



Disposizioni in favore della ricerca sulle malattie rare e per la loro cura

A.C. T.U. 164 ed abb.-A

Dossier n° 106/1 - Elementi per l'esame in Assemblea
21 maggio 2021

Informazioni sugli atti di riferimento

A.C.	T.U. 164 ed abb.-A
Titolo:	Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani.
Iniziativa:	Parlamentare
Primo firmatario:	Paolo Russo

Quadro normativo

Per malattie rare (MR), secondo una definizione adottata in ambito comunitario, si fa riferimento a **patologie eterogenee** con una prevalenza nella popolazione inferiore a **5 casi ogni 10.000 abitanti**, che comportano tuttavia difficoltà diagnostiche, onerosità del trattamento clinico ed esiti invalidanti. Le MR 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 questa 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*).

Tra i diversi atti comunitari, si segnalano, in particolare, i Programmi Comunitari nel settore della salute per gli [anni 2003-2008](#) (Decisione n. [1350/2007/CE](#)) e [2008-2013](#) (Decisione n. [1350/2007/CE](#)) che hanno stanziato risorse, anche per le MR, volte a finanziare progetti e azioni dirette alla promozione della salute e al miglioramento del sistema di sanità pubblica.

Da ultimo, il [terzo Programma dell'UE in materia di salute \(2014-2020\)](#), sancito con il Regolamento (UE) n. 282/2014, ha fatto espresso riferimento all'obiettivo di sostenere la **creazione di un sistema di reti di riferimento europee** a favore dei pazienti le cui patologie richiedono cure altamente specialistiche ed una particolare concentrazione di risorse o di competenze, come nel caso delle malattie rare, sulla base di criteri da definire nell'ambito della [direttiva 2011/24/UE](#) sull'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera. Contestualmente, le decisioni della Commissione europea ([2014/286/UE](#)) e [2014/287/UE](#)) hanno stabilito criteri per l'istituzione e la valutazione di reti di riferimento europee per agevolare lo scambio di informazioni e competenze.

In ambito nazionale va ricordata l'emanazione del [decreto legislativo 29 aprile 1998, n.124](#), (*Ridefinizione del sistema di partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie e del regime delle esenzioni*) che, all'articolo 5, comma 1, lettera b) e comma 5, ha previsto che il Ministro della sanità, con distinti regolamenti da emanarsi ai sensi dell'articolo 17, comma 3, della [legge 23 agosto 1988, n.400](#), individui, rispettivamente, le condizioni di malattia 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 [D.M. 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 - all'epoca definiti dal D.P.C.M. del 2001) e riporta, all'allegato 1, un [elenco di tali malattie](#) (revisionato in base ai nuovi LEA di cui all'All. 7 del [DPCM 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 D.M. 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 riguardanti le MR.

A livello nazionale, inoltre, con l'Accordo raggiunto in Conferenza Stato-regioni dell'11 luglio 2002 è stato costituito un **gruppo tecnico interregionale permanente** – che raggruppa rappresentanti delle regioni, del Ministero della salute e dell'Istituto superiore di Sanità - per il coordinamento ed il monitoraggio delle attività assistenziali per le MR e per garantirne l'equità di accesso alle cure. Successivamente, l'Accordo del 10 maggio 2007, ha inoltre dettato le regole per inquadrare l'attività di sorveglianza epidemiologica e l'attribuzione di funzioni ai Centri di coordinamento regionali e ai registri regionali delle malattie rare, in coordinamento con il Registro Nazionale.

Queste strutture sono peraltro chiamate a partecipare alle ERN (European Reference Network), reti di riferimento europee che riuniscono centri specializzati di cure sanitarie e laboratori nei diversi Stati Membri per la *governance* ed il coordinamento delle cure delle MR nell'Unione europea.

Come sopra ricordato l'elenco delle malattie rare esenti dalla partecipazione al costo è stato ampliato dal [Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 di definizione dei nuovi LEA](#) (che ha sostituito il D.P.C.M. del 2001). L'elenco delle malattie rare viene integrato nei termini previsti all'Allegato 7 che introduce oltre 110 nuove malattie o gruppi. Sono inserite nell'elenco, tra le altre, la sarcoidiosi, la sclerosi sistemica progressiva, la miastenia grave. Le nuove esenzioni per malattia rara e/o gruppi **sono entrate in vigore il 15 settembre 2017**, per dare il tempo alle Regioni di individuare i Centri di riferimento esperti nel trattamento delle nuove malattie.

Oltre all'inserimento di **più di 110 nuove entità, tra singole malattie rare e gruppi**, che danno diritto all'esenzione, l'aggiornamento ha comportato anche una revisione sistematica dell'elenco, che risponde meglio ai più recenti criteri scientifici. La proposta di aggiornamento è stata elaborata **in collaborazione con il Tavolo Interregionale delle Malattie Rare**. L'elenco è stato riorganizzato: in particolare, prevede che i gruppi di MR siano "aperti" in modo da consentire che tutte le MR riconducibili a un gruppo, anche se non puntualmente elencate, abbiano diritto all'esenzione.

Va poi ricordata 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 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.

Infine va segnalato che nel corso della XVII legislatura è stata svolta, presso la II Commissione affari sociali della Camera, un'indagine conoscitiva sulla materia conclusa il [28 luglio 2015](#) con l'approvazione di un [documento conclusivo](#), a cui è seguita l'approvazione di una risoluzione parlamentare ([Risoluzione in Commissione 7-00779](#)) che ha impegnato il Governo ad una serie di azioni ed adempimenti riguardanti le malattie rare.

Contenuto

Il testo unificato in esame (A.C. 164 ed abb.) detta disposizioni dirette **a garantire la cura delle malattie rare** ed il **sostegno alla ricerca ed alla produzione dei farmaci orfani** finalizzati alla terapia delle medesime malattie. Il provvedimento, adottato come testo base dalla XII Commissione nella seduta del 12 febbraio scorso, è stato ampiamente modificato nel corso dell'esame referente.

Esso si compone di **16 articoli**.

L'articolo 1 enuncia la **finalità del provvedimento** identificandola nella **tutela del diritto alla salute delle persone affette da malattie rare** (definite all'articolo 2) mediante misure dirette a garantire:

- l'uniformità della erogazione sul territorio nazionale delle prestazioni e dei medicinali, inclusi quelli orfani (definiti all'articolo 3);
- il coordinamento, l'aggiornamento periodico dei livelli di assistenza e dell'elenco delle malattie rare;
- il coordinamento, il riordino ed il potenziamento della rete nazionale per le malattie rare istituita con il regolamento di cui al decreto del Ministro della sanità 18 maggio 2001, n. 279 (cfr. *supra*, quadro normativo) comprensiva dei centri che fanno parte delle Reti di riferimento europee (ERN), per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare (art.9);
- il sostegno alla ricerca.

