dossier

XV legislatura

# La disciplina dei farmaci orfani e delle malattie rare in alcuni Paesi (Francia, Germania, Regno Unito, Spagna, Stati Uniti)

gennaio 2007
n. 97

servizio studi del Senato

ufficio ricerche sulle questioni
del lavoro e della salute

# Servizio Studi

**Direttore** Daniele Ravenna

# Segreteria

tel. 6706_2451

## Uffici ricerche e incarichi

**Settori economico e finanziario**
Capo ufficio: ------
M. Magrini _3789

**Questioni del lavoro e della salute**
Capo ufficio: M. Bracco _2104

**Attività produttive e agricoltura**
Capo ufficio: M.T. Stolfi _3927
D. Bassetti _3787

**Ambiente e territorio**
Capo ufficio: G. Filippetta _2973

**Infrastrutture e trasporti**
Capo ufficio: F. Colucci _2988

**Questioni istituzionali, giustizia e cultura**
Capo ufficio: ------
A. Sansò _3435
S. Biancolatte _3659
S. Marci _3788

**Politica estera e di difesa**
Capo ufficio: ------
A. Mattiello _2180

**Questioni regionali e delle autonomie locali, incaricato dei rapporti con il CERDP**
Capo ufficio: F. Marcelli _2114

**Legislazione comparata**
Capo ufficio: ------

## Documentazione

**Documentazione economica**
Emanuela Catalucci _2581
Silvia Ferrari _2103
Simone Bonanni _2932
Luciana Stendardi _2928
Michela Mercuri _3481
Domenico Argondizzo _2904

**Documentazione giuridica**
Vladimiro Satta _2057
Anna Henrici _3696
Gianluca Polverari _3567
Chiara Micelli _3521
Antonello Piscitelli _4942

I dossier del Servizio studi sono destinati alle esigenze di documentazione interna per l'attività degli organi parlamentari e dei parlamentari. Il Senato della Repubblica declina ogni responsabilità per la loro eventuale utilizzazione o riproduzione per fini non consentiti dalla legge. I contenuti originali possono essere riprodotti, nel rispetto della legge, a condizione che sia citata la fonte.

XV legislatura

# La disciplina dei farmaci orfani e delle malattie rare in alcuni Paesi (Francia, Germania, Regno Unito, Spagna, Stati Uniti)

gennaio 2007
n. 97

a cura di: Mario Bracco
hanno collaborato: Silvia Ferrai, Simone Bonanni, Luciana Stendardi, Michela Mercuri, Chiara Micelli

Classificazione Teseo: Farmaci. Medicinali. Malattie. Stati esteri.

# I N D I C E


Francia ..... Pag. 1
Germania ..... " 7
Regno Unito..... " 9
Spagna ..... " 11
Stati Uniti..... " 15

# FRANCIA

In Francia, in materia di malattie rare, già a partire dagli anni Ottanta, sono state messe in atto diverse iniziative, quali la creazione di Téléthon (1987) da parte dell'AFM (*Association française contre les myopathies*[1]), la costituzione di un'apposita struttura - presso il Ministero della salute e delle solidarietà - dedicata ai farmaci orfani (1995), l'attivazione del portale informativo multilingue *Orphanet* (1997).

Tra i soggetti che operano in materia, si ricorda il GIS; esso è un gruppo di studio, con sede presso l'*Institut des maladies rares* e sorto nel 2002 per iniziativa di istituzioni pubbliche. Il gruppo ha il compito di coordinare le azioni che vengono svolte dai diversi soggetti nel campo della cura delle malattie rare, rivolgendo particolare attenzione all'aspetto della registrazione delle malattie stesse, alla raccolta del materiale biologico ed alla gestione delle banche dati.

Tra le altre iniziative in Francia, si ricordano: una forma di partenariato pubblico-privato, iniziata nel 2001, mediante la quale è stata allestita la rete "GenHomme", dedicata allo studio della genomica umana e dell'innovazione medica; la costituzione, sempre nel 2001[2], del *Comité national de génétique clinique*, come organo consultivo del Ministro della salute e delle solidarietà sulle politiche in favore della cura e della ricerca sulle malattie rare; l'inserimento della cura di tali patologie nell'àmbito delle priorità del Programma ospedaliero di ricerca clinica.

La legge n. 2004-806 del 9 agosto 2004 - concernente le politiche per la sanità - inserisce la cura delle malattie rare tra le maggiori priorità di intervento nel campo della salute pubblica. Per la definizione articolata delle relative strategie, la legge rinvia, con riferimento al periodo intercorrente fino al 2008, ad un piano nazionale, il quale è stato adottato nel novembre 2004 dal Ministro della salute e delle solidarietà e dal Ministro della ricerca (Piano nazionale per le malattie rare 2005-2008).

Il Piano - per la cui attuazione sono stanziati complessivamente 98,46 milioni di euro - individua nei *centres de référence pour la prise en charge des maladies rares*[3] le strutture di eccellenza deputate - con riferimento ad una malattia rara o ad un gruppo di malattie rare - alla diagnosi ed alla definizione di strategie terapeutiche, psicologiche ed assistenziali nonché al coordinamento della ricerca scientifica in materia. I centri concorrono altresì, per le patologie in esame, allo svolgimento dell'attività di sorveglianza epidemiologica e di quella di formazione e di informazione del personale sanitario, dei malati e dei loro familiari.

