

## XII COMMISSIONE PERMANENTE

### (Affari sociali)

#### S O M M A R I O

##### SEDE REFERENTE:

Norme per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani e della cura delle malattie rare. C. 1317 Bologna (*Esame e rinvio*) ..... 57

##### SEDE REFERENTE

*Giovedì 7 marzo 2019. — Presidenza della presidente Marialucia LOREFICE.*

#### La seduta comincia alle 8.50.

**Norme per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani e della cura delle malattie rare.**

**C. 1317 Bologna.**

(*Esame e rinvio*).

La Commissione inizia l'esame del provvedimento in titolo.

Leda VOLPI (M5S), *relatrice*, fa presente preliminarmente che per malattie rare (MR), secondo una definizione adottata in ambito comunitario, si fa riferimento a patologie eterogenee con una prevalenza nella popolazione inferiore a cinque casi ogni 10 mila abitanti, che comportano tuttavia difficoltà diagnostiche, onerosità del trattamento clinico ed esiti invalidanti. I dati pubblicati dal Ministero della salute in occasione della recente Giornata mondiale delle malattie rare sono estremamente significativi: le malattie rare ad oggi conosciute sono 7-8 mila, l'80 per cento delle quali di origine

genetica. I pazienti affetti sono il 6-7 per cento della popolazione europea, ossia da 27 a 36 milioni di persone. In Italia, i malati rari sono circa 2 milioni, l'attesa per la diagnosi può andare oltre i 10 anni e si stima che il 20 per cento dei casi rimangano non diagnosticati. Le malattie rare sono state identificate dall'Unione europea, per le loro peculiarità, come materia sanitaria in cui è necessaria la promozione di azioni comuni per la condivisione delle conoscenze e per riunire risorse frammentate tra gli Stati membri, incentivando la collaborazione anche in ottica transnazionale. Diversi sono stati gli interventi comunitari in quest'area, a partire dal 1999, con la Decisione n. 1295/1999/CE con cui è stato adottato un programma d'azione comunitaria sulle malattie rare nel quadro dell'azione nel settore della sanità pubblica per gli anni 1999-2003. Un regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio (Regolamento (CE) n. 141/2000), inoltre, ha dettato la disciplina riguardante i medicinali orfani, vale a dire quei farmaci non distribuiti dall'industria farmaceutica per ragioni economiche, che tuttavia rispondono a un bisogno di salute pubblica. Il Regolamento ha istituito una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano e uno speciale Comitato per i

medicinali orfani presso l'EMA (*European Medicines Agency*).

In ambito nazionale, ricorda l'emanazione del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124, che, all'articolo 5, ha previsto che il Ministro della sanità, con distinti regolamenti individuali, rispettivamente, le condizioni di malattie croniche o invalidanti e le malattie rare che danno diritto all'esenzione dalla partecipazione per le prestazioni di assistenza sanitaria indicate dai medesimi regolamenti. In attuazione di tale norma è stato quindi emanato il decreto ministeriale n. 279 del 2001, che disciplina le modalità di esenzione dalla partecipazione al costo delle malattie rare per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza e riporta, all'allegato 1, un elenco di tali malattie (revisionato in base ai nuovi LEA di cui all'Allegato 7 del decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 12 gennaio 2017), prevedendo anche l'istituzione di una Rete nazionale dedicata (Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare).

La citata rete è costituita da centri di diagnosi e cura o presidi ospedalieri individuati da atti regionali come strutture accreditate per la formulazione della diagnosi di malattia rara e per l'erogazione delle relative cure in regime di esenzione, a seguito della formulazione del piano terapeutico appropriato. Mediante tali strutture si sviluppano, a livello nazionale, azioni di prevenzione, di sorveglianza (si veda il Registro nazionale delle malattie rare previsto dall'articolo 3 del decreto ministeriale citato e istituito presso l'Istituto superiore di sanità) ed interventi volti alla diagnosi e terapia medica, alla formazione specialistica e alla promozione di campagne informative.

Come già accennato, l'elenco delle malattie rare esenti dalla partecipazione ai costi è stato ampliato dal decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 12 gennaio 2017, di definizione dei nuovi LEA, che ha sostituito il decreto del Presidente del Consiglio del 2001. L'elenco delle malattie rare viene integrato nei

termini previsti all'Allegato 7 che introduce oltre 110 nuove malattie o gruppi.