Gli articoli 2 e 3 hanno una **funzione definitoria**.

L'articolo 2 qualifica come **rare le malattie**, incluse quelle di origine genetica, che presentano una **bassa prevalenza**.

Il concetto di "bassa prevalenza", ai fini della presente legge, è inteso come una **prevalenza inferiore a cinque individui su diecimila**, e viene specificato che nel concetto di malattie rare sono comprese anche quelle ultrarare, caratterizzate da una prevalenza generalmente inferiore ad un individuo su cinquantamila,

conformemente alle previsioni del [regolamento CE n. 536/2014](#) del Parlamento europeo e del Consiglio (*Sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano*).

Tra le malattie rare rientrano i tumori rari, definiti tali in base al criterio d'incidenza, in conformità ai canoni internazionali ed europei e tenendo conto dell'Intesa del 21 settembre 2017 tra il Governo, le Regioni e le province autonome per la realizzazione della "Rete nazionale dei tumori rari".

Tale [Intesa](#) prospetta soluzioni, tra le altre, su alcuni aspetti di carattere prioritario:

- collegamento con le Reti Oncologiche: tale collegamento deriva non solo dalla condivisione degli obiettivi delle Reti regionali (così come definiti nelle Linee-guida relative) ma da due scelte fondamentali:
 - quella di considerare la Rete Nazionale come una "rete professionale" che intende valorizzare (anche come da mandato parlamentare) le competenze professionali già disponibili e che, benché condizionata dagli assetti degli "stabilimenti ospedalieri" delle reti oncologiche definiti nella fase applicativa del DM 70 sugli standard ospedalieri, non ne è direttamente determinata. Tale tipo di impostazione porta ad un uso estensivo della telemedicina sia come messa a disposizione di tali competenze specializzate ai centri che gestiscono i casi di tumori rari, sia come mezzo per contenere la mobilità sanitaria (migrazione dei pazienti).
 - quella di esplicitare l'indicazione ad una integrazione organizzativa, nella prospettiva essenziale di aumentare la capacità attrattiva rispetto ai pazienti con tumori rari e a facilitarne l'accesso;
- collegamento con gli European Reference Networks - [Reti di riferimento europee - ERN](#). La procedura di individuazione delle strutture ospedaliere da ritenersi idonee alla partecipazione al network europeo è stata condotta insieme a rappresentanti delle Regioni e ha comportato una valutazione strutturata e formale dei centri candidati. Quelli che hanno superato i requisiti richiesti sono da considerarsi, nel panorama italiano, una risorsa a disposizione del sistema e come tali sono stati considerati "nodi della rete" con funzioni rispetto alla Rete nazionale tumori rari di utilizzo e gestione delle competenze specializzate che la rete mette a disposizione. Sulla scorta di tali aspetti, si è anche promosso un confronto con la Rete delle malattie rare;
- piattaforma per la comunicazione/informazione. La soluzione tecnologica individuata intende favorire la fruizione delle prestazioni in telemedicina, garantire un alto livello di informazione appropriata e la partecipazione attiva dell'associazionismo. Essa è organizzativamente connessa (presso AGENAS) alle funzioni di promozione, monitoraggio e valutazione.

L'articolo 3 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.

Come sopra ricordato i **farmaci detti "orfani"** sono destinati alla cura delle malattie rare (cfr. www.orphanet-italia.it). Le aziende farmaceutiche sono solitamente restie a sviluppare questi farmaci secondo le normali condizioni di mercato, poiché i capitali investiti per la ricerca e lo sviluppo dei prodotti non vengono recuperati attraverso le vendite a causa della scarsa domanda. Tuttavia i pazienti affetti da malattie rare non possono rimanere esclusi dai progressi della scienza e delle cure, in quanto hanno gli stessi diritti sanitari di tutti gli altri malati. Al fine di stimolare la ricerca e lo sviluppo nel settore dei farmaci orfani, le istituzioni pubbliche hanno adottato degli incentivi per la sanità e le industrie biotecnologiche. Come illustrato in precedenza il 16 dicembre 1999, il Parlamento Europeo e il Consiglio Europeo hanno adottato il [Regolamento \(CE\) N° 141/2000](#) per i farmaci orfani. La Commissione ha inoltre adottato il [Regolamento \(CE\) N° 847/2000 del 27 aprile 2000](#) che stabilisce le disposizioni per l'applicazione dei criteri di designazione orfana, definendo i concetti di "prodotto medicinale simile" e di "superiorità clinica". Secondo il Regolamento Europeo n. 141/2000, solo i farmaci destinati ad uso umano possono essere designati come "farmaci orfani". Sono esclusi da questo Regolamento i farmaci veterinari, i dispositivi medicali, gli additivi alimentari e i prodotti dietetici. I farmaci orfani sono inseriti nel [Registro comunitario dei medicinali orfani](#).

L'assegnazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio ([lista dei farmaci orfani commercializzati in Europa](#)) non implica l'immediata disponibilità del farmaco in tutti i paesi dell'Unione Europea. I proprietari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono decidere in anticipo la modalità di commercializzazione del farmaco in ciascun paese e il farmaco quindi dovrà seguire un iter specifico, al fine di stabilire le modalità di rimborso e solitamente anche il suo costo. Nonostante gli sforzi congiunti, l'eterogeneità di approccio nei diversi paesi rende ancora problematico l'accesso ai farmaci orfani da parte dei pazienti.

Nel secondo Rapporto dell'Osservatorio farmaci orfani (Ossfor), presentato a Roma nel novembre dello scorso anno, si evidenzia che nel 2018 nove nuovi farmaci sono stati autorizzati all'immissione in commercio, per un totale di 95 farmaci orfani commercializzati in Italia. E a livello nazionale – con l'AIFA – si registra una significativa riduzione dei tempi del processo di approvazione negli ultimi anni: tra autorizzazione EMA (Agenzia europea per il farmaco) e determina di prezzo e rimborso, si passa, infatti, da 35 mesi nel triennio

L'articolo 4 rimette ai centri di riferimento di cui al [D.M. 279 del 2001](#) (cfr. *supra*), la definizione del piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato che comprende i trattamenti ed i monitoraggi di cui necessita una persona affetta da malattia rara, garantendo anche un percorso strutturato nella transizione dall'età pediatrica all'età adulta.