---

[1] Associazione francese contro le miopatie.
[2] *Arrêté* del 31 ottobre 2001.
[3] Centri di riferimento per le malattie rare.

Il Piano prevede l'attivazione, entro il 2008, di circa 100 *centres de référence* (per essi è destinato un finanziamento complessivo di 40 milioni di euro).

Si ricorda che, negli anni 2004-2006, ne sono stati costituiti 103. La costituzione dei centri avviene con decreto del Ministro della salute e delle solidarietà (previo parere di un apposito organismo previsto nel Piano, il *Comité National Consultatif de Labellisation*), per un periodo di cinque anni; decorsi questi ultimi, il rinnovo dell'accreditamento dei centri è subordinato ad una valutazione positiva dell'attività svolta.

Il Piano nazionale individua dieci principali linee di intervento in materia di malattie rare. Esse consistono (tra parentesi si indicano le relative risorse, previste, come detto, per il periodo 2005-2008):

- nell'incremento delle conoscenze epidemiologiche (2 milioni di euro);
- nel riconoscimento della specificità delle medesime malattie;
- nello sviluppo dell'informazione (2,8 milioni di euro);
- nell'attuazione di un'adeguata formazione degli operatori sanitari, ai fini del miglioramento del riconoscimento delle patologie (0,4 milioni di euro);
- nell'organizzazione dello *screening* e dell'accesso ai test diagnostici (20 milioni di euro);
- nel miglioramento dell'accesso alle cure e del trattamento dei malati (30 milioni di euro[4]);
- nel potenziamento dell'attività di ricerca, della produzione e della distribuzione commerciale dei farmaci orfani;
- nel soddisfare le esigenze di assistenza specifica dei malati;
- nella promozione della ricerca e dell'innovazione, con particolare riferimento ai trattamenti (43,1 milioni di euro);
- nello sviluppo del partenariato, all'interno del Paese ed a livello europeo (0,16 milioni di euro).

Più in dettaglio, con riferimento a ciascuna di tali linee di intervento, si ricorda quanto segue:

- relativamente al miglioramento delle conoscenze epidemiologiche, il Piano demanda all'*Institut national de veille sanitaire*[5] il coordinamento del monitoraggio, con lo scopo, tra l'altro, di sviluppare, in collaborazione con organismi internazionali quali l'OMS e il *Rare Diseases Task Force*, una nomenclatura ed una classificazione adeguate per le malattie rare.

  Tra l'altro, il suddetto *Institut* deve: elaborare le specifiche epidemiologiche per i *centres de référence*; implementare il sistema di registrazione delle malattie rare; svolgere uno studio epidemiologico sulla mortalità dovuta alle malattie in esame; raccogliere informazioni

---

[4] Il Piano ricorda che, in merito, è stato già previsto uno stanziamento anche per il 2004, pari a 10 milioni di euro.

[5] Istituto nazionale di vigilanza sanitaria.

sul livello di handicap e sull'inserimento sociale, educativo e professionale dei pazienti;

- riguardo al riconoscimento della specificità delle malattie rare, gli obiettivi del Piano sono: l'inclusione di tutte le malattie rare gravi, invalidanti e onerose nel novero delle malattie a lungo termine - per le quali ultime trova applicazione un regime di rimborso specifico -; l'estensione delle fattispecie di rimborso di alcuni prodotti (farmaci o apparecchiature mediche); la revisione del regime di rimborso dei costi di trasferta del paziente (superando il criterio del centro di trattamento più vicino); il miglioramento delle conoscenze sulle patologie in esame, nell'àmbito dei servizi medici erogati dall'assicurazione sanitaria nazionale, al fine di evitare il rifiuto ingiustificato delle richieste di rimborso;
- con riferimento allo sviluppo dell'informazione sulle malattie rare, il Piano indica le seguenti misure: l'incremento del livello di informazioni disponibili su Internet in lingua francese, potenziando, tra l'altro, il portale multilingue *Orphanet* ed ampliando le voci dell'enciclopedia medica sulle malattie rare, consultabile (sul suddetto portale) sia dai pazienti sia dagli operatori; il miglioramento, in collaborazione anche con le associazioni dei malati, degli specifici servizi informativi telefonici in materia; lo sviluppo di informazioni specifiche sulle malattie rare, adeguate alle esigenze di determinate categorie (quali gli insegnanti o gli assistenti sociali); il miglioramento dell'istruzione terapeutica; la divulgazione, anche presso il "grande pubblico", del Piano medesimo;
- riguardo allo svolgimento di un'adeguata formazione da parte degli operatori sanitari ai fini del miglioramento del riconoscimento delle patologie, il Piano prevede: talune misure relative alla formazione medica iniziale; un'istruzione medica continuativa, anche mettendo in linea sul summenzionato portale *Orphanet* i programmi di formazione; interventi in merito alla formazione iniziale e a quella continuativa del personale paramedico; l'adozione di programmi di formazione per i consulenti genetici e per gli operatori sanitari che lavorino con pazienti affetti da malattie rare; l'incremento del flusso delle informazioni mediche;
- riguardo allo *screening* ed all'accesso ai test diagnostici, il Piano richiede il miglioramento: dell'organizzazione dei programmi di *screening* per la popolazione e di *screening* per i singoli individui; della disponibilità dei test diagnostici, in particolare nel campo della biologia molecolare; dell'accessibilità alle tecniche di procreazione medicalmente assistita, con esclusione - limitatamente all'applicazione di esse nel contesto della diagnosi pre-impianto - di ogni forma di *ticket*. Si prevede, inoltre, con riferimento alle attività di *screening*, lo

