

Premessa

Il settore Biotech dell'industria farmaceutica è quotidianamente al fianco degli operatori sanitari e dei pazienti nella cura e nel trattamento delle Malattie Rare. L'impegno è rivolto sia alla ricerca e allo sviluppo di nuove soluzioni terapeutiche, sia all'accrescimento delle conoscenze medico-scientifiche in un settore decisamente trascurato fino a tempi recenti.

L'articolo 9 del Regolamento CE 141/2000 riporta che i medicinali qualificati come orfani conformemente alle disposizioni del regolamento possono beneficiare di incentivi messi a disposizione dalla Comunità e dagli Stati membri allo scopo di promuoverne la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio e, in particolare, di misure di aiuto alla ricerca a favore delle piccole e medie imprese previste dai programmi quadro di ricerca e sviluppo tecnologico.

I farmaci orfani disponibili nell'Unione Europea devono rispondere a tre criteri obbligatori:

- 1) devono essere indicati per una patologia che mette in pericolo la vita o debilitante in modo cronico;
- 2) devono essere indicati per una condizione clinica rara, definita da una prevalenza di non più di 5 soggetti ogni 10 mila individui, calcolata a livello della Unione Europea;
- 3) non devono essere disponibili trattamenti validi o, se sono già disponibili dei trattamenti, il nuovo farmaco deve rappresentare un beneficio clinico significativo

In questi criteri sono insiti i principi di innovatività di un farmaco: l'assenza di alternative terapeutiche e il riconoscimento del valore terapeutico aggiuntivo nel trattamento di una patologia grave, infatti, non solo stanno alla base dei criteri scientifici e clinici che portano alla designazione europea di "orfano" ma coincidono con gli elementi esplicitati da AIFA per il riconoscimento dell'innovatività dei farmaci.

Al 31 maggio 2018, in Italia sono stati approvati, 117 FO e 9 tra farmaci Orphan-like e farmaci approvati secondo i criteri Orphanet. Di questi 126 farmaci ben 121 sono stati approvati dopo l'entrata in vigore del Regolamento EU nel 2000.

I farmaci orfani approvati in Italia (e classificati in classe A, H, C o C-nn) corrispondono al 87% di quelli approvati dall'*European Medicines Agency* (134)¹²

La caratteristica di farmaco orfano non è, di per se quindi, sufficiente per il rimborso da parte del SSN italiano: infatti alcuni farmaci orfani sono stati classificati in classe C, cioè senza rimborso, a causa di un rapporto costo-beneficio giudicato come sfavorevole da AIFA. L'80% di questi farmaci è rimborsato dal SSN (Classe A o H) e il restante 20% è disponibile in classe C/Cnn.

Il 51% dei farmaci Orfani approvati in Italia e rimborsati dal SSN prevede l'utilizzo dei Registri AIFA che ne garantiscono l'uso appropriato.

Sulla base dei dati AIFA 2016, la percentuale di spesa dedicata ai farmaci orfani rappresenta circa il 6% della spesa farmaceutica totale.

¹ <http://www.ema.europa.eu/ema/>

² Elenco farmaci autorizzati, sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Si stima che malattie rare siano circa 6000³ a fronte delle quali vi sono farmaci approvati per il trattamento farmacologico di circa 200 malattie rare⁴. Quindi solo il 3% delle malattie rare ha ad oggi un trattamento specifico ed efficace. C'è ancora molto lavoro da fare.