L'articolo 2, comma 3, del citato D.M. 279/2001 prevede che i Centri interregionali di riferimento assicurano, ciascuno per il bacino territoriale di competenza, lo svolgimento delle seguenti funzioni:

- a) la gestione del Registro interregionale delle malattie rare, coordinata con i registri territoriali ed il Registro nazionale di cui all'articolo 3;
- b) lo scambio delle informazioni e della documentazione sulle malattie rare con gli altri Centri interregionali e con gli organismi internazionali competenti;
- c) il coordinamento dei presidi della Rete, al fine di garantire la tempestiva diagnosi e l'appropriata terapia, qualora esistente, anche mediante l'adozione di specifici protocolli concordati;
- d) la consulenza ed il supporto ai medici del Servizio sanitario nazionale in ordine alle malattie rare ed alla disponibilità dei farmaci appropriati per il loro trattamento;
- e) la collaborazione alle attività formative degli operatori sanitari e del volontariato ed alle iniziative preventive;
- f) l'informazione ai cittadini ed alle associazioni dei malati e dei loro familiari in ordine alle malattie rare ed alla disponibilità dei farmaci.

Il piano, corredato da una previsione di spesa, è condiviso con i servizi della rete delle malattie rare, che hanno il compito di attivarlo dopo averlo condiviso con i familiari del paziente (comma 1).

Viene poi specificato (comma 2) che sono a totale carico del Servizio sanitario nazionale i trattamenti sanitari già contenuti nei livelli essenziali di assistenza (di cui al [D.P.C.M. 12 gennaio 2017](#) di definizione dei nuovi livelli essenziali di assistenza) o qualificati salvavita, compresi nel piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato e indicati come essenziali appartenenti alle seguenti categorie:

- le prestazioni rese nel percorso diagnostico a seguito di sospetto di malattia rara, compresi gli accertamenti diagnostici genetici sui familiari utili per la formazione della diagnosi, anche nel caso in cui la diagnosi non venga confermata;
- le prestazioni correlate al monitoraggio clinico;
- le terapie farmacologiche, anche innovative, di fascia A o H ed i medicinali erogabili ai sensi dell'articolo 1, comma 4, del [D.L. 536/1996](#), convertito dalla legge 648/1996 (*Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996*), i prodotti dietetici, le formulazioni galeniche ed artificiali allestite presso le farmacie ospedaliere;

Il citato articolo 1, comma 4 del [D.L. 536/1996](#), prevede che qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, a partire dal 1 gennaio 1997, i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata (c.d. farmaci *off-label*), inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa.

Va inoltre ricordato che la classe A comprende i **farmaci** essenziali e per le malattie croniche il cui costo è a carico dello Stato. I medicinali che rientrano in questa fascia sono dunque gratuiti anche se, a seconda delle normative regionali, può essere previsto un ticket di compartecipazione alla spesa a carico del cittadino. La fascia H comprende i **farmaci di** esclusivo uso ospedaliero utilizzabili solo in ospedale o che possono essere distribuiti dalle strutture sanitarie;

- le cure palliative e le varie prestazioni di riabilitazione di terapia psicologica, di trattamenti nutrizionali, in regime ambulatoriale, semiresidenziale, residenziale e domiciliare;
- le prestazioni sociosanitarie di cui al Capo IV del [D.P.C.M. 12 gennaio 2017](#) di definizione dei nuovi livelli essenziali di assistenza;

Il Capo IV del citato d.p.c.m. dispone in merito alle norme riguardanti l'**assistenza sociosanitaria**, come **ambito dell'assistenza distrettuale**, che comprende l'erogazione di **percorsi assistenziali integrati**: più in particolare si tratta di percorsi assistenziali a **carattere territoriale, domiciliare, semiresidenziale e residenziale** che prevedono l'erogazione congiunta di attività e prestazioni rientranti nell'area sanitaria e nell'area dei servizi sociali.

Va inoltre ricordato che il **procedimento per l'aggiornamento dei LEA** è stato fissato dalla legge di stabilità 2016 (art. 1, commi 554 e 559, della [legge 208/2015](#)). La procedura seguita per l'emanazione del D.p.c.m. 12 gennaio 2017 è quella fissata dal comma 554, ovvero: decreto del Presidente del Consiglio dei ministri su proposta del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, d'intesa con la Conferenza Stato-regioni e previo parere delle competenti Commissioni parlamentari. La seconda procedura, posta dal comma 559, riguarda le ipotesi di aggiornamento dei livelli essenziali che non determinano ulteriori oneri a carico della finanza pubblica e che modificano esclusivamente gli elenchi di prestazioni erogabili dal Servizio sanitario nazionale ovvero individuano misure intese ad incrementare l'appropriatezza dell'erogazione delle medesime prestazioni. In questa seconda procedura, il provvedimento finale è costituito da un decreto del Ministro della salute (anziché da un decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri) e la Conferenza Stato-regioni esprime un parere sullo schema di decreto (mentre la prima procedura richiede un'intesa nella suddetta sede della Conferenza); anche questa seconda

procedura contempla il parere delle Commissioni parlamentari competenti. Il citato comma 558 prevede poi che sulla base dell'attività svolta ai sensi del comma 557, la Commissione di cui al comma 556 (la commissione per l'aggiornamento dei LEA) formula annualmente una proposta di aggiornamento dei LEA.

Viene inoltre specificato (comma 4) che sono a carico del Servizio sanitario nazionale i dispositivi medici o di presidi sanitari, presenti nei piani diagnostici terapeutici per l'assistenza ai pazienti affetti da malattie rare, compresi la manutenzione ordinaria, straordinaria e l'addestramento all'uso.

Nelle more del perfezionamento della procedura prevista per l'aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, per tutelare la salute dei soggetti affetti da malattie rare, viene previsto (comma 5) che il Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, provvede con proprio decreto ad aggiornare l'elenco delle malattie rare individuate dal Centro nazionale malattie rare dell'Istituto superiore di sanità (cfr. art. 7) sulla base della classificazione *orphan code* presente sul portale *Orphanet*, nonché le prestazioni necessarie al trattamento delle malattie rare.

Orphanet (www.orpha.net) è un database europeo che ha l'obiettivo di fornire informazioni sulle malattie rare e servizi correlati. Le malattie presenti in questo database sono codificate con l'ORPHA code, un sistema originale di codifica, che, se integrato nei flussi informativi sanitari, potrebbe offrire maggiore visibilità alle malattie rare e facilitare le analisi epidemiologiche. Negli anni, l'ORPHA code è stato implementato per essere allineato con altri sistemi di classificazione (es. ICD-10, OMIM). Orphanet è stato fondato in Francia dall'INSERM (Istituto nazionale francese per la salute e la ricerca medica) nel 1997, diventando un progetto europeo a partire dal 2000, mediante lo stanziamento di fondi dedicati da parte della Commissione Europea e ha esteso gradualmente la sua rete a 40 paesi, inclusa l'Italia. Il database è accessibile gratuitamente in 8 lingue, incluso l'italiano. Le attività di Orphanet-Italia (orphanetitalia@opbg.net) sono coordinate dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

Per le finalità sopra indicate le malattie sono individuate per gruppi aperti, per garantire che tutte le malattie rare afferenti ad un determinato gruppo siano comprese nell'elenco.