svolgimento sia di campagne informative (anche presso il "grande pubblico") sia di corsi di formazione per gli operatori sanitari.
Si ricorda che, nell'àmbito dell'attuazione del Piano, il Ministro della salute e delle solidarietà ha proposto agli ospedali universitari l'impiego di "pacchetti" di diagnosi genetica molecolare, per testare malattie del metabolismo, endocrine, e malattie ematiche ereditarie non maligne;

- per il miglioramento dell'accesso al trattamento e della qualità dell'assistenza sanitaria, il Piano fa riferimento: all'attività dei summenzionati *centres de référence* (cfr. *supra*); alla costituzione di reti sanitarie e medico-sociali, le quali possono godere - sempre che sussista una *partnership* con un *centre de référence* - anche dei finanziamenti pubblici (diversi da quelli previsti dal Piano) concernenti le reti di assistenza sanitaria o socio-sanitaria; allo sviluppo degli strumenti per il coordinamento all'interno delle reti assistenziali;
- riguardo allo sviluppo dei farmaci orfani, il Piano prevede tra l'altro: la conferma dell'esenzione, in relazione alla produzione di medicinali orfani, delle imposte e dei contributi normalmente dovuti dall'industria farmaceutica al sistema sanitario nazionale ed all'Agenzia francese per la sicurezza sanitaria dei prodotti relativi alla salute (Afssaps); il mantenimento dell'istituto dell'autorizzazione temporanea all'uso, il quale consente l'impiego dei farmaci privi dell'autorizzazione all'immissione in commercio, qualora essi siano ritenuti efficaci e provvisti di un adeguato livello di sicurezza.
  Si ricorda che l'autorizzazione temporanea (*Autorisation temporaire d'utilisation* - ATU) è rilasciata dall'Afssaps, con riferimento a malattie gravi o rare, qualora sussistano i presupposti summenzionati e non esistano altri trattamenti appropriati. Essa è di due tipi: ATU nominativa, rilasciata per un singolo paziente, sotto la responsabilità del medico curante[6], e ATU riguardante un gruppo di malati, che vengono seguìti secondo criteri definiti da un protocollo di somministrazione terapeutica[7];
- riguardo al potenziamento dell'assistenza ai pazienti affetti da malattie rare, il Piano fa riferimento: allo sviluppo delle fonti di informazioni per i malati, le loro famiglie, le associazioni e gli operatori; alla creazione di collegamenti tra i summenzionati *centres de référence* e le *maisons départementales des personnes handicapées*[8]; alla conciliazione delle specificità delle malattie rare con le esigenze personali dei pazienti;

---

[6] Secondo dati forniti dall'Afssaps, nel solo 2004 sono state rilasciate oltre 24.000 ATU nominative (relative, in complesso, alla somministrazione di più di 180 medicinali).

[7] Il sito internet dell'Afssaps contiene una lista delle autorizzazioni temporanee all'uso.
Si ricorda qui che tale sito reca altresì una lista ufficiale dei farmaci clinici per la cura delle malattie rare e fornisce pareri scientifici gratuiti sulle medesime malattie.

[8] Queste ultime sono strutture dipartimentali che offrono un accesso unificato per i diritti e le prestazioni previsti in favore dei portatori di handicap.

- con riferimento alla promozione della ricerca, il Piano prevede: il rafforzamento della priorità, nell'àmbito del Programma ospedaliero di ricerca clinica, delle ricerche nel campo delle patologie in esame; l'attuazione di un apposito programma pluriennale di ricerche, finanziato dall'*Agence Nationale de la Recherche*, nel campo medesimo - programma che concerne le seguenti aree: epidemiologia; tipizzazione genetica e molecolare delle malattie; fisiopatologia; sviluppo dei test diagnostici; ricerca terapeutica; valutazione delle prestazioni dei sistemi di trattamento ed assistenza e delle conseguenze psico-sociali delle malattie -;
- per lo sviluppo del partenariato, il Piano prevede tra l'altro: il concorso al coordinamento (all'interno del Paese) delle diverse associazioni; la promozione di un coordinamento a livello europeo relativamente ad alcuni profili (disponibilità dei test biologici per le malattie molto rare e controllo di qualità dei medesimi test; certificazione dei centri di riferimento clinici e biologici; finanziamento delle ricerche; sviluppo di indicatori di sanità pubblica, al fine di monitorare l'evoluzione delle condizioni di salute dei pazienti; condivisione delle esperienze di operatori ed associazioni nell'assistenza ai malati).

## GERMANIA

In Germania, non esiste una specifica normativa sui medicinali orfani.