L'Italia, differentemente da altri Paesi Europei, mostra una consolidata sensibilità istituzionale nella cura dei pazienti affetti da malattie rare; infatti, per accelerare la disponibilità sul mercato italiano di nuovi trattamenti approvati a livello europeo, le aziende farmaceutiche possono anticipare la richiesta di negoziazione del prezzo di un farmaco orfano anche prima della pubblicazione della decisione comunitaria sulla Gazzetta Ufficiale della Comunità Europea, ovvero appena espresso il parere positivo del Comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP) dell'EMA circa la qualità, la sicurezza e l'efficacia del farmaco prossimo alla commercializzazione. È quanto disposto dal Decreto Balduzzi (Decreto-Legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito con modificazioni dalla L. 8 novembre 2012, n. 189), che prevede inoltre che i farmaci autorizzati per i quali non sia stata ancora avviata la negoziazione sulla rimborsabilità possano essere classificati in una fascia specifica (denominata C-nn), garantendone l'immediata possibilità di impiego. Qualora poi i tempi di richiesta di rimborsabilità all'AIFA da parte delle aziende fossero troppo lunghi, interviene in ausilio la cosiddetta Legge del Fare (Decreto-Legge n. 69/2013, convertito, con modificazioni, con Legge n. 98/2013), che da mandato all'AIFA di sollecitare le aziende che non abbiano già provveduto, entro 30 giorni dal provvedimento autorizzativo, a presentare domanda di prezzo e rimborso entro i 30 giorni successivi. I tempi previsti dalla norma per la conclusione della procedura negoziale non devono superare i 100 giorni dalla data di presentazione della domanda.

Inoltre la Legge di stabilità 2014 approvata con la Legge n. 147 pubblicata sulla Gazzetta ufficiale n. 302 del 27 dicembre 2013, ha previsto che in caso di superamento del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera relativo al budget assegnato ai farmaci orfani, il ripiano sia ripartito tra tutte le aziende titolari di farmaci non orfani ed non innovativi coperti da brevetto, in base al rispettivo fatturato.

Poiché circa un terzo (22 su 63) delle Aziende farmaceutiche associate commercializza farmaci orfani e comunque tali Aziende commercializzano il 50% dei Farmaci Orfani approvati in Italia, l'associazione desidera mettere al servizio del Legislatore la propria esperienza per contribuire alla stesura in via definitiva di una proposta di legge, da troppo tempo in discussione ma ancora in sospeso, che migliori il livello di assistenza dei "malati rari" che, in Italia, comprende una popolazione stimata di 450 – 600 mila⁵ persone.

In particolare Assobiotec desidera portare all'attenzione del Legislatore tre aspetti di prioritaria importanza anche per i pazienti e le loro famiglie:

1. Adeguato finanziamento e accesso omogeneo e tempestivo alla terapia su tutto il territorio nazionale;
2. Disponibilità tempestiva su tutto il territorio nazionale dello Screening neonatale per le malattie metaboliche genetiche che dispongono di una terapia farmacologica o dietetica di comprovata efficacia;
3. Mantenimento della legislazione incentivante lo sviluppo di farmaci orfani

³ Breaking the Access Deadlock to Leave No One Behind; <http://www.eurordis.org/sites/default/files/reflexion-paper.pdf>

⁴ http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf

⁵ http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf

1. Adeguato finanziamento e accesso omogeneo e tempestivo alla terapia

L'8 giugno 2009 il Consiglio dell'Unione Europea ha adottato una Raccomandazione⁶ all'azione nel campo delle malattie rare, definite come malattie che riguardano non più di 5 su 10 mila Persone. La raccomandazione del Consiglio ha stabilito una strategia complessiva comunitaria per supportare gli Stati Membri nella diagnosi, trattamento e cura dei 36 milioni di cittadini europei con malattie rare. In particolare, gli Stati Membri si sono impegnati ad adottare programmi nazionali per le malattie rare entro il 2013.

Adottando queste raccomandazioni l'Italia e i Paesi dell'Unione Europea hanno riconfermato il loro impegno politico a prendersi cura, in Europa, dei pazienti con malattie rare.

Nonostante queste raccomandazioni e l'approvazione in Italia nel 2014 del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, Assobiotec desidera comunque evidenziare un aspetto particolarmente critico che emerge nella gestione quotidiana dei pazienti affetti da malattie rare per le quali sia disponibile una terapia nel nostro Paese.

Il numero di malattie rare conosciute e diagnosticate è di circa 6000, ma in Italia l'Istituto Superiore della Sanità ha individuato un elenco di malattie rare esenti-ticket che comprende attualmente circa 700 patologie, non includendo ad esempio i tumori rari. Esistono oggi in Italia pazienti con patologie rare, dove sono lasciati in carico ai pazienti i costi per soddisfare un bisogno medico indispensabile⁷.

