

ASSISTENZA PRIMARIA

Luglio/Agosto 2016

Volume 26

Numero 7/8

Sviluppo clinico e iter di registrazione dei farmaci orfani per il trattamento delle malattie rare.

In questo numero

1. [Sviluppo clinico e iter di registrazione dei farmaci orfani per il trattamento delle malattie rare](#)

Una malattia è definita rara quando colpisce una minima parte della popolazione generale, interessando non più di 1 individuo su 2000.

Si stima che ad oggi siano riconosciute come malattie rare più di 8000 patologie, che colpiscono in Europa circa 30 milioni di persone (pari al 6-8% della popolazione).

L'80% delle patologie ha una causa genetica riconosciuta.

Il 50% delle malattie rare esordisce in età pediatrica.

Si definiscono orfani i farmaci potenzialmente utili per trattare una malattia rara, senza un mercato sufficiente, per cui l'industria farmaceutica non avrebbe interesse economico ad investire nello sviluppo in assenza di incentivi e politiche comunitarie mirate.

La ricerca clinica e di base per accrescere le conoscenze sulle malattie rare incontra ostacoli legati alla limitatezza delle risorse dedicate, alla scarsa numerosità di pazienti reclutabili nei trial clinici, alla necessità di disegni sperimentali specifici e di iter regolativi accelerati.

Questi limiti rendono la ricerca, lo sviluppo preclinico e soprattutto clinico di terapie farmacologiche per malattie rare poco attrattivi per l'industria farmaceutica in condizioni normali di mercato.

Al fine di far fronte a tali difficoltà e con l'obiettivo di incentivare la ricerca e lo sviluppo di farmaci per malattie rare, facilitando contestualmente l'accesso dei pazienti alle terapie, il Parlamento e il Consiglio Europeo, ispirandosi alla regolamentazione presente negli Stati Uniti (Orphan Drug Act, 1983), il 16 dicembre 1999, hanno adottato il Regolamento CE 141/2000 riguardante i farmaci orfani.

Con il Reg. CE 141/2000 le autorità comunitarie hanno introdotto una normativa ad hoc, al fine di incentivare lo sviluppo e la commercializzazione di farmaci orfani, stabilendo i criteri di designazione, prevedendo l'adozione di procedure di consulenza scientifica (*protocol assistance*) e di politiche di prezzo dedicate, nonché l'esclusiva commerciale per 10 anni, al fine di incoraggiare e premiare le imprese che investono nel settore. Inoltre, con il Regolamento è stato creato un Comitato per i farmaci orfani (COMP) all'interno dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), con l'incarico di esaminare le richieste di designazione e di consigliare e assistere la Commissione nelle discussioni in merito ai farmaci orfani.

La designazione di medicinale orfano può essere ottenuta in qualunque fase di sviluppo del farmaco: la ricerca può essere ancora in fase pre-clinica o può aver raggiunto uno stadio avanzato di sperimentazione clinica sull'uomo (Fase III), anche se tipicamente le designazioni di medicinale orfano vengono rilasciate nelle fasi precoci di sviluppo clinico (Fase I,II).

La designazione di medicinale orfano non è però sinonimo di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), la quale viene concessa alla fine dell'iter di sviluppo clinico una volta che sono state raccolte sufficienti evidenze di efficacia, sicurezza e qualità del medicinale.

Pertanto a livello europeo esiste un Registro Comunitario dei farmaci designati come orfani, che comprende

[Continua a pag. 2](#)

più di mille molecole (1223 designazioni registrate nel periodo 2000-2013), molte delle quali ancora in stadio precoce di sviluppo, e un Elenco dei medicinali orfani autorizzati all'immissione in commercio che costituisce il sottogruppo (attualmente 98 molecole) dei farmaci designati come orfani che sono riusciti a superare tutte le fasi di sviluppo clinico (Fase I, II, III) e ad ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) a livello europeo tramite procedura centralizzata (entrambe le liste di prodotti medicinali, designati e autorizzati sono disponibili sul sito dell'EMA e della Commissione Europea). Da un punto di vista regolatorio le richieste di designazione vengono esaminate dal Comitato per i farmaci orfani (COMP), mentre le richieste di autorizzazione vengono sottoposte, una volta completato l'iter di sviluppo non-clinico e clinico, al parere del Comitato Prodotti Medicinali per uso Umano (CHMP) sempre afferente all'EMA.