Tuttavia, la legge tedesca sui medicinali (*Arzneimittelgesetz*), recentemente modificata[9], reca una serie di disposizioni idonee ad agevolare la disponibilità dei farmaci orfani.

Si tratta, in primo luogo, della norma che disciplina il cosiddetto "uso compassionevole" (*compassionate use*). Tale disposizione, introdotta nel 2005 a séguito delle modifiche apportate dalla "14ª legge di modifica della legge sui medicinali", prevede la possibilità di impiegare un farmaco anche in assenza di autorizzazione, in favore di pazienti affetti da una malattia gravemente invalidante o da una malattia considerata potenzialmente letale e che non possano essere curati in modo soddisfacente con medicinali già autorizzati (articolo 21, comma 2, numero 6, della legge sui medicinali). La formulazione di tale norma ricalca la definizione di uso compassionevole prevista dall'articolo 83, paragrafo 2, del Regolamento (CE) n. 726/2004, cui la disposizione espressamente rinvia[10].

Si ricorda che la disciplina tedesca prevede una procedura accelerata di autorizzazione per i medicinali di grande utilità terapeutica (nell'àmbito dei quali possono rientrare i farmaci destinati al trattamento di malattie rare). In particolare, ai sensi dell'articolo 28, comma 3, della legge sui medicinali, qualora risulti di interesse pubblico, in ragione della grande utilità terapeutica del farmaco, la distribuzione commerciale del medesimo, la documentazione relativa alle prove analitiche, farmacologiche, tossicologiche o cliniche svolte può venir ampliata anche dopo l'autorizzazione del medicinale stesso, ed è anche possibile eseguire in un secondo momento le ulteriori prove che si rivelino necessarie per valutare pienamente il prodotto.

Si segnala, inoltre, che il Ministero federale per l'istruzione e la ricerca (BMBF) ha approvato il 30 novembre 2000 uno speciale programma di incentivi[11], diretto a promuovere le attività di ricerca sulle malattie rare

---

[9] *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln* (*Arzneimittelgesetz*), riformulata per intero con comunicazione del 12 dicembre 2005 (BGBl. I, pag. 3394) - a séguito della "14ª Legge di modifica della legge sui medicinali" del 29 agosto 2005 - e modificata, da ultimo, dall'articolo 12 della legge del 14 agosto 2006 (BGBl. I, pag. 1869).

[10] Al riguardo, si segnala che la definizione di cui all'articolo 83, paragrafo 2, del Regolamento (CE) n. 726/2004 coincide sostanzialmente con quella menzionata (nell'àmbito dell'individuazione dei criteri per l'identificazione dei farmaci orfani) nel quinto considerando della premessa del Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani.

[11] *Förderrichtlinien zur Einrichtung von Netzwerke zu seltenen Erkrankungen*, reperibile sul sito http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/766.php.

(nell'àmbito di un più vasto programma di ricerca sanitaria del Governo federale[12]).

Gli incentivi, che ammontano complessivamente a 25 milioni di euro (per il periodo intercorrente fino al 2008), riguardano la costituzione di una rete nazionale per 10 gruppi di malattie rare. I progetti di ricerca hanno avuto inizio nel 2003 e coinvolgono gruppi accademici nazionali, centri clinici, laboratori specializzati ed associazioni di pazienti[13].

Anche le amministrazioni dei Länder e degli enti locali dispongono stanziamenti in favore della ricerca sulle malattie rare. Nel 1999, ad esempio, il comune di Wiesfeld ha finanziato (per un importo pari a 100.000 marchi tedeschi) il progetto di ricerca sulla sindrome CDG dell'università di Münster.

Al fine di garantire la trasparenza, la sicurezza e il controllo di un corretto impiego dei medicinali, tutti i farmaci, inclusi quelli orfani, sono registrati in una banca dati denominata AMIS (*Arzneimittelinformationssystem*), gestita dall'Istituto tedesco per la documentazione e l'informazione medica (DIMDI).

---

[12] *Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen*. Ulteriori informazioni sono reperibili sul sito http://www.dlr.de/PT.

[13] Per una panoramica sull'àmbito e la durata dei diversi gruppi di ricerca, nonché sugli importi dei singoli incentivi, è possibile consultare il sito http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/416.php.

## REGNO UNITO

Nel Regno Unito, non esiste una specifica disciplina sui farmaci orfani e le malattie rare.

Appositi programmi per la cura di malattie che colpiscono meno di un individuo su 50.000 sono gestiti dal *National Specialist Commissioning Advisory Group* (NSCAG) (organismo che dipende direttamente dal Ministero della salute)[14]. Tali programmi vengono svolti in un numero limitato di centri specializzati e sono destinati ad un ben definito gruppo di pazienti. I servizi ed il relativo finanziamento sono decisi a livello centrale dal Ministero della salute britannico.

Nell'àmbito del Servizio sanitario nazionale britannico, l'Agenzia indipendente NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) è responsabile della valutazione dei costi e dell'efficacia dei trattamenti e dei farmaci. A tal fine, essa definisce linee guida, valide a livello nazionale, sull'opportunità che gli organismi locali responsabili per la sanità pubblica (i PCTs, *Primary Care Trusts*) rimborsino taluni trattamenti o medicinali.

