

## A cura di Antonino Michienzi

**D**ifficoltà di diagnosi così come difficile reperibilità di terapie, anche farmacologiche, che possano se non guarire, almeno alleviare le sofferenze e i disagi indotti dalle varie patologie. È questa, in sintesi estrema, la situazione nella quale si trovano oggi i pazienti affetti da una malattia rara. Cioè da una di quelle patologie che – a seconda delle norme adottate da ciascun Paese – colpiscono una percentuale estremamente bassa di pazienti. Gli **Stati Uniti**, che in questo settore rappresentano in qualche modo il Paese di riferimento, con l'Orphan Drug Act del 4 gennaio 1983, hanno definito "rare" le malattie che colpiscono meno di 200 mila abitanti (7,5 abitanti su 10 mila). Il **Giappone**, che ha seguito l'esempio americano dotandosi di un'apposita normativa in materia, definisce "rara" una malattia che colpisca meno di 50 mila persone (4 abitanti su 10 mila). L'**Unione Europea**, giunta senza dubbio in ritardo in questo campo, ha emanato la sua prima disposizione, cioè il Regolamento n. 141/2000, il 16 dicembre del 1999, definendo "rare" le patologie che colpiscono 5 pazienti ogni 10 mila abitanti. Va ricordato che i criteri per questa designazione sono stati definiti da un successivo Regolamento Ue, il n. 847/2000 del 27 aprile 2000.

Come già detto la normativa statunitense appare essere quella di riferimento per molti motivi: intanto non pone limiti alle terapie: oltre ai farmaci, vengono infatti inseriti nella definizione di "orfani" o "rari" anche i dispositivi medici o i prodotti dietetici destinati a chi soffre di queste patologie. Ed è stato creato all'interno della Fda un apposito ufficio, l'Office of Orphan Products Development, Oopd, che vigila sulla disponibilità di questi prodotti oltre che sulla loro sicurezza ed efficacia. L'Unione Europea in proposito non è stata altrettanto lungimirante: il Regolamento europeo, infatti, definisce farmaco orfano solo quello destinato ad uso umano ed esclude i farmaci veterinari, i dispositivi medici, gli additivi alimentari e i prodotti dietetici.

Ma andiamo oltre. Com'è facile desumere la "rarità" è attribuita anche dei farmaci destinati alla cura di queste malattie: pochi malati vogliono dire anche pochi ritorni per l'industria del farmaco che dovrebbe comunque sostenere spese di ricerca praticamente impossibili da ammortizzare considerando anche la particolarità di queste patolo-

gie. L'Orphan Drug Act ha comunque segnato il cammino anche in questo senso, riconoscendo ai produttori che avessero impegnato risorse e competenze nella ricerca e nella produzione, particolari vantaggi sia sul fronte fiscale (crediti di imposta fino al 50%), sia su quello della protezione brevettuale del prodotto (vigenza brevettuale di sette anni successivi all'immissione in commercio). E ha anche previsto procedure di registrazione accelerate da parte della Fda.

A questi stessi obiettivi si è richiamata la normativa europea: il regolamento 141/2000, infatti, mirava a fornire forme particolari di sostegno alle aziende che avessero avviato attività di ricerca e di commercializzazione dei farmaci orfani. A questo scopo è stato anche creato un Comitato (il Committee for Orphan Medicinal Product - Comp) che, all'interno dell'Emea, l'Agenzia europea per la valutazione dei prodotti medicinali, si occupa dell'esame delle richieste di designazione e assiste la Commissione nell'assunzione di provvedimenti in questa materia.

**Cosa prevede la normativa italiana**

Questa, insomma, la situazione a livello di legislazione extranazionale. Ma cosa accade in casa nostra? Il primo riferimento legislativo importante in Italia è il Decreto ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 (Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie) nel quale sono

**Malattie rare: sotto i riflettori, almeno per un giorno**

# Un universo

Sono tra sette e ottomila patologie che colpiscono almeno trenta milioni di persone in Europa. Rare se prese singolarmente, ma che insieme fanno quasi il 10 per cento del carico di malattia totale. Lo scorso 28 febbraio si è celebrata la giornata a esse dedicata per fare il punto sui progressi compiuti nella ricerca e nell'assistenza negli ultimi anni e per porre l'attenzione su un universo spesso dimenticato

confluite le indicazioni fornite dal precedente decreto legislativo 124/1998 (del 29 aprile 1998, poi integrato dal Decreto ministeriale n. 329 del 28 maggio 1999) e il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000. Con il Dm 279/2001 viene istituita la Rete nazionale dedicata alle malattie rare che ha tra i suoi compiti quello di "sviluppare azioni di prevenzione, attivare la sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e alla terapia, e promuovere l'informazione e la formazione".