Ricorda, poi, l'adozione, da parte del Ministero della salute, nell'ottobre 2014, del Piano nazionale per malattie rare, che 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 malattie rare e alle banche dati, ma soprattutto sul percorso diagnostico e assistenziale, senza dimenticare gli strumenti per l'innovazione terapeutica e il ruolo delle Associazioni.

Fa presente, quindi, che la proposta di legge in esame detta disposizioni dirette ad agevolare e a garantire la cura delle malattie rare e il sostegno alla ricerca ed alla produzione dei farmaci orfani finalizzati alla terapia delle medesime malattie. Essa si compone di 11 articoli. I primi due articoli hanno funzione definitoria. L'articolo 1 qualifica come rare le malattie, incluse, tra le altre, quelle di origine genetica, che comportano una minaccia per la vita o sono cronicamente debilitanti e che presentano una così bassa prevalenza da richiedere un particolare impegno congiunto per combatterle, allo scopo di prevenire una morbilità significativa o una mortalità prematura ovvero una rilevante riduzione della qualità della vita o del potenziale socio-economico delle persone. Viene poi definito il concetto di « bassa prevalenza » intesa come una prevalenza inferiore a cinque individui su diecimila e viene specificato che nel concetto di malattie rare vengono comprese anche quelle ultrarare, caratterizzate da una prevalenza generalmente inferiore ad un individuo su cinquantamila. Viene stabilito che, dalla data di entrata in vigore della legge, qualora in sede di Unione europea, con apposito atto, siano modificati in senso estensivo i criteri di individuazione delle malattie rare, nel senso di includere in tale concetto un maggior numero di patologie, tali criteri son resi esecutivi in Italia entro tre mesi dalla loro adozione.

L'articolo 2 contiene la definizione di farmaco orfano in conformità ai criteri

stabiliti dall'articolo 3 del sopracitato regolamento CE n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 dicembre 1999, stabilendo che un farmaco è definito orfano se è destinato alla diagnosi, alla profilassi od alla terapia di un'affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nel momento in cui viene presentata la domanda di assegnazione della qualifica di farmaco orfano; è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di un'affezione che comporta una minaccia per la vita, di un'affezione seriamente debilitante, o di un'affezione grave e cronica, ed è poco probabile che, in mancanza di incentivi, la commercializzazione di tale farmaco sia così redditizia da giustificare l'investimento necessario; non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o di terapia delle affezioni descritte autorizzati; pur sussistendo metodi autorizzati si può dimostrare che il farmaco ha effetti benefici significativi per le persone colpite dalle affezioni descritte.

L'articolo 3 prevede, in primo luogo (al comma 1) che l'acquisto dei farmaci di fascia C – vale a dire quelli per i quali la spesa è a totale carico del cittadino – necessari per il trattamento di malattie rare, nonché dei trattamenti considerati non farmacologici (quali alimenti, integratori alimentari, dispositivi medici e presidi sanitari), nonché la fruizione di prestazioni di riabilitazione e di interventi di sostegno e supporto sia per il paziente che per la famiglia, prescritti dai presidi della Rete nazionale delle malattie rare individuati dalle regioni ai sensi dell'articolo 2 del decreto ministeriale n. 279 del 2001, sono compresi nei livelli essenziali di assistenza previsti per i soggetti affetti da malattie rare dal predetto decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 12 gennaio 2017. A tale scopo, si prevede (comma 2) che entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della legge il Ministro della salute definisca l'elenco dei farmaci e trattamenti citati, procedendo all'aggiornamento dello stesso con cadenza annuale, d'intesa con il tavolo tecnico permanente

interregionale per le malattie rare e con le associazioni dei familiari dei pazienti affetti dalle stesse. Il comma 3 prevede, poi, che, qualora la procedura prevista per l'aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, definita dall'articolo 1, comma 558 della legge n. 208 del 2015, non consenta l'inserimento tempestivo delle malattie rare individuate dal Centro nazionale per le malattie rare ai sensi dell'articolo 4, nonché di tutte le prestazioni di cui al comma 1 necessarie al trattamento delle stesse, il Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, provvede in via transitoria a stabilire con proprio decreto le necessarie disposizioni per il riconoscimento delle ulteriori malattie rare individuate dal Centro e per assicurare le risorse necessarie all'erogazione delle relative prestazioni.