I criteri necessari al fine di ottenere la designazione di medicinale orfano da parte del COMP ai sensi del Reg. CE 141/2000 sono i seguenti:

- il medicinale deve essere utile per la diagnosi, la profilassi o la terapia di una affezione grave e cronica, che comporta una minaccia per la vita o che sia seriamente debilitante (criterio di gravità)
- la condizione clinica per la quale viene richiesta la designazione di farmaco orfano deve essere plausibile da un punto di vista medico (criterio di plausibilità medica)
- la prevalenza della condizione clinica per la quale viene richiesta la designazione di farmaco orfano non deve essere superiore a 5 individui su 10.000 nella UE (criterio di prevalenza) oppure il mercato per il farmaco designato come orfano deve essere tale che, in assenza di agevolazioni specifiche, la commercializzazione nella UE sia così scarsamente redditizia da non giustificare l'investimento necessario (criterio di insufficiente ritorno dell'investimento)
- non ci devono essere soddisfacenti metodi alternativi di diagnosi, prevenzione e trattamento della condizione clinica per la quale si richiede la designazione, o se tali metodi esistono il prodotto designato deve apportare un beneficio clinico significativamente superiore.

Solo i farmaci per uso umano possono essere designati "farmaci orfani". Sono esclusi i farmaci veterinari, i dispositivi medicali, gli additivi alimentari e i prodotti dietetici.

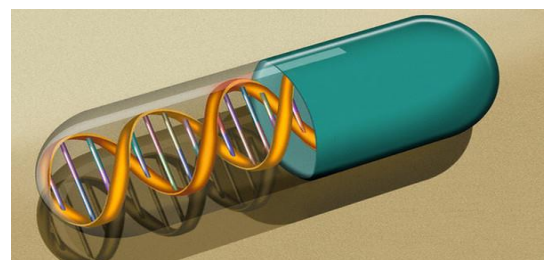
La designazione di farmaco orfano da parte del COMP apre le porte ad una serie di *grants* e *benefits* per le aziende che sviluppano il medicinale, in particolare tariffe notevolmente agevolate per la registrazione, esclusività di mercato per 10 anni e ampia possibilità di consulenza e assistenza da parte delle autorità regolatorie (EMA), in particolare, per il disegno e la conduzione di trial clinici specifici necessari per l'ottenimento dell'AIC (protocol assistance). Nello specifico, lo strumento del *protocol assistance* è fondamentale per sostenere il medicinale nel suo iter di sviluppo clinico, per affrontare il quale è spesso necessario approntare studi clinici caratterizzati da metodi di disegno, conduzione e analisi peculiari.

Infatti la designazione a farmaco orfano è soltanto il primo passo nel lungo percorso verso l'autorizzazione al commercio (AIC): per ottenere l'AIC devono essere raccolte sufficienti evidenze scientifiche tali da garantire efficacia, sicurezza e qualità del medicinale da immettere in commercio.