L'accesso alla terapia farmacologica, inoltre, anche se autorizzata a livello nazionale dall'AIFA, ad oggi non è affatto scontata, né omogenea o soprattutto tempestiva sull'intero territorio, spesso a causa di mere considerazione di contenimento dei costi da parte delle strutture coinvolte e dei prontuari implementati a livello locale (regionali, provinciali e ospedalieri), soprattutto nel caso di malattia rara in pazienti adulti. Sono stati presentati ad un recente convegno⁸ i dati circa le tempistiche di accesso a livello nazionale dei farmaci con una media di 324 giorni per i farmaci orfani simile ai 334 giorni di media per tutti i farmaci.

Il processo di regionalizzazione della Sanità è stato completato con progressivi interventi legislativi fondamentali (riforma Titolo V, Legge Costituzionale n°1 del 1999 e n° 3 del 2001; Federalismo fiscale D.lgs n.56/2000 e legge n.405 del 2001). Di fatto quindi le Regioni sono responsabili della gestione sanitaria e del relativo budget di spesa. Il decentramento delle decisioni previsto dal legislatore (autonomia e responsabilità gestionali) determina una significativa regionalizzazione del SSN con un assetto che potenzia i già notevoli margini di discrezionalità goduti dalle Regioni in ambito di spesa. Questi vengono ulteriormente rinforzati sul versante delle entrate: alle Regioni viene infatti trasferita (sempre di più in tempi recenti) la responsabilità di decidere l'ammontare totale delle risorse da assegnare all'assistenza sanitaria e di fissare le priorità di intervento nel territorio di competenza.

Il tempo che decorre dalla diagnosi del Centro di Riferimento alla effettiva erogazione del farmaco, può essere di molti mesi (anche 9-12 mesi). In alcuni casi, si arriva al non riconoscimento della terapia prescritta. Questo comporta situazioni gravemente discriminatorie tra pazienti che vivono in Regioni differenti. Può succedere che due pazienti affetti della stessa malattia e a parità di severità ricevano o meno il trattamento approvato, solo perché risiedono in Regioni diverse; in altri casi può succedere che il paziente muoia nel periodo intercorrente tra il piano terapeutico e l'inizio dell'erogazione della terapia per questioni burocratiche. In altri casi si assiste alla sospensione della terapia salvavita per carenze di

⁶ COUNCIL RECOMMENDATION of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02)

⁷ <http://www.osservatoriomalattierare.it/cosa-sono-le-malattie-rare>

⁸ Third workshop on drug pricing – Milano 5 giugno 2017

budget denunciate dalla struttura ospedaliera. Vi sono casi di migrazioni da una città all'altra o da una Regione all'altra per ottenere una terapia dovuta, solo per ragioni di budget. Le difficoltà richiamate sono sempre riconducibili alla mancanza di risorse a livello di singola ASL o singolo ospedale, e dall'impossibilità di pianificare questi costi al momento della stesura dei budget (a causa della bassa e non prevedibile incidenza di queste patologie).

Per porre un rimedio a quanto sopra, Assobiotec ritiene che due semplici soluzioni potrebbero essere trovate (1) **nell'eliminazione del processo di accesso regionale per i Farmaci Orfani e Orphan-Like che abbiano completato il processo di Prezzo e Rimborso** e (2) **nella creazione di Budget Regionali per i Farmaci Orfani per liberare dall'onere di finanziamento i singoli Ospedali ed ASL**. Con queste due semplici azioni, si garantirebbe un accesso equo a tutti i pazienti affetti da una malattia rara e dagli operatori sanitari che hanno il compito di aiutarli in termini sia temporali che geografici, riducendo peraltro migrazioni regionali per accedere alla terapia lì dove sia stata già resa disponibile. Inoltre non ci sarebbero più ostacoli tra la diagnosi, il piano terapeutico e l'accesso ad una terapia, in molti casi, salvavita. L'impegno dei farmaci orfani, rimborsati dal SSN, è comunque monitorato e controllato tramite i Registri AIFA o dai Piani terapeutici che ne assicurano l'uso appropriato e l'impiego solo nei pazienti che possono trarne beneficio, raccogliendo inoltre i dati reali di sicurezza ed efficacia.