L'articolo 5 detta disposizioni per assicurare **l'assistenza farmaceutica e l'immediata disponibilità dei farmaci orfani**. I farmaci di fascia A od H prescritti ai pazienti affetti da una malattia rara vengono erogati dalle farmacie dei presidi sanitari, dalle aziende sanitarie territoriali di appartenenza del paziente - anche nel caso di diagnosi della malattia rara in una regione diversa da quella di residenza -, dalle farmacie pubbliche e private convenzionate con il Servizio sanitario nazionale. In tale ultimo caso viene richiamato il rispetto degli accordi regionali stipulati ai sensi dell'articolo 8, comma 1, lettera a) del [D.L. n. 347/2001](#) (*Interventi urgenti in materia di spesa sanitaria*), convertito con modificazioni dalla legge n. 405/2001.

La disposizione richiamata prevede che le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, anche con provvedimenti amministrativi, hanno facoltà di disporre che nel proprio territorio le categorie di medicinali che richiedono un controllo ricorrente del paziente siano erogate agli assistiti dal Servizio sanitario nazionale direttamente tramite le proprie strutture aziendali. Nell'attuare tale modalità di erogazione deve essere garantita l'economicità e la non difficoltosa reperibilità dei farmaci.

Viene poi stabilito che per le prescrizioni relative ad una malattia rara il numero di pezzi prescrivibili per ricetta può essere superiore a tre qualora previsto dal piano terapeutico assistenziale di cui al comma 1. Ciò in deroga alle disposizioni in tema di prescrizioni farmaceutiche di cui all'articolo 9 della [legge n. 724/1994](#) che prevede che la prescrizione di specialità medicinali e di prodotti generici con oneri a carico del Servizio sanitario nazionale è limitata al numero massimo di due pezzi per ricetta,

I farmaci di cui all'articolo in esame sono comunque resi disponibili dalle regioni anche nelle more dei periodici aggiornamenti per il loro inserimento nei prontuari terapeutici ospedalieri o in altri elenchi analoghi predisposti dalle competenti autorità regionali o locali ai sensi dell'articolo 10, comma 5, del D.L. 158/2012 (*Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute*), convertito dalla legge n. 189/2012.

Il citato comma 5 prevede che le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sono tenute ad aggiornare, con periodicità almeno semestrale, i prontuari terapeutici ospedalieri e ogni altro strumento analogo regionale, elaborato allo scopo di razionalizzare l'impiego dei farmaci da parte di strutture pubbliche, di consolidare prassi assistenziali e di guidare i clinici in percorsi diagnostico-terapeutici specifici, nonché a trasmetterne copia all'AIFA.

Viene consentita, in deroga alle disposizioni del decreto ministeriale dell'11 febbraio 1997 (*Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero*), l'importazione di farmaci in commercio in altri Paesi anche per usi non autorizzati nei Paesi di provenienza, purché compresi nei Piani diagnostici terapeutici assistenziali di cui all'articolo 4, nonché nell'elenco di cui all'articolo 1, comma 4, del [D.L. 536/1996](#) (*Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996*) convertito dalla legge n.648/1996. Per l'applicazione di tale disposizione tuttavia il farmaco deve essere richiesto da una struttura ospedaliera, anche se utilizzato per assistenze domiciliari ed è posto a carico del Servizio sanitario nazionale.

La disposizione richiamata prevede che qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, a partire dal 1 gennaio 1997, i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa.

L'articolo 6 prevede e disciplina l'istituzione, nello stato di previsione del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, del **Fondo di solidarietà per le persone affette da malattie rare**, con una dotazione iniziale pari ad un milione di euro annui a decorrere dall'anno 2022, destinato al finanziamento delle misure per il sostegno del lavoro di cura ed assistenza delle persone affette da tale patologia, con una percentuale di invalidità pari al 100 per cento, con connotazione di gravità ai sensi dell'articolo 3, comma 3 della legge n. 104/1992 (*Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate*) e che necessitano di assistenza continua.

L'articolo 3, comma 3, della legge n.104/1992 prevede che qualora la minorazione, singola o plurima, abbia ridotto l'autonomia personale, correlata all'età, in modo da rendere necessario un intervento assistenziale permanente, continuativo e globale nella sfera individuale o in quella di relazione, la situazione assume connotazione di gravità. Le situazioni riconosciute di gravità determinano priorità nei programmi e negli interventi dei servizi pubblici.

Il regolamento di attuazione dell'articolo in esame viene adottato, entro tre mesi dall'entrata in vigore della legge, con decreto del Ministro del lavoro e delle politiche sociali, di concerto con il Ministro della salute e con il Ministro dell'economia e delle finanze, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni, le province autonome di Trento e Bolzano, sentito l'Istituto nazionale della previdenza sociale. Mediante tale regolamento, al fine di introdurre interventi volti a favorire l'inserimento e la permanenza delle persone affette da malattie rare nei diversi ambienti di vita e di lavoro, sono disciplinate, nei limiti della dotazione del Fondo, le misure dirette a:

- riconoscere benefici e contributi ai familiari ed a coloro che si prendono cura delle persone affette a malattie rare;
- garantire il diritto all'educazione ed alla formazione delle persone affette da malattie rare nelle scuole, assicurando che il piano terapeutico sia svolto anche in ambiente scolastico con il supporto necessario a tal fine;
- favorire l'inserimento lavorativo e la possibilità di mantenere una condizione lavorativa autonoma della persona affetta da malattia rara.

Agli oneri derivanti dalla disposizione in esame si provvede ai sensi dell'articolo 15, comma 1.

L'articolo 7 definisce le funzioni del **Centro nazionale per le malattie rare**, con sede presso l'Istituto superiore di sanità (ISS), istituito dal decreto del Ministro della salute del 2 marzo 2016 (*Regolamento di organizzazione e funzionamento dell'Istituto superiore di sanità*), prevedendo che esso svolga attività di ricerca, consulenza e documentazione sulle malattie rare e i farmaci orfanofinanziati alla prevenzione, trattamento e sorveglianza delle stesse. Il Centro è la sede del Registro nazionale delle malattie rare e promuove attività operative finalizzate al suo mantenimento e sviluppo.

Va ricordato che l'articolo 3, commi 1-3, del D.M. 279/2001, prevede che al fine di consentire la programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela dei soggetti affetti da malattie rare e di attuare la sorveglianza delle stesse è istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità il **Registro nazionale delle malattie rare** che raccoglie dati anagrafici, anamnestici, clinici, strumentali, laboratoristici e relativi ai fattori di rischio e agli stili di vita dei soggetti affetti da malattie rare, a fini di studio e di ricerca scientifica in campo epidemiologico, medico e biomedico. Il Registro nazionale è funzionalmente collegato con i registri interregionali e territoriali e, ove esistenti, con i registri internazionali.