LO SVILUPPO CLINICO DEI FARMACI

Lo sviluppo clinico dei farmaci convenzionalmente si articola in 3 fasi (tuttavia spesso tali fasi non sono così rigidamente separate e il percorso di sviluppo clinico è caratterizzato da processi iterativi):

- **Fase I** - Si sperimenta su un piccolo numero di volontari sani allo scopo di studiare la farmacocinetica e, quando possibile, la farmacodinamica nonché la tollerabilità e sicurezza del farmaco. In particolare, l'obiettivo principale della Fase I è quello di determinare la Massima Dose Tollerata (MTD) e quindi la massima dose raccomandata per la successiva Fase II (RP2D). In alcune aree terapeutiche come l'oncologia gli studi di Fase I, per evidenti motivi etici, vengono effettuati direttamente su pazienti solitamente in fase avanzata di malattia. Dopo i tragici eventi di Northwick Park Hospital – Londra nel 2006, dove 6 volontari sani svilupparono



una terribile sindrome da rilascio di citochine in seguito a somministrazione di un anticorpo monoclonale superagonista (TGN1214), EMA e alcune Agenzie europee (AFSSAPS e MHRA) hanno adottato importanti linee guida (es. *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products*", Senn Report, etc.) concernenti le strategie per minimizzare il rischio legato alle sperimentazioni First in Human (allometric scaling e maximal safe starting dose - MRSD, dose escalation e dose staggering), in particolare a quelle riguardanti i farmaci biologici, per i quali i modelli pre-clinici sono spesso scarsamente predittivi in conseguenza della specie-specificità di prodotti come gli anticorpi monoclonali.

- **Fase II** - Si sperimenta su un numero limitato e altamente selezionato di pazienti affetti dalla malattia in un contesto terapeutico esplorativo. L'obiettivo è quello di capire, prima di arrivare alla più impegnativa Fase III, se il farmaco è attivo ("proof of concept"). In questa fase viene anche studiata la relazione dose-risposta attraverso gli studi di dose-finding per decidere quali sono le dosi più promettenti da portare in Fase III.
- **Fase III** - Si sperimenta su un numero di pazienti più elevato e con caratteristiche più simili a quelle della popolazione che utilizzerà il farmaco una volta immesso in commercio, per verificarne l'efficacia in un contesto terapeutico confermativo. Gli studi di fase III sono solitamente randomizzati, condotti in doppio cieco e in parallelo. Gli studi di Fase III vengono detti anche "pivotal", in quanto costituiscono la conferma dell'evidenza di efficacia da presentare all'autorità regolatoria ai fini della registrazione del farmaco. Pertanto questi studi dovranno avere caratteristiche operative (errore di tipo I, dimensione campionaria, potenza) e piano di analisi statistica robusti e tali da escludere i principali errori sistematici.

Per i farmaci orfani il normale iter di sviluppo clinico spesso non è fattibile data la difficoltà di arruolare un numero adeguato di pazienti. In particolare gli studi pivotal di fase III che richiedono dimensioni campionarie sufficienti a rilevare l'effect-size (Δ) ipotizzato del farmaco, non risultano realizzabili per molte patologie/indicazioni che hanno una prevalenza minima nella popolazione generale.

APPROCCI METODOLOGICI ALTERNATIVI

Negli ultimi anni sono stati sviluppati approcci metodologici alternativi per il disegno, la conduzione e l'analisi dei trial clinici, basati in particolare sulla statistica bayesiana, che è diventata più accessibile dal punto di vista delle difficoltà di risoluzione di integrali complessi grazie all'avvento di calcolatori più potenti e all'introduzione di algoritmi MCMC (Markov Chain Monte Carlo) di simulazione e risoluzione in modo non analitico degli integrali (risoluzione degli integrali basata sul campionamento iterativo).

L'approccio bayesiano appare particolarmente utile nelle sperimentazioni caratterizzate da limitata dimensione campionaria, nel quale l'informazione esterna (*prior*) assume un peso rilevante (via via che aumenta il numero di soggetti arruolati il peso della prior diminuisce fino ad annullarsi per studi di grandi dimensioni) e può conferire potenza allo studio attraverso un processo di integrazione basato sul principio di intercambiabilità e sulla concordanza delle evidenze extrasperimentali con quelle ottenute nel trial.