A comporre la rete sono i presidi accreditati dalle Regioni (lo-

ro compito quello di effettuare diagnosi e trattamento delle malattie rare) e chiamati a collaborare con i medici di famiglia e i servizi territoriali. Il loro coordinamento è affidato al Registro nazionale delle malattie rare presso l'Istituto Superiore di Sanità. Di particolare importanza la previsione, sempre contenuta nel Regolamento, del diritto all'esenzione per le prestazioni sanitarie correlate alla malattia, selezionate dal medico curante tra quelle incluse nei Lea, "secondo criteri di appropriatezza ed efficacia rispetto alle condizioni cliniche individuali e, per

quanto possibile, sulla base di protocolli clinici concordati con il presidio di riferimento competente". Esiste poi un ulteriore organismo che ha il compito di rafforzare le disposizioni del Dm 279/2001: si tratta della Consulta per le malattie rare della quale fanno parte rappresentanti delle Associazioni di malati, collegata al Centro nazionale malattie rare dell'Iss. L'esistenza di questi organismi sembrerebbe dunque mettere in una situazione positiva i pazienti italiani affetti da malattie rare. In realtà il sistema si è avviato con lentezza e le differen-

**LE INTERVISTE**

## Scavare fino alle basi biologiche della malattia

A colloquio con **Bruno Dallapiccola**  
Direttore Orphanet

**P**rofessor Dallapiccola negli Usa c'è un provvedimento, l'Orphan drug act, che stabilisce, tra l'altro, vantaggi economici e fiscali per le aziende che investano in ricerche sui farmaci da destinare alle malattie rare, oltre a una protezione brevettuale rafforzata. Qualcosa di simile è previsto anche da una direttiva Ue del 2000. Sarebbe necessario adottare un provvedimento con misure specifiche anche nel nostro Paese?

Non c'è dubbio che la risposta alla sua domanda non può che essere

affermativa. L'Italia si sta muovendo molto bene attraverso Farmindustria. Negli ultimi tempi sta recependo le direttive di tipo europeo. Credo che ci sia un problema riguardante i farmaci che non è relativo solo alla produzione ma anche la sua distribuzione e la possibilità di avervi accesso.

**Lei si riferisce al fatto che la gestione delle malattie rare è affidata alle Regioni che offrono risposte diverse? Certo, un malato che vive in una Regione**

può avere dei servizi migliori rispetto a chi vive in un'altra. Circa la ricerca devo dire che la sensibilità negli ultimi tempi è aumentata anche in Italia. Ci sono circa 6/8 mila malattie rare, ci sono farmaci disponibili, non solo gli orphan drug, ma anche molecole che si comprano in farmacia, nate per altre destinazioni, di cui possono beneficiarne anche altri pazienti che riguardano probabilmente 350 malattie. Il percorso per arrivare a sviluppare un farmaco è drammaticamente lungo può anche durare 10 anni.

**Nel suo intervento ha richiamato l'attenzione sulla ricerca clinica...** Voglio ricordare che il 75% delle malattie rare non ha una base biologica nota. Senza una ricerca clinica che ci permette di arrivare alla base biologica della malattia non si può pensare qual è la molecola che può interagire con quel difetto caratteristico di una specifica malattia.



# dimenticato

ze tra le varie disposizioni regionali sono notevoli. Tanto che ancora in alcune Regioni mancano i presidi per determinate malattie rare. E l'invio dei dati al Registro nazionale non è ancora sufficiente a offrire un quadro completo delle situazioni nelle varie Regioni.

A determinare ulteriore incertezza c'è poi l'attuale situazione dei Livelli essenziali di assistenza: il Decreto del presidente del Consiglio dei ministri del 21 marzo 2008 con il quale venivano individuati i nuovi Lea assicurati dal Ssn con l'allargamento dell'elenco delle malattie esentate a 109 nuove malattie rare, è stato bloccato e ancora non è stato emanato il nuovo decreto che dovrebbe permettere anche a questi pazienti di poter accedere gratuitamente ai trattamenti necessari.

Ovviamente il problema dei costi e della spesa è quello che genera maggiori incertezze: le terapie delle malattie rare sono in genere assai costose, trattandosi in gran parte di malattie di origine genetica. Allo stesso modo è importante avviare proces-

si nazionali che offrano (in particolare alle aziende farmaceutiche medio-piccole peraltro già prese in considerazione dal decreto del ministro dell'Università 8 agosto 2000 che prevede incentivi sconti fiscali e sovvenzioni per attività di ricerca) sostegno al settore produttivo spingendo sull'acceleratore della ricerca.