Va inoltre ricordato che l'articolo 9, comma 1, lettera a) del Regolamento di organizzazione e funzionamento dell'ISS (D.M. 2 marzo 2016) che ha istituito il Centro nazionale per le malattie rare, ne definisce in modo specifico la missione, prevedendo che: è riferimento a livello nazionale e internazionale per le malattie rare, integrando la ricerca scientifica, le funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico e le attività di sanità pubblica, sorveglianza e monitoraggio della Rete nazionale malattie rare, mediante il registro nazionale; opera in tutte le fasi della ricerca traslazionale relativa alle malattie rare, forma gli operatori del Servizio sanitario nazionale, promuove la qualità delle diagnosi e delle cure, fornisce informazione sui servizi e le normative di interesse, promuove l'inclusione sociale dei pazienti e partecipa allo sviluppo dei programmi comunitari e internazionali sulle malattie rare;

L'articolo 8 prevede l'istituzione presso il Ministero della salute - con decreto del Ministro della salute da

emanarsi entro sessanta giorni dall'entrata in vigore della legge - del **Comitato nazionale per le malattie rare**. Il decreto disciplina le modalità di **funzionamento del Comitato prevedendo, in particolare, che le riunioni dello stesso si svolgano preferibilmente mediante videoconferenza**.

Il Comitato, la cui composizione assicura la rappresentanza di tutti i soggetti portatori di interessi del settore (tra i quali rappresentanti dei Ministeri della salute, dell'Università e della ricerca, del lavoro e delle politiche sociali, della Conferenza delle regioni, dell'Aifa, dell'ISS dell'Agenas, dell'Inps), svolge funzioni di indirizzo e coordinamento definendo le linee strategiche delle politiche nazionali e regionali in materia di malattie rare. I componenti del Comitato non percepiscono alcuna indennità, gettone di presenza, compensi, rimborsi di spese od od emolumenti comunque denominati. Le attività di supporto tecnico sono svolte dalle strutture ministeriali competenti nell'ambito delle risorse umane, finanziarie e strumentali disponibili a legislazione vigente senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

L'articolo 9 prevede che ogni tre anni venga approvato - con Accordo da stipulare in sede di Conferenza Stato-Regioni, su iniziativa del Ministero della salute sentito il Comitato e il centro nazionale per le malattie rare - il **Piano nazionale per le malattie rare** che definisce gli obiettivi e gli interventi pertinenti in tale ambito. In sede di prima attuazione del provvedimento in esame il Piano è adottato entro tre mesi dall'entrata in vigore della legge. Mediante l'Accordo sopracitato viene disciplinato anche il riordino della Rete nazionale delle malattie rare, articolate nelle reti regionali e interregionali, dei centri di riferimento e dei centri d'eccellenza che partecipano allo sviluppo delle reti di riferimento europee (ERN), previsti all'articolo 13 del [D.Lgs n. 38/2014](#) (*Attuazione della direttiva 2011/24/UE concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera, nonché della direttiva 2012/52/UE, comportante misure destinate ad agevolare il riconoscimento delle ricette mediche emesse in un altro Stato membro*). Viene poi prevista la clausola di invarianza degli oneri finanziari.

Come sopra ricordato il D.M. n. 279/2001 (art. 2) prevede l'istituzione di una **Rete nazionale dedicata alle malattie rare**, mediante la quale sviluppare azioni di prevenzione, attivare la sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e alla terapia, e promuovere l'informazione e la formazione. La rete delle malattie rare (MR) è costituita da tutte le strutture e i servizi dei sistemi regionali, che concorrono, in maniera integrata e ciascuno in relazione alle specifiche competenze e funzioni, a sviluppare azioni di prevenzione, implementare le azioni di sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e al trattamento e promuovere l'informazione e la formazione. Più in dettaglio, nodi principali della Rete nazionale delle MR sono i Presidi accreditati, preferibilmente ospedalieri, appositamente individuati dalle Regioni tra quelli in possesso di documentata esperienza nella diagnosi e nella cura di specifiche MR o di gruppi di MR, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ad esempio per la gestione delle emergenze e per la diagnosi biochimica, genetica e molecolare (art. 2, comma 2, D.M. n. 279/2001). L'articolo 2 del citato D.M. infatti prevede che Necon decreto del Ministro della sanità, su proposta della regione interessata, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano e sulla base di criteri di individuazione e di aggiornamento concertati con la medesima Conferenza, sono individuati i **Centri interregionali di riferimento** per le malattie rare. La dotazione di supporto può essere garantita anche mediante il collegamento funzionale tra le strutture e i servizi, come è il caso dei centri di Genetica medica, parte integrante della rete delle MR.

Va inoltre ricordato che la Commissione europea nel rispetto dell'autonomia dei Paesi membri in materia di organizzazione dei sistemi sanitari, ha avviato una politica di integrazione volta a favorire la libera circolazione dei pazienti e a garantire l'accesso a cure di elevata qualità ai pazienti europei soprattutto in quegli ambiti quali le malattie rare o le patologie che richiedono interventi complessi e a forte investimento tecnologico e di competenze. È con questa logica che è stata emanata la [Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 9 marzo 2011](#), concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti all'assistenza sanitaria transfrontaliera, la quale, all'Articolo 12, prevede lo sviluppo di reti europee di riferimento, costituite da centri di riferimento/eccellenza appartenenti agli Stati membri. Il nostro Paese ha adottato la Direttiva 2011/24/UE con il [D.Lgs n.38/2014](#). L'obiettivo di tutti i sistemi sanitari dell'Unione europea è erogare un'assistenza sanitaria di qualità ed economicamente sostenibile. Tale obiettivo si rivela particolarmente difficile da conseguire nel caso di pazienti le cui patologie richiedano una concentrazione di risorse o di competenze, e ancor più difficile nel caso di pazienti affetti da malattie rare. Le reti di riferimento europee riuniscono centri altamente specializzati dei diversi Stati membri favorendo l'erogazione di un'assistenza sanitaria accessibile e di qualità (cfr. www.salute.gov.it)