L'articolo 4 prescrive che l'aggiornamento dell'elenco del Registro nazionale delle malattie rare, di cui all'articolo 3 del citato decreto ministeriale n. 279 del 2001, è effettuato in tempo reale dal Centro nazionale per le malattie rare tenuto conto del flusso dei dati epidemiologici inviati dalle Regioni e delle certificazioni trasmesse dai presidi di Rete.

L'articolo 5 attribuisce ai presidi della Rete (di cui all'articolo 2 del decreto ministeriale 279 del 2001) il compito di effettuare le diagnosi di malattie rare, anche allo scopo di garantire risultati omogenei nel territorio nazionale, sulla base dei protocolli diagnostici previsti dal successivo articolo 10, comma 2 lettera f) del provvedimento in esame. Sulla base della diagnosi, i presidi della Rete emettono la certificazione di malattia rara che ha validità illimitata nel tempo e su tutto il territorio nazionale e ne danno comunicazione scritta ai centri di coordinamento ed al Centro nazionale per le malattie rare che, come previsto dall'articolo 4, inserisce tali patologie nel Registro nazionale delle malattie rare. La certificazione di malattia rara assicura l'erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale di tutte le prestazioni incluse nei

LEA, ai sensi del suddetto decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 12 gennaio 2017.

L'articolo 6 dispone e disciplina la disponibilità e gratuità dei farmaci e delle prestazioni destinate ai soggetti affetti da malattie rare.

In particolare, si stabilisce che i farmaci commercializzati in Italia, che abbiano ottenuto dall'Agenzia europea per i medicinali il riconoscimento di farmaco orfano, siano forniti gratuitamente a soggetti affetti dalle malattie a cui la registrazione fa riferimento e sono inseriti nel prontuario farmaceutico italiano nelle classi esenti dalla compartecipazione alla spesa sanitaria.

Le regioni, pertanto, in attuazione di quanto previsto all'articolo 3 assicurano l'inserimento nei prontuari terapeutici territoriali dei farmaci e dei trattamenti non farmacologici di cui all'articolo 3, comma 1, nonché la loro immediata disponibilità e gratuità; le prestazioni strumentali e riabilitative previste dai protocolli e dalle linee guida stabilite a livello nazionale (previsti dall'articolo 10, comma 1, lettera f).

Viene poi stabilito che, in deroga alle disposizioni in materia di prescrizioni farmaceutiche di cui all'articolo 9 della legge n. 724 del 1994 (che prevede che la prescrizione di specialità medicinali e di prodotti generici con oneri a carico del Servizio sanitario nazionale sia limitata al numero massimo di due pezzi per ricetta, salvo alcune eccezioni espressamente definite), per le prescrizioni relative ad una malattia rara il numero di pezzi prescrivibili per ricetta può essere superiore a tre. Le modalità e i criteri di attuazione di tale disposizione, per ciascuna categoria di farmaci per la cura delle malattie rare, sono definiti con decreto del Ministro della salute da emanare entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della legge.

L'articolo 7 indica i soggetti abilitati ad erogare i farmaci prescritti dai presidi della rete ai pazienti affetti da una malattia rara, vale a dire: i presidi sanitari, nel caso di somministrazione ambulatoriale del farmaco; le aziende sanitarie

locali di appartenenza del paziente, anche qualora la diagnosi della malattia rara sia stata effettuata in una regione diversa da quella di residenza, nel caso di farmaci necessari al trattamento dei pazienti inseriti nei programmi di assistenza domiciliare e nel caso di farmaci di classe H – vale a dire di esclusivo uso ospedaliero, che possono essere utilizzati solo in ospedale o distribuiti dalle strutture sanitarie – non registrati in Italia o compresi nell'elenco dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) per le terapie domiciliari; le farmacie o le ASL di appartenenza del paziente nel caso dei farmaci di classe A (interamente rimborsati dal Servizio sanitario nazionale) e C (a totale carico del paziente), dei farmaci inseriti nell'elenco di cui all'articolo 1, comma 4 del decreto-legge n. 536 del 1996 – convertito dalla legge n. 648 del 1996 – e dei farmaci registrati all'estero o inseriti in protocolli clinici di sperimentazione di cui è documentata l'esigenza terapeutica per le specifiche malattie rare.