## Sui molti Ddl "giacenti" il consenso è trasversale

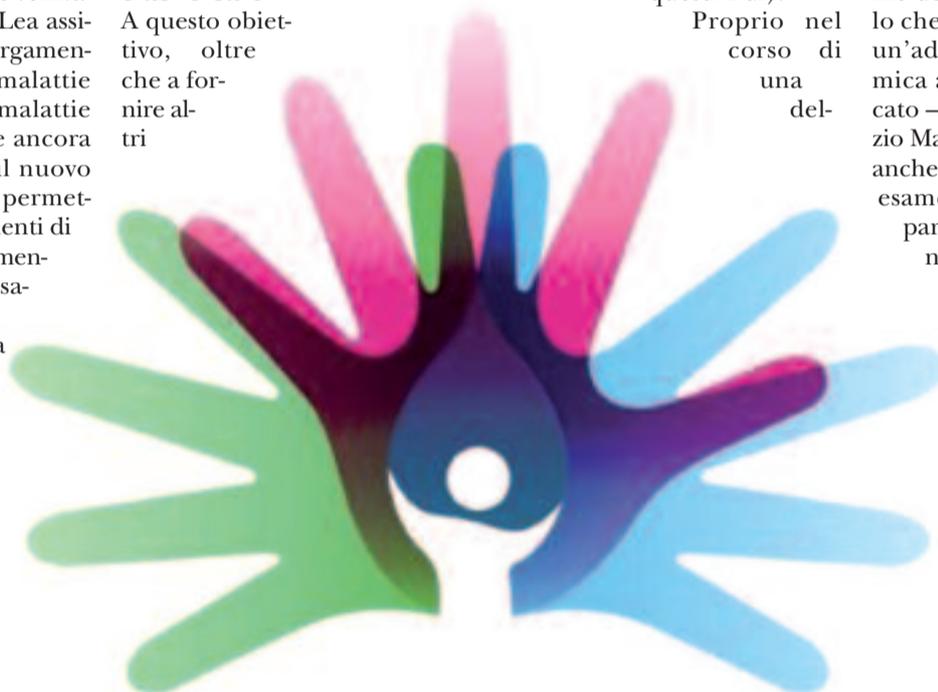
A questo obiettivo, oltre che a fornire altri

punti di riferimento ai malati, puntano i molti disegni di legge giacenti in Parlamento. Il ramo più attivo sul fronte delle malattie rare è certamente il Senato dove al momento giacciono cinque Ddl (quattro quelli presentati alla Camera) e dove il dibattito presso la commissione Igiene e sanità è da tempo avviato (ricordiamo che lo stesso presidente della Commissione, Antonio Tomassini (PdL) è

firmatario di uno di questi Ddl).

Proprio nel corso di una del-

le più recenti sedute della XII commissione di Palazzo Madama il tema è stato nuovamente affrontato: in quella occasione Laura Bianconi (Pdl) ha fatto riferimento alla possibile predisposizione di un testo unificato nel quale raccogliere i vari Ddl attualmente presenti in Parlamento: un'ipotesi che ne dovrebbe consentire anche un iter più rapido. Un percorso che, come ha rilevato lo stesso Tomassini al momento segna il passo anche perché i testi di legge sono fermi presso la Commissione Bilancio che dovrebbe fornire indicazioni circa la loro copertura economica. Un ostacolo questo non da poco se si considera quanto abbiano inciso le rilevazioni della commissione Bilancio nel rallentare il cammino della legge sulle cure palliative recentemente licenziata dall'altro ramo del Parlamento. Un ostacolo che va superato assicurando un'adeguata copertura economica all'eventuale testo unificato - come ha auspicato Ignazio Marino (Pd) - ma che lascia anche aperta la possibilità di un esame in sede deliberante da parte della stessa commissione del Senato, poiché sui contenuti e sugli scopi dei vari Ddl si riscontra un consenso trasversale a maggioranza e opposizione. Un'eventualità questa che accelererebbe ulteriormente un provvedimento atteso con ansia dai tanti italiani che soffrono di malattie rare e dalle loro famiglie. (M.R.)