Nell'ambito delle malattie rare, destano particolare interesse anche gli studi adattativi *adaptive trials* (possono esser basati sia sull'approccio inferenziale frequentista che su quello bayesiano, anche se tipicamente adottano la statistica bayesiana), che sono caratterizzati da una o più analisi *ad interim* a livello delle quali vengono implementate variazioni di caratteristiche del disegno del trial (criteri di inclusione/esclusione, sample size, randomizzazione, numero di bracci di trattamento o le dosi/schedule impiegate) sulla base dei risultati di tali analisi *ad interim*.

Gli studi adattativi possono permettere di ridurre il numero di soggetti necessari per ottenere la potenza desiderata del trial effettuando più misurazioni (analisi *ad interim*) sugli stessi soggetti. Tuttavia la molteplicità delle osservazioni (multiple looks) genera inflazione dell'errore di tipo I (ovvero della probabilità di ottenere falsi positivi). Gli studi adattativi inoltre, almeno teoricamente, potrebbero consentire l'aggregazione di fasi diverse di studio (tipicamente fase II di dose-finding e fase III pivotal) determinando una diminuzione degli studi necessari per la registrazione.

Infine, rimanendo nel contesto frequentista, ricordiamo che il disegno cross-over in cui il confronto fra le terapie in studio avviene sullo stesso soggetto, riducendo la variabilità delle osservazioni (la variabilità intra-soggetto è minore di quella inter-soggetto) permette di ottenere una potenza di studio maggiore con lo stesso numero di soggetti rispetto al disegno in parallelo, ed è quindi particolarmente utile nell'ambito delle malattie rare.

La recente entrata in vigore del nuovo Regolamento europeo sulla sperimentazione clinica, Regulation 536/2014

(che però diventerà esecutivo solo a partire dal 2016) ha fra i principali obiettivi quello di favorire e facilitare la conduzione di studi multinazionali e globali in Europa. Questo aspetto è molto importante per lo sviluppo dei farmaci orfani e per la terapia delle malattie rare, in quanto visto la bassa prevalenza di queste patologie, spesso l'unica strada per arruolare un numero sufficiente di soggetti è quella di organizzare grandi studi multinazionale.

ITER DI REGISTRAZIONE

Una volta raccolte, attraverso i trials clinici, sufficienti evidenze di efficacia e sicurezza, viene sottoposto all'autorità regolatoria il dossier scientifico del medicinale (Common Technical Document) comprendente tutte le caratteristiche chimico-fisiche e di produzione, nonché tutti i dati emersi nel corso degli studi non clinici (modelli *in vitro* e animali) e nelle 3 fasi cliniche.

I medicinali designati come orfani devono obbligatoriamente (ai sensi del Reg. CE 726/2004) essere valutati e autorizzati tramite procedura centralizzata.

La procedura centralizzata prevede la sottomissione del dossier scientifico del medicinale alla valutazione del Comitato per i Medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA che, entro 210 giorni, dovrà esprimere un parere sulla base del quale la Commissione adotterà una Decisione in merito all'immissione in commercio (o meno) del medicinale che avrà validità su tutto il territorio dell'EU/EEA e sarà pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea.

Una volta ottenuta l'autorizzazione comunitaria attraverso procedura centralizzata, inizia la fase di "nazionalizzazione" dell'autorizzazione a livello dei singoli Stati Membri, nel corso della quale vengono definiti: il regime di fornitura, il prezzo e la classe di rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale. Le diverse tempistiche e procedure in vigore a livello dei singoli Stati Membri nella negoziazione del prezzo e del rimborso hanno creato notevoli differenze nei tempi di accesso dei pazienti ai nuovi farmaci, con importanti ritardi in alcuni paesi (come l'Italia) rispetto ad altri.

In Italia, la Legge 189/2012 (Decreto Balduzzi) successivamente modificata dalla Legge 98/2013 (Decreto del Fare) ha introdotto importanti novità nelle tempistiche e nelle procedure riguardanti la contrattazione del prezzo e del rimborso dei medicinali con ampie ricadute a livello di accesso da parte dei pazienti, soprattutto nel caso di terapie per malattie rare.

