

La tutela della salute nell'Unione europea attraverso l'azione nel campo delle malattie rare

di Alessandro Perfetti

Abstract: *Health protection in the European Union by means of the action in the field of rare diseases –* Over recent years the European Union has carried out a remarkable action for fighting against rare diseases. This action has been developed in three directions: coordinating the national health policies; promoting the implementation of the regulations on orphan drugs and cross-border healthcare; supporting the *frontier* research for therapeutic treatments. Although characterized by the prevalence of non-binding acts and largely aimed at the coordination of the activities performed by Member States, the EU's action in this field has produced considerable developments in the improvement of care of millions of patients suffering from a rare disease in Europe.

Keywords: Rare diseases; National health policies; Orphan drugs; Cross-border healthcare; Public health.

1. Considerazioni introduttive

Il recente lancio della Campagna per l'intitolazione del 2019 quale Anno Europeo delle malattie rare ha rinnovato l'attenzione nei confronti dell'azione dell'Unione europea in questo campo.

Sono classificate come malattie rare quelle che non colpiscono più di cinque persone su diecimila¹. Esse sono in via prevalente di origine genetica, ma comprendono anche rare forme tumorali, malattie e sindromi autoimmuni, malformazioni congenite e patologie di natura infettiva o tossica².

¹ Secondo un calcolo puramente aritmetico, tale valore si tradurrebbe in circa 246.000 persone affette su base UE-28. Tuttavia, a fronte di un basso indice di prevalenza, è molto elevato il numero delle malattie rare (tra 5000 e 8000), tanto che la popolazione affetta da almeno una di queste è tra i 27 e i 36 milioni. La scarsa precisione delle stime è dovuta all'incidenza sulla loro individuazione dell'affinamento degli strumenti diagnostici. Inoltre, come emerge dal Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 del Ministero della Salute, «le analisi genetiche hanno dimostrato l'eterogeneità di molte malattie, per cui condizioni di per sé non rare, se considerate solo a livello del loro meccanismo molecolare, potrebbero rientrare nel novero della rarità (ad es. la forma più comune di sordità genetica interessa circa una persona ogni 10.000)», (www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2153_allegato.pdf, 4 ss.); questa circostanza rischia di creare anche delle stime in eccesso, poiché le suddette analisi producono talvolta una parcellizzazione di molte malattie, facendo considerare rare dal punto di vista genetico-molecolare malattie che dal punto di vista clinico-funzionale non lo sono.

² Sotto il profilo del decorso clinico, circa un terzo delle malattie rare attualmente note riduce le attese di vita a meno di cinque anni, mentre la maggior parte non ha una significativa incidenza sulla durata della vita, se vengono diagnosticate in tempo e trattate in maniera appropriata; una parte pur considerevole permette addirittura di svolgere una vita qualitativamente normale, anche in assenza di cure specifiche. Quanto alle disabilità correlate, esse possono riguardare le

Si tratta di un campo nel quale gli sviluppi più significativi si sono registrati in concomitanza con i progressi della scienza medica e farmaceutica, che ne hanno condizionato l'approccio e hanno orientato i processi di elaborazione delle politiche sanitarie settoriali. Ciò nondimeno, l'attuale assetto normativo in tema di classificazione e gestione delle malattie rare presenta ancora molte lacune.

La multidisciplinarietà è senz'altro l'aspetto dominante di tale azione e influenza qualsiasi soluzione di *governance* del settore. Ciò rappresenta tuttora un fattore di complessità e, dunque, frenante per i processi decisionali delle istituzioni europee volti alla disciplina organica della materia.

A ciò si aggiunga pure l'irrisorietà degli interessi economici sottesi a tali processi, per lo più riconducibile alle limitate prospettive di profitto collegate allo sviluppo e immissione in mercato di eventuali presidi terapeutici e strumenti diagnostici per le malattie rare.

A dispetto, ma forse anche a cagione delle suddette criticità, le malattie rare – peculiari per ridotto numero di persone affette e scarsità di conoscenze e competenze in proposito – rappresentano un ambito connotato da un elevato valore aggiunto a livello europeo, in cui la cooperazione consente di ottimizzare le risorse, economiche e non, e intervenire in modo efficiente nella lotta contro tali patologie. L'azione dell'Unione europea presenta, invero, margini di efficacia operativa e un impatto sulle condizioni dei pazienti di gran lunga superiori rispetto alle iniziative adottate a livello nazionale.