All'interno dell'Agenzia, è sorto il dibattito circa l'esigenza di una disciplina specifica sui farmaci relativi a malattie rare. In un rapporto al Governo del 16 marzo 2006[15], il NICE ha sottolineato che alcuni medicinali destinati a malattie che colpiscono meno di 5 individui su 10.000 (parametro corrispondente a quello adottato dalla disciplina comunitaria in materia di farmaci orfani) sono già stati valutati con le usuali metodologie (relative al rapporto tra costi e benefici per la salute). Il rapporto rileva altresì che non sono forniti criteri, da parte del Servizio sanitario nazionale britannico, per la valutazione dei medicinali destinati alla cura di malattie con incidenza minore di un individuo su 50.000 (farmaci cosiddetti "ultra-orfani", in base al parametro corrispondente a quello usato dal NSCAG)[16].

Sebbene all'emanazione delle norme comunitarie sui medicinali orfani non sia seguìta l'adozione di specifici provvedimenti nell'ordinamento britannico, occorre ricordare che la definizione di farmaco orfano, posta dal Regolamento dell'Unione europea n. 141/2000, è stata recepita dal Regolamento n. 592 del 2000[17], che ha novellato il Regolamento n. 1116 del 1995[18]. Quest'ultimo reca la

---

[14] Dal Rapporto annuale 2005/2006 del NSCAG, reperibile presso il sito http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/NSCAG, risulta che sono attivi trentuno programmi in Inghilterra.

[15] NICE, *Appraising Orphan Drugs*, reperibile presso il sito http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=296850.

[16] A tale proposito, si segnala che, in un'interrogazione parlamentare svolta presso la *House of Commons* il 4 dicembre 2006, il Governo ha confermato che non esiste attualmente alcun piano del Servizio sanitario nazionale britannico relativo alla valutazione dei farmaci ultra-orfani (HC Deb, 4 Dec 2006, 454 c166W).

[17] *The Medicines for Human Use and Medical Devices (Fees and Miscellaneous Amendments) Regulations 2000*.

disciplina fiscale relativa all'autorizzazione all'immissione in commercio, alle licenze e alle certificazioni per i medicinali per uso umano nel Regno Unito. L'articolo 2 del Regolamento n. 1116, come modificato dal suddetto Regolamento n. 592 del 2000, mutua la definizione di medicinale orfano adottata a livello comunitario. Sempre ai sensi delle novelle di cui al Regolamento n. 592, la misura delle tasse periodiche dovute per la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio per i farmaci orfani, e per il mantenimento della stessa, si colloca nelle fasce meno onerose tra quelle ivi stabilite.

Per quanto riguarda la fornitura di farmaci, si ricorda che, nell'ordinamento britannico, il Regolamento n. 3144 del 1994[19] prevede una procedura per la somministrazione di medicinali che non abbiano l'autorizzazione all'immissione in commercio. Caratteristica peculiare di tale procedura (la quale non è limitata ai farmaci orfani) è il carattere nominativo (*named patient supply*). Essa è, infatti, diretta a singoli pazienti: il prodotto farmaceutico (c.d. *special*) è fornito in conformità a quanto richiesto da un medico che svolga la professione nel Regno Unito, e viene usato dai pazienti sotto la sua diretta responsabilità. Il farmaco non può essere oggetto di pubblicità. E' esclusa, in ogni caso, l'applicazione della suddetta procedura, qualora esista un corrispondente medicinale, regolarmente autorizzato all'immissione in commercio, che possa ugualmente soddisfare le esigenze dei pazienti.

---

[18] *The Medicines (Products for Human Use – Fees) Regulations 1995.*

[19] *The Medicines for Human Use (Marketing Authorisations Etc.) Regulations 1994.*

## SPAGNA

In Spagna, la nuova Legge sul Farmaco (L. n. 29 del 26 luglio 2006[20], "per la garanzia e l'uso razionale dei farmaci e dei prodotti sanitari") consente (articolo 2, comma 3) che il Governo adotti misure speciali in relazione alla produzione, importazione e distribuzione dei farmaci, al fine di assicurarne l'approvvigionamento.

La norma specifica che, nel caso dei "farmaci orfani", come definiti dal Regolamento (CE) n. 141/2000, e dei "farmaci privi di interesse commerciale", il Governo può adottare altre misure, relative al regime economico e fiscale di tali medicinali. Si ricorda che per "farmaci privi di interesse commerciale" si intendono quelli dei quali manchi o vi sia una limitata somministrazione sul mercato nazionale, benché essi siano necessari per il trattamento di determinate patologie.

L'articolo 109, comma 1, della citata Legge sul farmaco esclude, per il caso di produzione di farmaci privi di interesse commerciale, l'applicazione dell'imposta relativa alle prestazioni di servizi o allo svolgimento di attività in materia di medicinali.

La prima disposizione aggiuntiva alla legge, inoltre, prevede (comma 1, lettera *f)*) che, al fine di sviluppare e dare impulso alle attività necessarie in materia di somministrazione di farmaci e prodotti sanitari, il Ministero della sanità e del consumo, oltre alle funzioni attribuitegli dalla disciplina legislativa, sviluppi anche quelle relative alla promozione della produzione e della commercializzazione di "farmaci privi di interesse commerciale".