2. *Screening neonatale*

La rarità di una malattia pone il problema intrinseco della tempestività di una diagnosi corretta. Una recente analisi⁹ ha evidenziato tempi mediamente lunghi di diagnosi di una malattia rara (da 1 anno ad oltre 6 anni) e frequenti diagnosi errate (4 pazienti su 10 ricevono almeno una diagnosi errata, prima di giungere a quella corretta), inoltre il 30% degli intervistati si è dovuto spostare fuori Regione per ricevere una diagnosi definitiva.

Questi numeri molto negativi sono inaccettabili dal momento che circa il 75% delle malattie rare colpisce bambini con meno di 6 anni di età e circa il 30% dei pazienti muoiono prima dei 5 anni di età¹⁰.

Lo screening neonatale è uno strumento capace di accelerare la diagnosi e di porre fine ad una odissea per il malato e i suoi familiari ottimizzando le risorse della Sanità pubblica. La diagnosi precoce di una malattia rara a pochi giorni dalla nascita, consente di intervenire tempestivamente con un'opportuna dieta o, laddove disponibile, con uno specifico intervento terapeutico, limitando i gravi danni che queste patologie, ad esito spesso infausto, comportano.

La legge 104 del 5 Febbraio 1992, «Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate», ha introdotto l'obbligatorietà per le Regioni italiane di eseguire i test di screening neonatale per tre malattie.

Gli screening metabolici obbligatori sono stati poi regolamentati dal Decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri del 9 luglio 1999 con cui viene dato indirizzo e coordinamento alle Regioni in materia di accertamenti utili alla diagnosi precoce delle malformazioni e di obbligatorietà del controllo per l'individuazione ed il tempestivo trattamento dell'ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica.

⁹ Il rapporto DIASPRO ROSSO 2012 di Uniamo.

¹⁰ http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf

Il Piano Sanitario Nazionale 2011-2013 ha posto l'attenzione sugli screening neonatali, esortando ad una attiva elaborazione di strategie per l'utilizzo di strumenti diagnostici comuni, di comuni orientamenti sugli screening della popolazione e sull'assistenza medica.

La legge 147/2013, "Legge di stabilità 2014", al comma 229 dell'art.1 ha stabilito l'avvio sperimentale su tutto il territorio italiano, nel limite di 5 milioni di euro, dello screening neonatale per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie, per la cui terapia, farmacologica o dietetica, esistano evidenze scientifiche di efficacia terapeutica o per le quali vi siano evidenze scientifiche che una diagnosi precoce, in età neonatale, comporti un vantaggio in termini di accesso a terapie in avanzato stato di sperimentazione, anche di tipo dietetico.

La legge 180/2014, "Legge di stabilità 2015" all'articolo 1, comma 167 ha poi incrementato il fondo sanitario nazionale di ulteriori 5 milioni di euro, a decorrere dall'anno 2015, aumentando così a 10 milioni di euro l'anno i fondi per lo SNE.

La Legge 167/2016, recante "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie", approvata il 4 agosto 2016 ed entrata in vigore il 15 settembre 2016, prevede:

- gli accertamenti diagnostici nell'ambito degli screening neonatali obbligatori per le malattie metaboliche ereditarie per la cui terapia, farmacologica o dietetica, vi siano evidenze scientifiche a supporto o per le quali vi siano evidenze scientifiche che una diagnosi precoce, in età neonatale, comporti un vantaggio in termini di accesso a terapie in avanzato stato di sperimentazione, anche di tipo dietetico;
- l'inserimento nei nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) dello Screening Neonatale Esteso (SNE);
- l'istituzione di un centro di coordinamento nazionale presso l'ISS un protocollo operativo per la gestione degli screening neonatali predisposto dal Ministro della salute;
- la valutazione di HTA (Health Technology Assessment) da parte di Age.na.s. (Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali) su quali tipi di screening neonatale effettuare.