Di recente, la ricerca, in gran parte sperimentale, condotta nel campo delle malattie rare ha permesso di conseguire significativi risultati nella comprensione di taluni meccanismi eziologici di patologie comuni quali, *in primis*, il diabete e l'obesità, costituendo le prime un modello di riferimento in termini di disfunzione di determinati processi biologici³. Tuttavia, tali ricerche sono limitate, dal punto di vista sia quantitativo che qualitativo, e appaiono ancora parecchio frammentarie e disperse in svariati centri e laboratori all'interno di differenti Stati membri.

Un ulteriore elemento di complessità è l'inadeguatezza di gran parte delle politiche sanitarie nazionali per le malattie rare che, unitamente alle insufficienti conoscenze specifiche, contribuiscono a creare un contesto caratterizzato da notevoli ritardi nei percorsi diagnostici e ostacoli, sovente di natura burocratica, nell'accesso ai trattamenti terapeutici. Dal punto di vista dei pazienti, tale situazione si traduce in una perdita progressiva di fiducia nei sistemi sanitari e in un aggravamento delle condizioni personali, fisiche e psicologiche, laddove almeno alcune delle malattie rare sarebbero compatibili con standard di vita ordinari e anzi potrebbero registrare importanti miglioramenti a fronte di diagnosi precise e tempestive e schemi terapeutici appropriati.

funzioni fisiche e/o mentali, le capacità sensoriali e comportamentali, limitando in molti casi lo sviluppo educativo, professionale e sociale della persona che ne è affetta.

³ Il campo delle malattie rare rappresenta un ambito funzionale di ricerca anche rispetto alla mappatura del genoma umano e negli studi sulla clonazione genetica. La comunità internazionale di ricerca sulla biomedicina ha mostrato, inoltre, grande interesse per la comprensione dei meccanismi genetici caratterizzanti talune malattie rare, ritenendo di poter utilmente traslare i risultati conseguiti in materia nello studio di altre malattie. Come evidenziano C. Rodwell, S. Aymé, *Rare disease policy to improve care for patients in Europe*, in 10 *Biochim. Biophys. Acta*, 2332 (2015), «as most rare diseases result from a dysfunction of a single pathway due to a defective gene, understanding the impact of this defect yields insights into complex pathways in, generally, multifunctional common diseases».

Diagnosi, terapia e riabilitazione sono questioni cruciali affrontate in modo disomogeneo da parte degli Stati membri. Questo rischia di creare, nella pratica, discriminazioni pesanti a danno dei pazienti, i quali non usufruiscono degli stessi servizi e non hanno la stessa possibilità di scelta delle cure disponibili.

Dopo aver delineato il quadro giuridico europeo di riferimento per la lotta contro le malattie rare, l'esame si focalizzerà sulla disciplina in tema di farmaci orfani e assistenza sanitaria transfrontaliera in favore di pazienti affetti da malattie rare, nel tentativo di tracciare le linee di tendenza di un'azione che, pur con consistenti limiti, contribuisce al miglioramento del livello di salute di numerosi cittadini europei. I dati epidemiologici attuali dimostrano, infatti, che ad essere rare sono le malattie, non le persone malate.

2. I tratti essenziali dell'azione dell'Unione europea per la promozione della lotta contro le malattie rare

In risposta all'urgenza di un approccio globale e integrato alla lotta contro le malattie rare, le istituzioni europee hanno adottato alcuni atti di indirizzo, dunque non vincolanti, volti a supportare le azioni dei singoli Stati membri e a favorirne il coordinamento, lasciandoli liberi di adeguare le suddette azioni alle rispettive scelte di politica sanitaria nazionale.

Gli atti in questione si fondano sull'art. 168 del TFUE, in tema di sanità pubblica⁴, il quale, com'è noto, attribuisce all'Unione una competenza di tipo complementare rispetto a quella degli Stati membri⁵. L'art. 6 del TFUE, a proposito della natura di tale competenza, stabilisce che l'Unione può «svolgere azioni intese a sostenere, coordinare o completare l'azione degli Stati membri», i quali mantengono le prerogative in merito alla definizione delle politiche sanitarie e l'organizzazione e fornitura di servizi sanitari e assistenza medica.