L'articolo 13 del citato [D.Lgs n. 38/2014](#) prevede che l'Italia concorre allo sviluppo delle reti di riferimento europee «ERN» tra prestatori di assistenza sanitaria e centri di eccellenza situati negli Stati membri dell'Unione europea e si impegna a tal fine a promuovere ed agevolare il coordinamento dei centri d'eccellenza situati sul proprio territorio nazionale in vista della partecipazione a tali reti. A tal fine il Ministero della salute, di concerto con le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano, istituisce un organismo di coordinamento e monitoraggio, in armonia con quelli già esistenti in ambito comunitario per rendere pienamente confrontabili i risultati raggiunti, trasparente e che stabilisce le regole e suggerisce modelli orientati alla valorizzazione delle eccellenze nelle strutture sanitarie italiane, anche in vista della loro partecipazione alle ERN, con il compito di: a) individuare regole, modelli e indicatori di riferimento per la valorizzazione delle eccellenze presenti nelle strutture ospedaliere nazionali, per il monitoraggio degli standard di eccellenza delle performance ospedaliere, sulla base di quanto già in uso per la valutazione delle migliori pratiche, per il raggiungimento di elevati standard di qualità nell'assistenza; b) elaborare il percorso orientato alla valorizzazione delle eccellenze nel rispetto della legislazione nazionale in vigore ed in aderenza ai requisiti ed alle procedure stabilite dalla Commissione europea, tramite un sistema di identificazione e monitoraggio dei prestatori di assistenza sanitaria, per il riconoscimento dei livelli di qualità e sicurezza, nell'ambito della programmazione sanitaria nazionale; c) supportare la Commissione europea nella procedura di valutazione e

selezione dei centri di riferimento e delle reti; d) proporre modelli per il collegamento tra prestatori di assistenza sanitaria e le reti; e) coordinare la complessiva cooperazione in materia anche promuovendo lo sviluppo di reti nazionali e regionali; f) diffondere le informazioni relative alle opportunità derivanti dalle ERN ai prestatori di assistenza sanitaria ed ai centri di eccellenza in tutto il territorio nazionale. La partecipazione all'organismo di cui al comma 2 è a titolo gratuito e non comporta compensi, gettoni di presenza e rimborsi spese.

Conformemente alle previsioni dell'art. 13 del Decreto legislativo n. 38, il Ministero della Salute, di concerto con le Regioni e Province autonome, ha istituito l'Organismo nazionale di coordinamento e monitoraggio, che, a conclusione dell'iter di selezione, ha rilasciato 316 certificati di endorsement relativi a 106 ospedali nazionali

L'articolo 10 prevede che le regioni assicurano, attraverso i Centri regionali e interregionali di coordinamento, **il flusso informativo delle reti per le malattie rare al Centro nazionale per le malattie rare** di cui all'articolo 7 al fine di produrre nuove conoscenze sulle malattie rare, monitorare l'attività e l'uso delle risorse nonché per valutare la qualità complessiva della presa in carico dei pazienti e attuare un monitoraggio epidemiologico, anche al fine di orientare e supportare la programmazione nazionale in tema di malattie rare e le azioni di controllo e di verifica. Anche in tal caso è inserita la clausola di invarianza degli oneri finanziari.

L'articolo 11 dispone che a decorrere dal 2022 **il 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, di cui all'articolo 48, comma 19, lettera a) del [D.L. n. 269/2003](#) (*Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici*), convertito, con modificazioni, dalla legge n. 326/2003, venga integrato con ulteriore versamento pari al 2 per cento delle spese autocertificate entro il 30 aprile di ogni anno da parte delle aziende farmaceutiche sull'ammontare complessivo della spesa sostenuta nell'anno precedente per le attività di promozione rivolte al personale sanitario.

Come già ricordato, il decreto legge n. 269/2003, ha previsto la costituzione di un Fondo nazionale presso AIFA per l'impiego di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di terapia, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie. Il Fondo è costituito dal 50% del contributo che le aziende farmaceutiche versano su base annuale ad AIFA. Tale contributo è corrispondente al 5% delle spese annuali per attività di promozione che le aziende farmaceutiche destinano ai medici.

Il Fondo, per la parte delle risorse di cui al comma 1, è destinato alle seguenti attività:

- studi preclinici e clinici promossi nel settore delle malattie rare;
- studi osservazionali e registri di uso compassionevole di farmaci non ancora commercializzati in Italia;

Va ricordato che è previsto il ricorso al cosiddetto "uso compassionevole" (D.M. 7 settembre 2017) per un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, al di fuori della sperimentazione stessa, in pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche, o nel caso in cui il paziente non possa essere incluso in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica almeno di fase II conclusa. Il medicinale in questione deve essere oggetto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o essere sottoposto a sperimentazione (Art. 83 comma 2 del [Regolamento CE 726/2004](#) del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 Marzo 2004). In base alla normativa vigente è prevista la possibilità di impiegare per malattie rare e tumori rari medicinali per i quali siano disponibili anche solo i risultati di studi clinici sperimentali di fase I che ne abbiano documentato l'attività e la sicurezza; in tali casi, la richiesta deve essere fondata sul prevedibile beneficio in base al meccanismo d'azione e agli effetti farmacodinamici del medicinale. L'accesso al medicinale sperimentale prevede un parere favorevole da parte del Comitato Etico a cui affrisce il centro clinico che presenta la richiesta, previa conferma della disponibilità alla fornitura gratuita del medicinale da parte dell'azienda farmaceutica produttrice del medicinale

- programmi di sorveglianza su farmaci orfani e su altri trattamenti innovativi immessi in commercio sulla base di ipotesi biologiche e di evidenze iniziali di efficacia, ma privi di conoscenze certe sulla efficacia e sulla sicurezza del loro uso a medio e a lungo termine;
- ricerca e sviluppo di farmaci orfani plasmaderivati;
- progetti di sviluppo di test per screening neonatale per diagnosi di malattie rare per cui sia disponibile, o in fase di sviluppo avanzato comprovato, una cura.

Viene poi stabilito che alle minori entrate derivanti dalle disposizioni in commento valutate in euro 5.750.000 per l'anno 2023 e in euro 3.290.000 annui a decorrere dall'anno 2024 si provveda ai sensi dell'articolo 15, comma 1.

L'articolo 12, ai commi da 1 a 4, concede, a decorrere dal 2022, **un contributo, sotto forma di credito d'imposta**, nel rispetto della normativa europea sugli aiuti di Stato, **pari al 65 per cento delle spese sostenute per l'avvio e per la realizzazione di progetti di ricerca**, fino all'importo massimo annuale di euro 200.000 per ciascun beneficiario, nel limite di spesa complessivo di 10 milioni di euro annui. L'agevolazione opera in favore dei soggetti pubblici o privati che svolgono tali attività di ricerca, ovvero dei soggetti che finanziano progetti di ricerca sulle malattie rare o sui farmaci orfani svolti da enti di ricerca pubblici o privati (comma 1).

