi e non, di cui l'azienda farmaceutica è a conoscenza;

b) l'elenco degli studi clinici già avviati o programmati, in Italia o all'estero, relativi al farmaco orfano medesimo.

4. L'AIFA si pronuncia sulla domanda di ATU del farmaco orfano entro sessanta giorni dalla sua presentazione.

5. In caso di rilascio di ATU del farmaco orfano, la durata della stessa è indicata dall'AIFA e non può essere superiore a tre anni. L'ATU del farmaco orfano è rilasciata in favore del medico titolare della domanda. La stessa contiene altresì espressa autorizzazione in favore dell'azienda produttrice a fornire il farmaco orfano, nelle indicazioni e per le finalità temporaneamente autorizzate. L'AIFA provvede a trasmettere l'ATU a mezzo *fax* al farmacista ospedaliero della struttura presso la quale il farmaco orfano è somministrato, il quale provvede altresì ad informare il medico specialista titolare della domanda e l'azienda farmaceutica produttrice del farmaco orfano medesimo.

6. Qualora si ravveda la necessità di prolungare il trattamento, può essere presentata all'AIFA domanda di rinnovo dell'ATU da parte del titolare dell'ATU stessa ovvero di altro medico specialista del servizio sanitario nazionale. La domanda di rinnovo contiene l'indicazione delle ragioni che giustificano la continuazione del trattamento e fornisce informazioni circa la sua efficacia e sicurezza sul caso specifico.

7. L'AIFA emana un provvedimento di diniego dell'ATU qualora non sussistano le condizioni richieste dalla presente legge per il rilascio. Il provvedimento di diniego dell'AIFA deve essere opportunamente motivato.

8. L'ATU del farmaco orfano può essere sospesa per un periodo non superiore a tre mesi o definitivamente revocata, per ragioni di salute pubblica ovvero quando vengano meno le condizioni in base alle quali è stata rilasciata.

9. L'ATU del farmaco orfano cessa in ogni caso di essere applicabile nel caso in

cui il farmaco medesimo ottenga l'autorizzazione all'immissione in commercio. Al fine di assicurare ai pazienti continuità nel trattamento, il provvedimento di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio indica la data entro la quale l'ATU cessa di avere effetti, tenendo in considerazione i tempi necessari ad assicurare la disponibilità del prodotto conforme alla autorizzazione all'immissione in commercio.

#### Art. 4.

1. I farmaci orfani per i quali sia stata rilasciata l'ATU possono essere utilizzati esclusivamente in ambiente ospedaliero e sono forniti gratuitamente ai pazienti, con oneri a carico del servizio sanitario nazionale. Per i farmaci emoderivati, i relativi oneri sono a carico delle regioni, nell'ambito delle convenzioni stipulate con le aziende produttrici secondo quanto previsto dalla legge 21 ottobre 2005, n. 219.