## L'Italia: un'eccellenza

A colloquio con **Domenica Taruscio**  
Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità

**Q**ual è la situazione italiana nella tutela dei "malati rari" rispetto al contesto europeo?

L'Italia è indubbiamente un Paese all'avanguardia per gli strumenti di cui si è saputa dotare negli ultimi anni in questo settore. Innanzitutto una rete dedicata alle persone con malattie rare, istituita con decreto ministeriale nel 2001 e che prevede la presenza di centri di diagnosi e cura distribuiti in tutte le Regioni. Esiste poi un registro delle persone con malattie rare che da ottobre a oggi ha raccolto 94 mila schede e che rappresenta uno strumento essenziale per la programmazione regionale. Il registro, infatti, oltre ad aiutarci a quantificare il fenomeno, ci consente di individuare le caratteristiche dell'offerta come i tempi della diagnosi o fenomeni come la migrazione sanitaria. E di partire da questi dati per un'ottimizzazione delle risorse e dei servizi. Terzo

aspetto, i pazienti sono esentati dal ticket. **Fornire diagnosi e assistenza su tutto il territorio nazionale, studiare il fenomeno e correggere le lacune del sistema attraverso il registro, sgravare i malati dai costi economici della malattia. Sembra una forma di eccellenza. Ma un miglioramento è sempre possibile...**

Qualcosa, di certo, ancora manca. Per esempio occorrerebbe dare una cornice più unitaria alle iniziative messe in atto dai diversi attori, istituzionali e non. Bisognerebbe dare ancora più spazio alla ricerca scientifica, alleandosi con il settore privato, ma finanziando il pubblico. Per quanto concerne l'as-



sistenza, invece, già oggi è a un buon livello, ma va ottimizzata colmando per esempio i ritardi accumulati da alcune aree del Paese. **Infine la disponibilità di farmaci. Sempre carente rispetto ai bisogni**  
Dalla pubblicazione del Regolamento europeo che istituiva la procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano, 600 nuovi prodotti hanno ricevuto questa designazione, ma soltanto 60 sono arrivati sul mercato. È lampante che si tratta di un numero insufficiente. E va da sé che sia il settore pubblico sia quello privato, ciascuno con le sue competenze, debbano investire in questo settore. Però bisogna accettare il fatto che non sempre le malattie rare hanno un farmaco risolutivo. Per alcune esiste, per altre bisogna fare ricorso a una terapia sintomatica. E non si tratta di un intervento secondario. Né c'è da pensare che la terapia si esaurisca con il farmaco: spesso sono necessari interventi di supporto come la riabilitazione o la logopedia. E su questo fronte è difficile riscontrare unitarietà sul territorio nazionale e chiarezza sulle competenze tra i vari livelli amministrativi. (A.M.)

## Malattie rare in Parlamento

Ecco i disegni di legge presentati a Montecitorio e a Palazzo Madama

### Camera

**AC 2770** - Domenico Scilipoti (IdV) e al. "Incentivi per la ricerca e disposizioni per favorire l'accesso alle terapie nel settore delle malattie rare ai sensi dell'art. 9 del regolamento (CE) n. 141/2000 del

Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999" presentato il 2.10.2009

**AC 2038** - Rocco Buttiglione (UdC) e al. "Disposizioni in materia di consenso informato e di indicazioni anticipate di cura, di accesso alle cure palliative e di assistenza e cura dei pazienti affetti da malattie rare" presentato il 22.12.2008

**AC 2017** - Savino Pezzotta (Udc) e al. "Disposizioni in favore della ricerca sulle malattie rare, della loro prevenzione e cura, per l'istituzione di un fondo a ciò destinato nonché per l'estensione delle indagini diagnostiche obbligatorie" presentato il 16.12.2008

**AC. 1646** - Mariella Bocciardo (Pdl) e al. "Disposizioni in favore della ricerca sulle malattie rare e della loro cura" presentato il 12.09.2008

### Senato

**AS. 727** - Dorina Bianchi (PD) "Istituzione di un Fondo di cura e sostegno a vantaggio dei pazienti affetti da malattie rare e misure per incentivare la ricerca industriale sui farmaci orfani" presentato il 30.5.2008

**AS. 728** - Dorina Bianchi (PD) "Disposizioni in favore della ricerca sulle malattie rare, della loro prevenzione e cura, nonché per l'estensione delle indagini diagnostiche obbligatorie" presentato il 30.05.2008

**AS. 52** Antonio Tomassini (PdL) "Incentivi alla ricerca e accesso alle terapie nel settore delle malattie rare. Applicazione dell'art. 9 del regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999"

**AS 146** - Laura Bianconi (PdL) e al. "Norme a sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani e della cura delle malattie rare" presentato il 29.04.2008

**AS. 7** Ignazio Marino (PD) e al. "Norme a sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani e della cura delle malattie rare" presentato il 29.04.2008