Prima dell'introduzione della L.189/2012, un medicinale non poteva essere autorizzato all'immissione in commercio in Italia senza l'attribuzione del regime di fornitura e della classe di rimborsabilità con la definizione del relativo prezzo. Le novità introdotte con L.189/2012 prevedono, in particolare, che la domanda di contrattazione del prezzo può essere presentata dall'azienda richiedente soltanto dopo aver ottenuto l'AIC, separando così di fatto la procedura di AIC da quella di negoziazione del prezzo e del rimborso in SSN. La nuova procedura prevede, infatti, che all'atto dell'AIC, il medicinale sia classificato in un'apposita sezione della Classe C dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità (Classe Cnn, cioè classe C non negoziata). La Legge ha però previsto per i farmaci orfani un'eccezione alla separazione della procedura di AIC da quella di negoziazione di prezzo e rimborso, permettendo all'azienda farmaceutica di presentare la sua proposta di prezzo anche prima della conclusione dell'iter autorizzativo a livello nazionale, ma soltanto dopo che a livello europeo il CHMP dell'EMA abbia espresso parere favorevole all'immissione in commercio, in modo tale che le due procedure (autorizzativa e di contrattazione del prezzo) siano definite contemporaneamente, riducendo i tempi per la reale disponibilità del medicinale a carico SSN.

Il problema, inizialmente, era legato al ritardo con cui le aziende farmaceutiche presentavano la richiesta di rimborsabilità e la relativa proposta di prezzo. Con il "decreto del fare", convertito con modificazioni dalla L.98/2013, è stato di fatto superato tale *impasse*, obbligando le aziende farmaceutiche a presentare la proposta di prezzo non più tardi di 60 giorni dall'ottenimento dell'AIC in Italia, pena la decadenza dell'autorizzazione al commercio. Inoltre il termine di 180 giorni (a partire dalla data di richiesta da parte dell'azienda) previsto per la conclusione della contrattazione del prezzo fra AIFA e azienda farmaceutica è stato definitivamente ridotto a 100 giorni.

I dettagli della procedura di contrattazione del prezzo con l'azienda farmaceutica a livello della Commissione Prezzi e Rimborsi di AIFA rimangono normalmente riservati, anche se in generale si basano sull'analisi costo/utilità

del medicinale e su analisi di budget impact secondo i principi dell'HTA (Health Technology Assessment).

Sicuramente uno dei criteri adottati ai fini della determinazione del prezzo di un medicinale è la numerosità della popolazione target che riceverà il farmaco una volta commercializzato. Tanto minore è la numerosità della popolazione target di un medicinale tanto più alto risulta normalmente il suo prezzo di vendita.

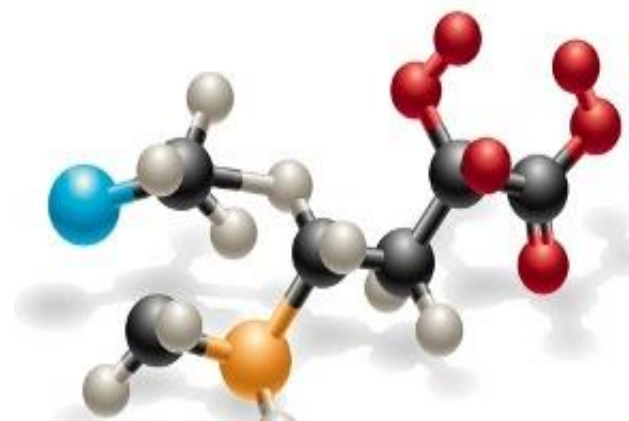
Questi aspetti legati alla definizione del prezzo di vendita e del rimborso SSN, nonché le agevolazioni tariffarie a livello di procedure di registrazione e il percorso accelerato e assistito da parte di EMA nella predisposizione e nella conduzione dei trials clinici (*protocol assistance*), ha spinto l'industria farmaceutica ad adottare sempre più spesso