L'articolo 8 prevede il diritto dei pazienti affetti da una malattia rara che determina una marcata e permanente limitazione qualificabile come *handicap* ai sensi dell'articolo 3, comma 1, della legge n. 104 del 1992 – vale a dire come minorazione fisica, psichica o sensoriale tale da determinare svantaggio sociale o emarginazione – a vedere riconosciuto lo stesso come *handicap* grave ai sensi del comma 3 del richiamato articolo 3, e a ricevere un protocollo personalizzato di presa in carico da parte dei servizi riabilitativi, sociali e assistenziali con i necessari percorsi riabilitativi, terapeutici e di sorveglianza (commi 1 e 2). Il protocollo personalizzato deve essere predisposto dai sanitari dei presidi della Rete che hanno diagnosticato la malattia rara (comma 3).

Inoltre, all'Azienda sanitaria locale di appartenenza del paziente affetto da malattia rara che ha ottenuto il riconoscimento è assegnato il compito di nominare il responsabile locale della tenuta del protocollo personalizzato, che dovrà coordinare gli interventi e fornire risposte e motivazioni per iscritto con riferimento

alla difficoltà o all'impossibilità di assicurare il completo percorso indicato come necessario (comma 4).

Il comma 5 definisce i soggetti che devono presentare la richiesta per l'eventuale assistenza domiciliare al responsabile locale della tenuta del protocollo personalizzato, che sono lo stesso paziente con *handicap* affetto da malattia rara ovvero uno dei suoi genitori o chi ne ha la rappresentanza (in caso di paziente minore o incapace).

L'articolo 9 istituisce il Fondo nazionale per la ricerca nel settore delle malattie rare presso il Ministero della salute, che su parere del Centro nazionale per le malattie rare è destinato alle seguenti attività: *a*) studi preclinici e clinici promossi nel settore delle malattie rare; *b*) studi osservazionali e registri di uso compassionevole di farmaci non ancora commercializzati in Italia; *c*) programmi di somministrazione controllata di farmaci non compresi nelle classi A o H del Prontuario terapeutico nazionale e dei prontuari terapeutici regionali, nonché dispositivi per il monitoraggio domiciliare delle terapie, tramite la predisposizione e l'aggiornamento dell'elenco di cui all'articolo 1, comma 4, del decreto-legge n. 536 del 1996 (legge n. 648 del 1996).

Per le finalità di cui al precedente comma 2, lettere *a*) e *b*), l'assegnazione delle risorse deve essere effettuata, secondo la tecnica di valutazione tra pari, da un comitato composto da ricercatori, di nazionalità italiana o straniera, operanti almeno per la metà presso istituzioni ed enti di ricerca non italiani e riconosciuti di livello eccellente sulla base di indici bibliometrici, quali il fattore di impatto e il numero di citazioni ricevute. A regolare l'attuazione della procedura di assegnazione delle risorse, come precedentemente delineata, si prevede un decreto del Presidente del Consiglio dei ministri da adottare di concerto con il Ministero della salute e con il Ministero dell'istruzione, università e ricerca, entro 2 mesi dalla data di entrata in vigore della presente proposta.

Il finanziamento del Fondo è previsto per il 20 per cento con quote versate dalle

industrie farmaceutiche per le procedure di registrazione e di variazione dei prodotti medicinali e con eventuali contributi di soggetti, singoli o collettivi, pubblici o privati.

Le modalità e i criteri di finanziamento del Fondo verranno definiti da un decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministero dell'economia e finanza, da adottare entro quattro mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge.

L'articolo 10, comma 1, definisce le funzioni del Centro nazionale per le malattie rare, con sede presso l'Istituto superiore di sanità (ISS): *a*) cura delle attività di ricerca sulle malattie rare, sia direttamente sia coordinando le attività di altri enti, e promozione dell'aggiornamento correlato dei dati presso i medici e gli operatori sanitari, e la pubblicazione in via telematica dei medesimi dati; *b*) aggiornamento del Registro nazionale delle malattie rare (istituito presso l'Istituto superiore di sanità in attuazione dell'articolo 3 del decreto ministeriale n. 279 del 2001) sulla base del flusso dei dati epidemiologici inviati dalle regioni; in base a tali dati viene aggiornato l'elenco delle malattie rare riconosciute, oltre che il registro nazionale dei farmaci orfani; *c*) istituzione di un Centro di documentazione sulle malattie rare e sui farmaci orfani.