Il DM 13 ottobre 2016 recante "Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie" contiene indicazioni su: la lista delle patologie, l'informativa e il consenso, le modalità di raccolta e invio dei campioni, il sistema di screening neonatale con gli elementi della sua organizzazione, regionale o interregionale.

Lo screening è stato anche inserito nei LEA, al fine di garantire una continuità diagnostica e terapeutica, assicurando così ai pazienti l'accesso alle cure più idonee ed efficaci.

L'Assobiotec chiede alle autorità sanitarie preposte di prendere tempestivamente tutti i provvedimenti previsti dalla recente normativa circa le malattie metaboliche genetiche da inserire per le quali esista una terapia farmacologica o dietetica di comprovata efficacia nello Screening Neonatale Esteso e dei centri preposti in modo che i neonati possano avere accesso allo SNE in modo omogeneo su tutto il territorio nazionale; chiede inoltre di provvedere all'aggiornamento tempestivo delle patologie comprese in tale screening mano a mano che si rendono disponibili nuove terapie; non potrebbero essere tollerati ritardi ingiustificati che limitino la diagnosi precoce di malattie rare gravi, ad esito spesso infausto, e il conseguente tempestivo accesso alle cure.

3. Mantenimento della legislazione incentivante lo sviluppo di farmaci orfani

La ricerca nel settore delle malattie rare è stata e resta caratterizzata da lunghe e rischiose attività sperimentali precliniche e cliniche nonché da procedure complesse di autorizzazione, volte ad assicurare terapie farmacologiche di qualità, sicure ed efficaci.

La complessità dello sviluppo dei farmaci orfani e della conduzione degli studi clinici del caso è strettamente connessa al limitato numero dei pazienti, alle difficoltà diagnostiche e alla scarsità di dati scientifici. In un articolo apparso su *European Journal of Clinical Pharmacology* analizzando le richieste di autorizzazione all'immissione in commercio che hanno ottenuto una decisione finale da parte CHMP (Committee for Medicinal Product for Human Use) tra il 1 gennaio 2004 ed il 31 dicembre 2007, è emerso che i farmaci designati orfani hanno meno probabilità di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio rispetto ai farmaci non orfani (farmaci orfani vs farmaci non orfani: odd ratio 0.38, 95% CI 0.19; 0.77, $p = 0.0067$)¹¹.

Da tale quadro emerge l'alto livello di rischiosità e l'incertezza per l'azienda produttrice di ottenere in primis l'autorizzazione all'immissione in commercio e, in secondo luogo, un ritorno sugli investimenti effettuati, da cui dipende largamente la possibilità di reinvestire parte dei ritorni al fine di stimolare nuove attività di ricerca. Tutto ciò ha generato una mancanza di interesse da parte delle aziende farmaceutiche ad investire in detto settore.

Al fine di sopperire a tale fallimento del mercato, il legislatore europeo, nell'adottare il Regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani, ha inteso prevedere una serie di incentivi che potessero incoraggiare l'innovazione nell'ambito delle malattie rare. Tra questi, una riduzione delle tasse da pagare per la registrazione dei medicinali orfani, l'assistenza per l'elaborazione di protocolli, in base alla quale prima di presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, lo sponsor di un medicinale orfano può chiedere un parere all'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) circa l'effettuazione dei diversi test e prove necessarie per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale.

Inoltre la legislazione europea ha previsto per i medicinali orfani l'accesso alla procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio e, incentivo più rilevante, l'esclusività di mercato per 10 anni¹². Le varie critiche sollevate in merito all'esclusività di mercato decennale, in quanto incentivo di cui le aziende abuserebbero e la cui durata andrebbe limitata nel tempo, rendono necessario richiamare la legislazione europea vigente, la quale prevede già la possibilità di ridurre l'esclusiva alla scadenza del quinto anno, ove il farmaco in questione non risulti più conforme ai criteri richiesti dalla legge per ottenere la qualifica di farmaco orfano¹³. Tale esclusività può addirittura essere annullata ove un ulteriore richiedente dimostri nella sua domanda di autorizzazione all'immissione in commercio che un nuovo medicinale, benché simile al medicinale orfano già autorizzato, sia più sicuro, più efficace o comunque clinicamente superiore. Tale meccanismo dimostra dunque la presenza di uno strumento legislativo che tutela da presunti abusi delle aziende.