In Spagna, la ricerca scientifica e industriale sulle malattie rare è sostenuta dalle seguenti istituzioni:

- l'Istituto per la Salute Carlo III, che finanzia progetti di ricerca (di singoli soggetti o di reti di ricerca);
- l'Istituto di Ricerca sulle Malattie Rare – IIER, facente parte del suddetto Istituto per la Salute Carlo III e costituito nel 2003[21], con il compito di promuovere la ricerca clinica e di base sulle malattie rare. Esso ha ricevuto finanziamenti per 9 milioni di euro nel 2004;
- le Reti Tematiche di Ricerca Cooperativa (RTICS). Esse sono strutture organizzative formate da un insieme variabile di centri e gruppi di ricerca in biomedicina; tali centri (di natura pubblica o privata) devono - ai fini della costituzione di una Rete Tematica - far riferimento, nel loro complesso, ad almeno quattro Comunità Autonome.

---

[20] "Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios" (pubblicata sul BOE n. 178 del 27 luglio 2006). Il provvedimento abroga e sostituisce interamente la precedente legge sulla materia (L. n. 25 del 20 dicembre 1990), riproducendo in termini analoghi le norme già in essa contenute sui farmaci orfani o privi di interesse commerciale.

[21] SCO/3158/2003, del 7 novembre 2003.

Le Reti in esame hanno come obiettivo la realizzazione di progetti di ricerca cooperativa di interesse generale.
Il sistema è stato fondato nel 2002.
Nel 2004, esso ha ricevuto 6,68 milioni di euro. Le Reti sono finanziate attraverso l'Istituto per la Salute Carlo III;

- la Federazione Spagnola delle Malattie Rare – FEDER, comprendente tutte le associazioni di pazienti affetti da malattie rare. Essa raccoglie e versa fondi per la ricerca.
  Si ricorda che le associazioni dei pazienti sono sostenute da fondi pubblici e privati.

Specifiche procedure di informazione scientifica in relazione ai farmaci orfani sono attivate dall'Agenzia Spagnola del Farmaco e dei Prodotti Sanitari (AEMPS). Un Piano per l'identificazione di tali prodotti e per sostenerne lo sviluppo (nel contesto delle indicazioni dell'Agenzia Europea del Farmaco) verrà messo a punto dalla suddetta Agenzia Spagnola.

Le misure di pubblica informazione comprendono:

- il Sistema informativo sulle malattie rare in Spagna – SIERE, rispetto al quale sono in cantiere progetti per aggiornare il sistema e completarlo con informazioni epidemiologiche;
- specifiche pagine web di reti di ricerca quali REpIER, INERGEN, GIN, ORGEN, REDEMETH, REC-GEN;
- una lista, sul sito web REpIER, dei farmaci orfani disponibili.

Misure di prevenzione, diagnosi precoce e gestione delle malattie rare sono assicurate da programmi nazionali di *screening* neonatali e dall'attività dei centri di diagnosi sulle malattie genetiche e metaboliche.

Misure di coordinamento nazionale sono dettate da un Comitato direttivo ministeriale e dall'Istituto di Ricerca sulle Malattie Rare. Nel dicembre 2002, è stato istituito un Comitato nazionale di etica per le malattie rare. Per il 2007 si prevede la creazione di centri di riferimento nazionali per le malattie rare.

Si segnalano, in particolare, le attività svolte, in materia di malattie rare, da due organizzazioni dell'Istituto per la Salute Carlo III: il Centro di Ricerche sulla Sindrome dell'Olio Tossico[22] e sulle Malattie Rare - CISATER e l'Istituto di Ricerca sulle Malattie Rare.

Il CISATER[23] ha il compito di sostenere la ricerca e di definire un Programma Nazionale di Ricerca nel settore.

---

[22] La Sindrome dell'Olio Tossico costituisce la malattia rara più rilevante in Spagna.

[23] Istituito dall'art. 7 del R.D. n. 1893 del 2 agosto 1996 e ridefinito dall'Ordinanza ministeriale del 27 dicembre 2001.

Il Centro ha sviluppato una serie di azioni intese al miglioramento della conoscenza degli aspetti patogeni, epidemiologici e clinici della Sindrome dell'Olio Tossico ed alla realizzazione di altre attività di pubblica salute relative alle malattie rare, seguendo le raccomandazioni dell'Unione europea. Tra le altre iniziative, il CISATER ha attivato il SIERE, cioè il già menzionato sistema informativo sulle malattie rare, ed ha promosso l'inclusione delle malattie medesime tra gli obiettivi prioritari dei finanziamenti per la ricerca dell'Istituto per la salute Carlo III. Il Centro partecipa a diverse reti di ricerca nazionali ed europee e lavora alla realizzazione di una banca dati di materiale biologico a gestione centralizzata.