strategie di sviluppo e registrazione dei medicinali mirate ad ottenere autorizzazioni all'immissione in commercio inizialmente per popolazioni ristrette e ben definite (soprattutto dal punto di vista genotipico) di pazienti, per poi estendere in fasi successive le indicazioni terapeutiche dell'AIC a popolazioni più ampie. Inoltre, nell'era delle *targeted therapies*, la più bassa variabilità garantita da nicchie di pazienti, definite sulla base di specifiche caratteristiche genetiche o sulla base di specifici *biomarker*, risulta vantaggiosa per dimostrare l'efficacia di un farmaco con un conseguente minore numero di fallimenti (minore "tasso di attrito" nello sviluppo del farmaco).

Queste strategie di sviluppo dei medicinali hanno bisogno a monte di una sottoclassificazione, spesso su base genetica, di malattie che in precedenza non erano considerate rare (ad es. leucemia linfatica cronica, mieloma multiplo, linfoma non Hodgkin) verso le quali indirizzare inizialmente lo sviluppo dei nuovi farmaci. In quest'ottica, con il termine malattia semi-rara si vuole provocatoriamente indicare queste sotto-categorizzazioni di malattie precedentemente non considerate rare all'interno di una strategia di "nicchiamento delle indicazioni terapeutiche" sempre più spesso perseguita dall'industria farmaceutica al fine di accelerare la registrazione di un nuovo medicinale e volta all'ottenimento di prezzi di vendita più alti. In modo analogo con il termine farmaco semi-orfano sono indicati i medicinali coinvolti in questo processo di *targettizzazione* sempre più mirata delle procedure di sviluppo, registrazione e marketing verso popolazioni ristrette e geneticamente definite di pazienti. Questo processo può riguardare anche vecchie molecole già ampiamente utilizzate per patologie non rare con prezzi di vendita dell'ordine di poche euro per confezione, che vengono riformulate e ri-sviluppate per il trattamento di patologie rare con il conseguente ottenimento di prezzi di vendita molto più alti (migliaia di euro per confezione). E' il caso, ad esempio, di vecchi antibiotici attivi contro *Pseudomonas aeruginosa*, come tobramicina e colistina, ri-sviluppati in forma di aerosol per il trattamento dei pazienti affetti da fibrosi cistica, oppure è il caso del sodio oxibato (GHBA) già ampiamente utilizzato nelle terapie di disassuefazione dall'alcol che è stato nuovamente sviluppato per la terapia della narcolessia cataplettica ottenendo un prezzo di vendita cento volte più alto.

Dopo aver ottenuto la definizione del prezzo e della classe di rimborsabilità SSN da parte della Commissione Prezzo e Rimborsi dell'AIFA, il nuovo medicinale potrebbe ancora non essere immediatamente disponibile per i pazienti a carico SSN. Infatti, l'accesso dei pazienti differisce a livello regionale a causa della diversa modalità di introduzione del nuovo farmaco nella normale pratica clinica tramite lo strumento dei Prontuari Farmaceutici Regionali e, a livello locale, dei Prontuari Farmaceutici Ospedalieri.

Regione Lombardia è fra le poche regioni a non aver mai adottato Prontuari Farmaceutici Regionali ed aver storicamente intrapreso percorsi alternativi, in particolare, indirizzati al governo clinico dell'assistenza farmaceutica e al controllo dell'utilizzo dei farmaci ad alto costo attraverso lo strumento della rendicontazione in