A tal fine il comma 2 prescrive che i beneficiari, per godere dell'agevolazione, siano tenuti a inviare entro il 31 marzo di ogni anno il protocollo relativo alla ricerca sulle malattie rare al Ministero della salute. Si demanda al Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'università e della ricerca e con il Ministro dell'economia e delle finanze, il compito (comma 3) di individuare, entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della normativa in commento, i criteri e le modalità di attuazione delle agevolazioni in esame, anche al fine di assicurare l'osservanza dei limiti di spesa annui. L'adozione della disciplina secondaria avviene con regolamento (ai sensi dell'articolo 17, comma 3, della legge 23 agosto 1988, n. 400). Il comma 4 individua la specifica disciplina fiscale dell'agevolazione, che va indicata nella dichiarazione dei redditi relativa al periodo d'imposta di riconoscimento. Esso non concorre alla formazione del reddito né della base imponibile IRAP dell'imposta regionale sulle attività produttive e non rileva ai fini del rapporto di deducibilità degli interessi passivi e dei componenti negativi (artt. 61 e 109 comma 5, del Testo Unico delle Imposte sui redditi – TUIR, di cui al D.P.R. n. 917 del 1986). Il credito d'imposta è utilizzabile esclusivamente in compensazione mediante F24 (ai sensi dell'articolo 17 del decreto legislativo 9 luglio 1997, n. 241). Le norme in esame chiariscono inoltre che al credito d'imposta non si applica il limite annuo (250.000 euro) di compensazione dei crediti di imposta da indicare nel quadro RU dei modelli di dichiarazione dei redditi, di cui all'articolo 1, comma 53, della legge 24 dicembre 2007, n. 244. Viene poi chiarito che esso non è cumulabile con il credito d'imposta per investimenti in ricerca e sviluppo, innovazione tecnologica e altre attività innovative per la competitività delle imprese di cui all'articolo 1, commi da 198 a 207 della [legge n. 160/2019](#) (*Legge di bilancio per il 2020*).

A tale proposito si ricorda che la legge di bilancio 2020 (commi 198-209 della legge n. 160 del 2019) ha introdotto la disciplina del credito d'imposta per investimenti in ricerca e sviluppo, in transizione ecologica, in innovazione tecnologica 4.0 e in altre attività innovative a supporto della competitività delle imprese, operante a decorrere dal 2020 in sostituzione del credito di imposta per investimenti in ricerca e sviluppo di cui all'articolo 3 del D.L. n. 145/2015.

L'agevolazione in parola è concessa, salvo specifiche esclusioni, a tutte le imprese residenti nel territorio dello Stato che effettuano investimenti in una delle attività ammissibili alla misura agevolativa. La medesima legge di bilancio (comma 200) indica quali attività di ricerca e sviluppo ammissibili al credito d'imposta le attività di ricerca fondamentale, di ricerca industriale e sviluppo sperimentale in campo scientifico o tecnologico, come definite, rispettivamente, alle lettere m), q) e j) del paragrafo 1.3 del punto 15 della Comunicazione della Commissione (2014/C 198/01) del 27 giugno 2014, concernente "Disciplina degli aiuti di Stato a favore di ricerca, sviluppo e innovazione". In particolare, ai sensi della citata lettera m) rientrano nella «ricerca fondamentale»: i lavori sperimentali o teorici svolti soprattutto per acquisire nuove conoscenze sui fondamenti di fenomeni e di fatti osservabili, senza che siano previste applicazioni o utilizzazioni commerciali dirette e, ai sensi della lettera j), rientrano nello «sviluppo sperimentale»: l'acquisizione, la combinazione, la strutturazione e l'utilizzo delle conoscenze e capacità esistenti di natura scientifica, tecnologica, commerciale e di altro tipo allo scopo di sviluppare prodotti, processi o servizi nuovi o migliorati. Rientrano in questa definizione anche altre attività destinate alla definizione concettuale, alla pianificazione e alla documentazione concernenti nuovi prodotti, processi o servizi. Rientrano nello sviluppo sperimentale la costruzione di prototipi, la dimostrazione, la realizzazione di prodotti pilota, test e convalida di prodotti, processi o servizi nuovi o migliorati, effettuate in un ambiente che riproduce le condizioni operative reali laddove l'obiettivo primario è l'apporto di ulteriori miglioramenti tecnici a prodotti, processi e servizi che non sono sostanzialmente definitivi. Lo sviluppo sperimentale può quindi comprendere lo sviluppo di un prototipo o di un prodotto pilota utilizzabile per scopi commerciali.

Le disposizioni in commento non menzionano il limite annuo di compensazione mediante F24 che, per il solo anno 2020, il decreto Rilancio (articolo 147 del decreto-legge n.34 del 2020) ha innalzato da 700.000 a 1 milione di euro. Si tratta della soglia di utilizzo di crediti fiscali e contributivi previsto dall'articolo 34, comma 1, della legge 23 dicembre 2000, n. 388, come modificato successivamente.

Nel silenzio della disposizione in esame, tuttavia, tale limite va considerato operativo nella misura ordinaria di 700.000 euro, dal momento che le disposizioni in commento prevedono che esso si applichi a decorrere dal 2021.

Si chiarisce inoltre che, per la fruizione del credito d'imposta, il modello F24 è presentato esclusivamente attraverso i servizi telematici messi a disposizione dall'Agenzia delle entrate, pena il rifiuto dell'operazione di versamento. I fondi occorrenti per la regolazione contabile delle compensazioni esercitate ai sensi del presente comma sono stanziati su apposito capitolo di spesa dello stato di previsione del Ministero dell'economia e delle finanze, per il successivo trasferimento alla contabilità speciale «Agenzia delle entrate - Fondi di bilancio».

I commi 5 e 6 prevedono e disciplinano l'accesso, a decorrere dall'anno 2022, da parte delle imprese farmaceutiche e biotecnologiche che intendono svolgere studi finalizzati alla scoperta o alla registrazione o alla produzione di farmaci orfani o di altri trattamenti altamente innovativi, agli interventi di sostegno previsti dal decreto del Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca del 26 luglio 2016 n. 593 (*Disposizioni per la concessione delle agevolazioni finanziarie*). L'attuazione di tale previsione viene poi rimessa ad un

decreto del Ministro dell'Università e della ricerca, da emanare entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della legge, nell'ambito delle risorse disponibili a legislazione vigente.

Il DM 593/2016 contiene le disposizioni per la concessione delle agevolazioni finanziarie previste dal [D.L. 83/2012](#) e ss., a valere sulle disponibilità del Fondo per gli investimenti nella ricerca scientifica e tecnologica (FIRST), ripartite con decreto MIUR di concerto con il MEF, nonché a valere sulle risorse stanziare nelle forme di cofinanziamento su Fondi gestiti dal Ministero e sulle disponibilità delle risorse derivanti da altri Fondi nazionali, nel rispetto delle disposizioni di cui al citato DM in materia di ricerca scientifica e tecnologica. Le disponibilità del FIRST vengono alimentate: I. dai conferimenti annualmente disposti con legge di stabilità; II. dai rientri dei contributi concessi sotto forma di contributo agevolato; III. dalle risorse assegnate dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE); L'agevolazione nella forma del credito agevolato è soggetta ad un tasso di interesse determinato con apposito provvedimento del MEF. La durata del finanziamento è stabilita in un periodo compreso tra i 10 e i 15 anni, comprensivo di un periodo di preammortamento per un periodo di durata non eccedente i 5 anni.