Riguardo al già menzionato Istituto di Ricerca sulle Malattie Rare, si ricorda che esso persegue i seguenti piani di azione:

1. Piano d'azione nell'àmbito della Ricerca, i cui fini sono quelli di: identificare l'incidenza delle malattie rare, definendo un sistema informativo su base epidemiologica; promuovere la ricerca clinica, di base, socio-sanitaria e socio-economica delle malattie rare, all'interno del Piano Nazionale di Ricerca Scientifica, Sviluppo e Innovazione Tecnologica (Piano I+D+I) e in collaborazione con i servizi sanitari del Sistema Sanitario Nazionale; ricercare le cause e la patogenia della Sindrome dell'Olio Tossico; elaborare e aggiornare periodicamente un censimento delle risorse impegnate in attività relative alle malattie rare; promuovere e coordinare una banca dati di materiale biologico sulle malattie medesime;
2. Piano d'azione tecnico-assistenziale, i cui obiettivi sono quelli di: identificare, in collaborazione con i servizi sanitari delle Comunità Autonome, le unità cliniche di riferimento per le malattie rare; operare affinché venga assicurata un'adeguata cura sanitaria ai pazienti affetti dalle malattie in esame, in collaborazione con i servizi sanitari delle Comunità Autonome ed i coordinatori delle summenzionate Reti Tematiche di Ricerca Cooperativa; informare sulla pertinenza scientifica, tecnica ed etica dei test clinici relativi a farmaci orfani o ad altri farmaci o dispositivi, con riferimento all'ampliamento dell'impiego dei medesimi per malattie rare e senza pregiudizio delle competenze di altri organi dell'Amministrazione sanitaria; promuovere azioni-pilota di innovazione, in relazione alla cura clinica e socio-sanitaria delle malattie rare, costituendo gruppi di esperti che stabiliscano criteri di comportamento e contribuiscano ad elaborare protocolli clinico-terapeutici di consenso scientifico; promuovere una cura sanitaria di qualità e specializzata per i malati della Sindrome dell'Olio Tossico;
3. Piano d'azione per la Docenza, i cui fini sono quelli di: organizzare e sviluppare (attraverso le Scuole Nazionali della Salute e di Medicina del Lavoro), per il corpo docente in materia di Patologie Umane di Bassa Prevalenza, corsi generali o specifici sulle malattie rare e sulla Sindrome dell'Olio Tossico, in collaborazione con le Comunità Autonome e con gli organismi docenti, professionali e scientifici;

4. Piano d'azione per l'Informazione, inteso a sviluppare un sistema informativo sulle malattie rare che raggiunga tutti i professionisti delle diverse aree sanitarie.

## STATI UNITI

La legislazione statunitense in materia di farmaci orfani risale al 1983, anno di approvazione dell'*Orphan Drug Act*[24].

Questa legge, che modifica il *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*, reca la nozione di malattia o circostanza rara. Esse sono quelle che concernono meno di 200 mila persone negli Stati Uniti o per le quali, nonostante il superamento di tale soglia, non esiste nessuna ragionevole prospettiva di recuperare i costi di sviluppo e di distribuzione del farmaco sul territorio nazionale.

La definizione di farmaco orfano - che deriva da quella di malattia o circostanza rara summenzionata - è stata estesa ai dispositivi medici e agli alimenti dietetici (*health food products*)[25].

La legge ha istituito, presso il Dipartimento del Governo federale *of Health and Human Services*, un'Ufficio per lo sviluppo dei farmaci e dei dispositivi orfani, l'OOPD (*Office of Orphan Products Development*), con il compito di promuovere la disponibilità di prodotti sicuri ed efficaci per il trattamento delle malattie rare e di coordinare gli enti, pubblici e privati, ai fini dello sviluppo dei prodotti orfani.

All'OOPD deve essere sottoposta la richiesta per il riconoscimento della qualifica di farmaco orfano. In particolare, la domanda deve comprendere:

- i dati amministrativi (nome e indirizzo del promotore e del produttore, denominazione comune internazionale del farmaco, nome commerciale del medesimo);
- una descrizione della malattia alla cui cura è destinato il medicinale e le condizioni d'uso previste;
- l'autorizzazione, data dal promotore alla *Food and Drug Administration* (FDA)[26], a pubblicare le informazioni sul prodotto;
- l'entità e le altre principali caratteristiche della fascia di popolazione suscettibile di cure negli Stati Uniti;
- una descrizione del farmaco e del suo rapporto rischio/beneficio; una sintesi dei principali dati pre-clinici e clinici, riguardanti l'uso del prodotto; la documentazione di base relativa al medesimo;
- una stima dei costi di sviluppo e di distribuzione del farmaco ed una valutazione del potenziale di vendita negli Stati Uniti; tali stime devono attestare l'assenza di redditività della produzione e distribuzione del medicinale.

---

[24] *Public Law* 97-414, più volte modificata negli anni successivi.

[25] L'85% dei prodotti qualificati come orfani concerne malattie molto gravi o fatali. La maggioranza, il 31%, riguarda rare forme tumorali; le malattie metaboliche sono il secondo grande gruppo (11%) (Fonte: Farmindustria).

[26] Tale organo è un'Agenzia del citato *Department of Health and Human Services*.

Il provvedimento finale in merito alla richiesta compete alla FDA, la quale deve decidere entro 60 giorni dalla ricezione della medesima. Quando il farmaco ottiene la qualifica di "orfano", la notizia viene pubblicata nel *Federal Register*[27].