¹¹ "Factors associated with success of market authorization applications for pharmaceutical drugs submitted to the European Medicines Agency" Regnstrom et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2010

¹² Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 Dicembre 1999, concernente i medicinali orfani, art. 8

¹³ Committee for orphan medicinal products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designations, February 2017

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2017/02/WC500222284.pdf

La legislazione vigente ha permesso lo sviluppo e l'autorizzazione di 134 farmaci per la cura di circa 200 malattie rare. Purtroppo ad oggi il 97% delle malattie rare resta però senza una cura.

Appare quindi fondamentale il perpetuarsi di una legislazione che favorisca lo sviluppo di farmaci orfani e sarebbe paradossale non farlo, poiché recentemente anche l'Agenzia Europea dei medicinali (EMA) ha lanciato un'iniziativa volta a migliorare il supporto per lo sviluppo di farmaci che hanno come target un bisogno medico non soddisfatto, il cosiddetto schema PRIME (PRiority MEDicines)¹⁴. Questo sistema si basa su una maggiore interazione e dialogo precoce con gli sviluppatori di farmaci promettenti, per ottimizzare i piani di sviluppo e accelerare la valutazione in modo che questi farmaci possano raggiungere i pazienti in tempi brevi. Attraverso PRIME, l'Agenzia offre un supporto proattivo agli sviluppatori di medicinali per ottimizzare la generazione di dati affidabili sui benefici e sui rischi di un farmaco e consentirne una valutazione accelerata. Questo al fine di aiutare i pazienti a beneficiare al più presto di terapie che possono migliorare significativamente la loro qualità di vita.

Nonostante gli enormi progressi ottenuti grazie al quadro legislativo europeo esistente, risulta dunque evidente che molto resta ancora da fare per il settore dei farmaci orfani, non solo al fine di continuare a favorire la ricerca e lo sviluppo a beneficio dei pazienti ancora in attesa di un trattamento, ma anche al fine di far fronte agli ostacoli che persistono in materia di accesso a terapie innovative e spesso salva vita quali i farmaci orfani.

In effetti, come riconosciuto recentemente dal Parlamento Europeo nella sua Risoluzione sull'accesso ai farmaci¹⁵, tali ostacoli includono vari fattori, tra cui di particolare rilievo per il settore delle malattie rare risultano essere i "lunghi intervalli tra le autorizzazioni all'immissione in commercio e le conseguenti decisioni in materia di fissazione dei prezzi e rimborsi". Tale situazione risulta effettivamente particolarmente gravosa per pazienti affetti da malattie rare per i quali la tempestività dell'accesso alla terapia è cruciale.

Alla luce degli indubbi risultati ottenuti sino ad ora, e della infondatezza delle critiche sulla limitazione alla concorrenza, Assobiotec chiede il **mantenimento dell'attuale legislazioni europea** (Regolamento CE 141/2000) e italiana e degli incentivi da essa introdotti, al fine di favorire e promuovere lo sviluppo di nuovi farmaci per soddisfare gli ancora numerosi bisogni medici non soddisfatti.

In aggiunta, alla luce degli ostacoli che persistono in materia di accesso a terapie esistenti, Assobiotec chiede l'impegno delle istituzioni europee e degli Stati Membri al fine di adottare misure necessarie a garantire un accesso equo e tempestivo per i pazienti affetti da malattie rare.

Giugno 2018

¹⁴http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp%3Fcurl%3Dpages/regulation/general/general_content_000660.jsp%26mid%3DWC0b01ac058096f643

¹⁵ Risoluzione del Parlamento Europeo del 2 Marzo 2017 sulle opzioni dell'UE per un migliore accesso ai medicinali (2016/2057)(INI))