L'articolo 13 prevede che il Ministero della salute, il Ministero dell'Università e della ricerca e le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano, promuovano il tema delle malattie rare nell'ambito della **ricerca indipendente**.

Viene poi stabilito che le amministrazioni interessate provvedano all'attuazione del presente articolo nell'ambito delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e, comunque, senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

Tutte le tipologie di ricerca biomedica, da quella di base a quella traslazionale, da quella clinica a quella organizzativa, possono essere sostenute dall'industria, dalle Istituzioni e da organizzazioni no-profit. Generalmente la ricerca sponsorizzata dall'industria è condizionata da priorità che hanno un potenziale ritorno economico e, inevitabilmente, non sempre coincidono con i bisogni di salute della popolazione o con idee innovative dei ricercatori. La ricerca indipendente, al contrario, consente a ricercatori e istituzioni di condurre progetti di ricerca sulle aree ritenute rilevanti senza alcun condizionamento da parte dell'ente finanziatore, di qualunque natura esso sia. Tutta la ricerca finanziata da enti pubblici è per definizione indipendente: le Istituzioni definiscono le linee principali, ma i ricercatori definiscono in totale autonomia il progetto di ricerca da realizzare. I canali di finanziamento principali sono i programmi di ricerca finalizzata e di ricerca corrente del Ministero della Salute, il programma di ricerca indipendente dell'Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA), la ricerca finanziata dal Ministero dell'Istruzione e della Ricerca (MIUR). Ma anche la ricerca sostenuta da organizzazioni come l'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC), Telethon e altre organizzazioni no-profit, incluse le fondazioni bancarie.

L'articolo 14 concerne le attività informazione sulle malattie rare. Esso prevede che il Ministero della salute, nell'ambito delle attività informative e comunicative previste a legislazione vigente, promuova azioni utili per dare un'informazione tempestiva e corretta ai pazienti e ai loro familiari e sensibilizzare l'opinione pubblica sulle malattie rare. Entro tre mesi dall'entrata in vigore della legge, con Accordo perfezionato in sede di Conferenza Stato.Regioni, sono definite le modalità per assicurare un'adeguata informazione dei professionisti sanitari, dei pazienti coinvolti e delle loro famiglie. I centri di coordinamento regionali e interregionali, entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, si dotano di strumenti adeguati, al fine di fornire le informazioni necessarie per l'accesso e l'ottimale utilizzo delle reti regionali e interregionali di assistenza per le malattie rare e per orientare le persone affette da tali malattie anche rispetto alle offerte assistenziali organizzate da regioni diverse da quella di rispettiva residenza. Il Ministero della salute, sentito il Comitato nazionale per le malattie rare di cui all'articolo 8, attua periodiche campagne nazionali di informazione e di sensibilizzazione dell'opinione pubblica sulle malattie rare nell'ambito delle attività informative e comunicative previste a legislazione vigente. Il Ministro della salute, avvalendosi del supporto del citato Comitato, presenta alle Camere, entro il 31 dicembre di ciascun anno, una relazione sullo stato di attuazione della presente legge.

Anche per tale disposizione viene espressamente previsto che le amministrazioni interessate provvedono all'attuazione del presente articolo nell'ambito delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e, comunque, senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

L'articolo 15 detta le **disposizioni finanziarie**. Esso dispone che agli oneri derivanti dagli articoli 6 comma 1 (*Fondo di solidarietà per le persone affette da malattie rare*) e 11 comma 3 pari complessivamente ad un milione di euro per l'anno 2022, a euro 6.750 per l'anno 2023 e a euro 4.290.000 annui a decorrere dal 2024 si provveda mediante corrispondente riduzione del fondo per le esigenze indifferibili di cui all'articolo 1, comma 200, della [legge n. 190/2014](#) (*Legge di stabilità 2015*). Agli oneri derivanti dall'articolo 12 (*Incentivi fiscali*), comma 7, pari a 10 milioni di euro annui a decorrere dal 2023, si provvede poi mediante corrispondente riduzione dello stanziamento del fondo speciale di conto capitale iscritto, ai fini del bilancio triennale 2020-2022, nell'ambito del programma «Fondi di riserva speciali» della missione «Fondi da ripartire» dello stato di previsione del Ministero dell'economia e delle finanze per l'anno 2021, allo scopo parzialmente utilizzando l'accantonamento relativo al Ministero della salute. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con propri decreti, le occorrenti variazioni di bilancio.

L'articolo 16, infine, reca la clausola di salvaguardia per le regioni a statuto speciale e le province autonome di Trento e Bolzano.

Discussione e attività istruttoria in Commissione in sede referente

Il 7 marzo 2019 è stato avviato presso la XII Commissione l'esame in sede referente della proposta di legge A.C. 1317 alla quale sono state successivamente abbinare altre proposte di legge sul medesimo tema (A.C. nn. 164, 1666, 1907 e 2272). Si è svolto presso la commissione un ampio ciclo di audizioni informali coinvolgenti diversi rappresentanti di organismi ed enti, nonché di soggetti esperti della materia ed operanti nell'ambito dei farmaci orfani e della malattie rare, tra i quali si ricordano l'Osservatorio delle malattie rare, la Federazione italiana malattie rare, il Centro nazionale delle malattie rare, l'Agenas, l'AIFA, la Farmindustria, lo Stabilimento chimico militare farmaceutico di Firenze, l'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri, la Fondazione Telethon. Il 12 febbraio 2020 è stato adottato come testo base dalla Commissione il testo unificato elaborato dal comitato ristretto, che è stato ampiamente modificato nel corso della fase emendativa. L'esame in sede referente del provvedimento si è concluso nella seduta del 19 maggio con la votazione del mandato alla relatrice (On.le Bologna) a riferire favorevolmente in Assemblea.

I pareri espressi dalle Commissioni in sede consultiva

Sul testo del provvedimento hanno espresso parere favorevole la Commissione X ed XI, e parere favorevole con osservazioni la commissione VI, VII e XIV. Hanno espresso parere favorevole con condizioni le Commissioni I e V e la Commissione parlamentare per le questioni regionali. Le Commissioni II e III hanno espresso parere di nulla osta.

Le condizioni ed osservazioni formulate dalle commissioni competente in sede consultiva sono state recepite da emendamenti della relatrice al contenuto del testo unificato.