Il conseguimento di tale qualifica conferisce all'impresa farmaceutica produttrice una serie di vantaggi economici, in termini sia di proprietà intellettuale che di autorizzazione all'immissione in commercio (AMM). In particolare, essa ottiene:

- un credito di imposta, pari al 50% del costo delle sperimentazioni cliniche svolte negli Stati Uniti;
- un periodo di sette anni di esclusiva di mercato, successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio;
- una procedura accelerata di autorizzazione da parte della FDA, comprensiva di assistenza tecnica durante lo svolgimento della pratica e di una semplificazione delle procedure stesse.

La FDA può ritirare l'esclusiva o limitarla, nel caso in cui l'impresa non garantisca la disponibilità del medicinale o decida di cessarne la produzione; in tal caso, il *Department of Health and Human Services* può autorizzare una seconda impresa a produrre il farmaco.

La legislazione statunitense prevede anche fondi per la ricerca clinica relativa ai prodotti orfani, con un criterio di priorità per gli studi già in corso. Le risorse sono amministrate dalla FDA tramite il suddetto OOPD. Ogni anno, viene resa nota la disponibilità dei fondi.

Esiste, inoltre, una procedura particolare per rendere disponibili i farmaci orfani prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Si tratta del cosiddetto *Treatment Investigational New Drug* (*T-IND*), che può essere conseguito, per un periodo limitato di tempo, alle condizioni che:

- il farmaco sia destinato alla cura di una malattia grave o rischiosa per la vita;
- non sia disponibile alcun farmaco o cura alternativa;
- il prodotto sia già stato oggetto di sperimentazioni cliniche e si trovi in una "fase attiva" dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Si segnala che il Ministero della Salute della Repubblica Italiana e il *Department of Health and Human Services* hanno firmato, il 17 aprile 2003, un *Memorandum* di intesa volto all'ampliamento della cooperazione, in particolare nei settori del bioterrorismo, dell'oncologia e delle malattie rare (in base al *Memorandum*, l'attività di cooperazione comprende: scambio di ricercatori, delegazioni, informazioni e tecnologie; organizzazione di incontri e conferenze scientifiche; programmi scientifici coordinati e progetti di ricerca).

---

[27] Corrispondente alla nostra *Gazzetta Ufficiale*.

# Ultimi dossier del Servizio Studi

| | | |
|---|---|---|
| 81 | Schede di lettura | Disegno di legge A.S. n. 1183 - Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2007) - Gli emendamenti approvati dalla Commissione bilancio |
| 82 | Documentazione di base | Indagine conoscitiva sulle relazioni tra l'Italia e i paesi del Mediterraneo e del Medio Oriente. Elementi di documentazione |
| 83 | Testo a fronte | Disegno di legge A.S. n. 1183 - Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2007) - L'emendamento 1.1000 del Governo a confronto con l'A.S.n. 1183 |
| 84 | Dossier | Disegno di legge A.S. n. 1183 (finanziaria 2007) - Dall'Atto Camera 1746 all'emendamento 1.1000 del Governo - Tabella delle corrispondenze |
| 85 | Dossier | Disegno di legge A.S. n. 1183 - Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2007) - L'A.S. 1183 e l'emendamento 1.1000 - Indice per materia |
| 86 | Schede di lettura | Disegno di legge A.S. n. 1231 "Interventi per la riduzione del disagio abitativo per particolari categorie sociali" |
| 87 | Schede di lettura | Disegno di legge A.S. n. 1236 "Conversione in legge del decreto - legge 27 dicembre 2006, n. 299 concernente abrogazione del comma 1343 dell' articolo 1 della legge 27 dicembre 2006, n. 296, recante disposizioni in materia di decorrenza del termine di prescrizione per la responsabilita' amministrativa" |
| 88 | Schede di lettura | Disegni di legge AA.SS. nn. 1216, 324, 789, 895. Introduzione del rato di tortura. |
| 89 | Dossier | Commercio con l'estero dell'Italia nel biennio 2004-2005 per provincia e regione (indagini ISTAT) |
| 90 | Dossier | Indagine conoscitiva sulle prospettive di sviluppo dell'uso di biomasse e biocarburanti di origine agricola e sulle implicazioni per il comparto primario |
| 91 | Dossier | Disegno di legge A. S. n. 1214 "Delega al Governo in materia di riordino degli enti di ricerca " |
| 92 | Schede di lettura | Disegno di legge A.S. n. 1201 "Interventi per contrastare lo sfruttamento di lavoratori irregolarmente presenti sul territorio nazionale" |
| 93 | Schede di lettura | Disegno di legge A.S. n. 1213 "Modifiche agli articoli 15 e 16 della legge 3 agosto 2004, n. 206, in materia di benefici per le vittime del terrorismo" |
| 94 | Dossier | Ricognizione sulle partecipazioni azionarie del Ministero dell'economia e delle finanze - Dipartimento del tesoro |
| 95 | Schede di lettura | Disegni di legge AA.SS. nn. 1084 e 1086 "Modifica all'articolo 27 della Costituzione, concernente l'abolizione della pena di morte" |
| 96 | Documentazione di base | Momenti del dibattito parlamentare sulla base militare americana di Vicenza |

Il testo del presente dossier è disponibile in formato elettronico
per gli utenti intranet del Senato alla url
http://www.senato.intranet/intranet/Studi/home.htm
Senato della Repubblica
www.senato.it