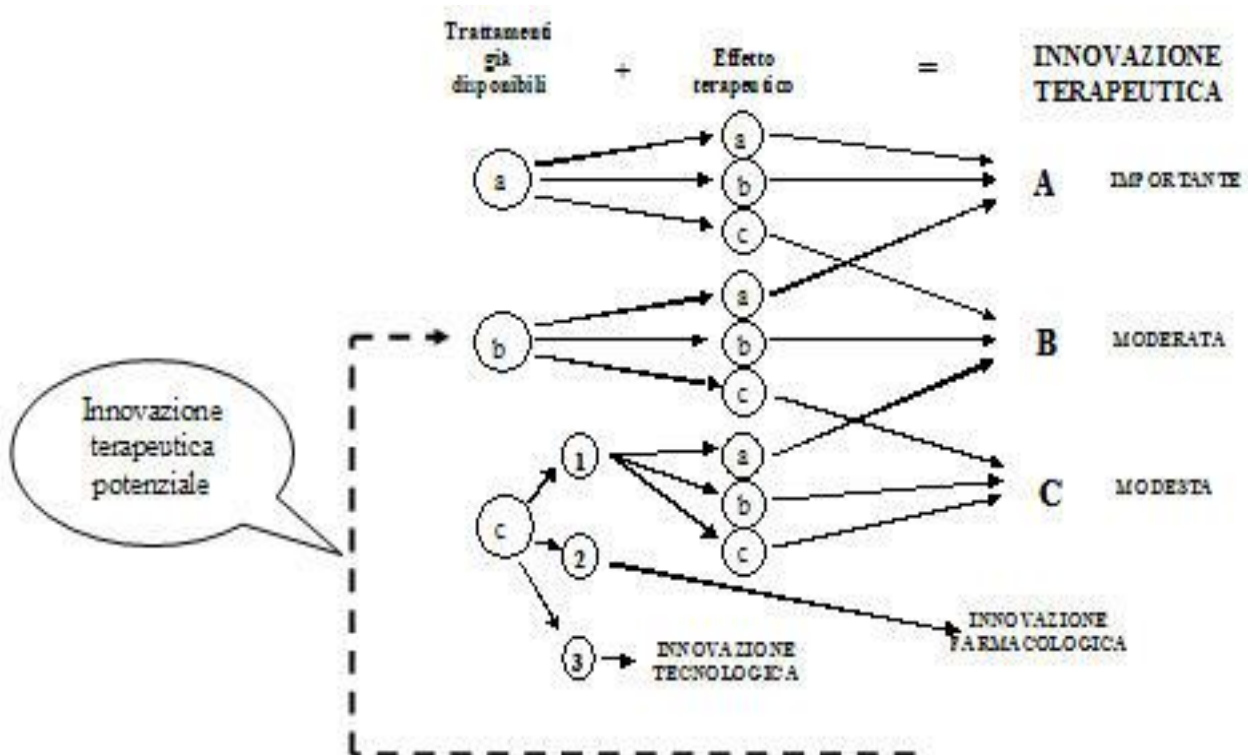
IL REQUISITO DELLA INNOVATIVITA' TERAPEUTICA

A livello nazionale, al fine di facilitare l'accesso dei pazienti a farmaci di promettente beneficio clinico (sulla base dei trials pre-autorizzativi) bypassando le barriere dei Prontuari Farmaceutici Regionali e Ospedalieri, e' stata introdotta la categoria dei farmaci innovativi. Infatti, le Regioni, attraverso l'accordo Stato-Regioni del 18 novembre 2010, assicurano che da parte degli ospedali siano immediatamente resi disponibili agli assistiti, anche senza il formale inserimento nei Prontuari Ospedalieri Regionali, i medicinali che, a giudizio della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA, possiedono il requisito di innovatività terapeutica "importante", oppure di innovatività terapeutica "potenziale".

L'attribuzione del grado di innovatività da parte della CTS si basa su:

1. la disponibilità di trattamenti preesistenti
2. l'entità dell'effetto terapeutico.