Il comma 2 dello stesso articolo 10 definisce invece quali funzioni il Centro nazionale deve svolgere in collegamento con la rete dei centri di coordinamento e dei presidi specialistici a essi afferenti: *a*) verifica la presenza, all'interno dei centri di coordinamento, di strumenti di diagnosi, sia di laboratorio che strumentali, e di cura, compresi i farmaci orfani, relativi a terapie sia intensive che subintensive, per le malattie rare ad esordio o ad andamento acuto; *b*) garantisce la presenza di strutture qualificate di assistenza e di settori dedicati specificatamente all'attività neuro-riabilitativa per le patologie ad andamento lentamente progressivo o cronico; *c*) raccoglie informazioni aggiornate sulle strutture e sui servizi diagnostici e assistenziali, a livello nazionale e internazionale, anche attraverso la col-

laborazione delle associazioni nazionali e internazionali di pazienti affetti da malattie rare; *d*) promuove attività di formazione per medici e per operatori sanitari per la prevenzione, la diagnosi, il trattamento e l'assistenza socio-sanitaria, anche di tipo domiciliare, delle malattie rare e organizza annualmente corsi specifici finalizzati alla preparazione e all'aggiornamento di operatori designati anche dalle regioni su indicazione dei presidi della Rete; *e*) promuove attività di comunicazione e di informazione sulle malattie rare e sui farmaci orfani rivolte ai cittadini; *f*) definisce i parametri ed i criteri per l'elaborazione di linee guida e di protocolli diagnostici e terapeutici, curandone la promozione e la diffusione ed assicurandone l'elaborazione per singole malattie rare o per gruppi di malattie rare, oltre che i parametri e i criteri per garantire e verificare la qualità delle attività diagnostiche sulle malattie rare.

La composizione del Centro nazionale è regolata dal comma 3: *a*) presidente (che coincide con il presidente dell'Istituto); *b*) direttore generale, scelto dal presidente tra il personale di ruolo dell'Istituto; *c*) dirigente amministrativo, scelto dal presidente tra il personale di ruolo dell'Istituto; *d*) comitato scientifico, composto da 15 membri, tra cui il presidente e il direttore generale, 3 rappresentanti designati dalla Conferenza Stato-regioni, un rappresentante del Ministero della salute e un rappresentante del Ministero dell'istruzione, università e ricerca, 3 scienziati scelti dal presidente sulla base di *curricula* inviati dai rappresentanti dei pazienti e 2 esperti delle imprese farmaceutiche impegnate nella ricerca, nello sviluppo e nella commercializzazione di farmaci orfani, scelti dal presidente sulla base di specifiche competenze tematiche e della loro rappresentatività nel settore specifico dei farmaci orfani. Inoltre, sono previsti tre rappresentanti indicati dalle associazioni dei pazienti affetti da malattie rare (questi ultimi restano in carica per un periodo – non rinnovabile – di 2 anni).

Per lo svolgimento delle sue funzioni, il Centro nazionale può esercitare le seguenti facoltà (comma 4): *a*) avvalersi del personale dell'Istituto; *b*) assumere personale con contratti a termine per specifiche attività, in conformità a quanto previsto dal Capo I del decreto legislativo n. 106 del 2012 di riorganizzazione degli enti vigilati dal Ministero della salute, ed in particolare l'Istituto superiore di sanità.

L'articolo 11, infine, detta norme sugli incentivi per le imprese, finalizzati a favorire la ricerca clinica e preclinica diretta alla produzione dei farmaci orfani. I soggetti che possono beneficiare degli incentivi sono sia pubblici sia privati, purché svolgano attività di ricerca o effettuino investimenti in progetti di ricerca sulle malattie rare o sui farmaci orfani svolti da enti di ricerca pubblici o privati.

Per tali investimenti, è prevista l'applicazione di un sistema di incentivi fiscali per le spese sostenute per l'avvio e per la realizzazione dei progetti oggetto di incentivo (comma 1). Tali soggetti pubblici o privati, allo scopo di beneficiare di detti incentivi, devono inviare al Ministero dell'economia e finanza, entro il 31 marzo di ogni anno, il protocollo relativo alla ricerca del farmaco orfano con la relativa qualifica di malattia rara assegnata dal Comitato per i medicinali orfani dell'EMA (comma 2).

Il Ministro dell'economia e delle finanze, di concerto con il Ministro della salute e con il Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca, deve stabilire, entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della legge, i criteri e le modalità di attuazione delle disposizioni concernenti gli incentivi, mediante decreto ministeriale avente natura di regolamento.

Marialucia LOREFICE, *presidente*, nessuno chiedendo di intervenire, rinvia il seguito dell'esame ad altra seduta.

**La seduta termina alle 9.10.**