Ciascuno di questi parametri presenta tre possibili opzioni in ordine decrescente di importanza. Dalla combinazione dei diversi punteggi si può attribuire il grado di innovazione terapeutica di una nuova molecola, come descritto nell'algoritmo di seguito riportato che, tuttavia, è in corso di revisione da parte di AIFA:



Algoritmo innovazione terapeutica farmaco

(Fonte Agenzia Italiana del Farmaco)

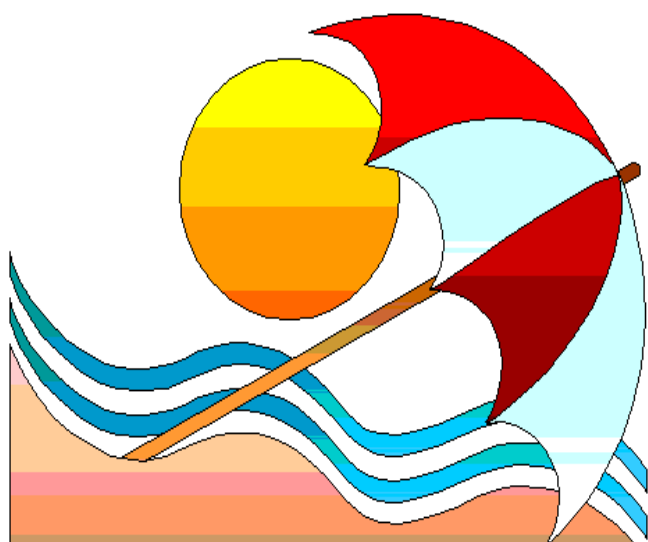
I farmaci classificati come innovativi "importanti" o "potenziali" sono inseriti in un elenco periodicamente aggiornato da AIFA. Nell'ultimo aggiornamento del 24/05/2015 compare soltanto un farmaco utilizzato nella terapia di malattie rare, l'Ivacaftor, per il trattamento di un sottogruppo di pazienti con fibrosi cistica portatori di una specifica mutazione del gene che codifica per la proteina deficitaria CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).

Il tema dell'innovazione terapeutica e, in particolare, i problemi legati alla sostenibilità dell'innovazione terapeutica all'interno di un Servizio Sanitario di tipo universalistico come il nostro, saranno sempre più centrali nei prossimi anni.

Nel campo delle malattie rare emergono all'orizzonte importanti cambiamenti di paradigma nel trattamento di numerose patologie, grazie all'avvento di terapie avanzate ATMP (terapia genica, cellulare e ingegneria tissutale) e al consolidamento di precedenti innovazioni tecnologiche quali le terapie enzimatiche sostitutive e gli anticorpi monoclonali. Tuttavia tali innovazioni sono caratterizzate da un costo difficilmente sostenibile per il SSN, se pensiamo che, ad esempio, la prima terapia genica autorizzata al commercio in Europa dal CHMP – EMA, il Glybera (alipogene tiparvovec), destinato al trattamento di una rara forma di pancreatite da deficit di lipoproteinlipasi, ha spuntato il prezzo di circa 1 milione di euro per ciclo di somministrazione in Germania (in Italia non si è ancora conclusa la negoziazione del prezzo e del rimborso fra AIFA e azienda farmaceutica).

In questa prospettiva diventa prioritario non drenare risorse e incentivi dedicati allo sviluppo di farmaci per malattie che sono davvero rare e che corrispondono ad un bisogno clinico ancora disatteso, cercando di limitare operazioni e strategie di sviluppo industriale che possano mettere in crisi l'importante impianto regolatorio e assistenziale che è stato faticosamente costruito, sia a livello europeo che nazionale, per incentivare lo sviluppo dei veri farmaci orfani e facilitare l'accesso dei pazienti alle nuove terapie.

*dr. Arrigo Paciello
Farmacista ATS*



[Torna a "in questo numero"](#)

Redazione a cura

Agenzia di Tutela della Salute di Brescia
Dipartimento Cure Primarie
Viale Duca degli Abruzzi, 15 - 25124 Brescia

Tel. 030/383.9244

Fax 030/383.9317

e-mail: CurePrimarie@ats-brescia.it

website: <http://www.ats-brescia.it/>