L'azione dell'Unione europea nel settore delle malattie rare rappresenta un apprezzabile esperimento, in materia di sanità pubblica, del noto metodo aperto di coordinamento⁶, attraverso cui gli Stati membri hanno individuato obiettivi termini

⁴ La disposizione in esame stabilisce che «Nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche ed attività dell'Unione è garantito un livello elevato di protezione della salute umana. L'azione dell'Unione, che completa le politiche nazionali, si indirizza al miglioramento della sanità pubblica, alla prevenzione delle malattie e affezioni e all'eliminazione delle fonti di pericolo per la salute fisica e mentale» (par. 1). L'adozione di atti nel settore è, inoltre, conforme al principio di sussidiarietà, poiché l'azione a livello di Unione è da considerarsi senz'altro più efficace rispetto a quella condotta dai singoli Stati membri.

⁵ L'art. 168 del TFUE contempla anche alcuni limitati casi di competenza concorrente, ove stabilisce che l'Unione può intervenire al fine di affrontare problemi comuni di sicurezza, in tema di fissazione di parametri di qualità e sicurezza degli organi e sostanze di origine umana, sangue, emoderivati, medicinali e dispositivi di impiego medico, nonché nei settori veterinario e fitosanitario. (par. 4). Infine, il par. 5 prevede l'adozione di «misure di incentivazione per proteggere e migliorare la salute umana, in particolare per lottare contro i grandi flagelli che si propagano oltre frontiera, misure concernenti la sorveglianza, l'allarme e la lotta contro gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero, e misure il cui obiettivo diretto sia la protezione della sanità pubblica in relazione al tabacco e all'abuso di alcol, ad esclusione di qualsiasi armonizzazione delle disposizioni legislative e regolamentari degli Stati membri».

⁶ Il metodo di coordinamento aperto nell'Unione europea è uno strumento giuridico non vincolante volto ad agevolare la cooperazione tra Stati membri e il coordinamento delle politiche in settori caratterizzati da bassi livelli di integrazione a livello europeo. Tale strumento non dà luogo a misure vincolanti per l'Unione e non richiede agli Stati membri di introdurre o modificare propri atti normativi. Sul metodo aperto di coordinamento nel diritto dell'Unione

di riferimento comuni, in vista dell'elaborazione delle rispettive misure di politica sanitaria in maniera coordinata e orientata alle buone pratiche realizzate da altri Stati membri.

La pietra miliare della suddetta azione è la Comunicazione della Commissione europea *Le malattie rare: una sfida per l'Europa*⁷, in cui per la prima volta è delineata in maniera compiuta la strategia dell'Unione europea.

Nella Comunicazione si enfatizzano i caratteri tipici delle malattie rare – basso livello di incidenza statistica, scarsa disponibilità di dati epistemologici e prodotti della ricerca medico-scientifica – quali presupposti e stimoli per il rafforzamento dell'azione dell'Unione in materia.

Quest'ultima si articola in tre priorità strategiche per l'azione dell'Unione europea nel medio-lungo periodo, le quali riflettono le problematiche fondamentali alla base dell'agenda politica dell'Unione: migliorare l'informazione; potenziare il sostegno alle azioni degli Stati membri; sviluppare la cooperazione europea.

Il miglioramento della riconoscibilità delle malattie rare rappresenta una questione cruciale e preliminare rispetto a ogni misura puntuale prevista nel quadro della suddetta strategia. È infatti essenziale classificare in modo preciso e generalizzato le malattie rare, al fine di renderle riconoscibili e veicolarne le informazioni rilevanti. Tale priorità ha un duplice *target* di beneficiari: gli operatori sanitari e le persone affette. La classificazione delle malattie rare dovrà essere realizzata in base a quella internazionale delle malattie, istituita dall'Organizzazione mondiale della sanità, la quale costituisce il sistema più usato a livello globale⁸.

Una migliore classificazione è altresì il presupposto di una più efficace diffusione delle conoscenze e informazioni sulle malattie rare. Eventuali misure al riguardo dovranno, inoltre, essere congegnate in modo da rispondere alle differenti esigenze informative di pazienti e personale delle istituzioni sanitarie. I primi hanno interesse a sapere che la propria patologia rientra tra quelle rubricate in via ufficiale e, quindi, oggetto di intervento da parte degli enti della sanità pubblica, laddove questi ultimi sono interessati a conoscere e condividere i prodotti della ricerca.

Un rilevante contributo al conseguimento della priorità strategica deriva dall'impiego del *database Orphanet*⁹, portale informativo delle malattie rare e dei

europea, si vedano, per tutti, S. Del Gatto, *Il metodo aperto di coordinamento. Amministrazioni nazionali e amministrazione europea*, Napoli, 2012; M. Humburg, *The Open Method of Coordination and European integration. The example of European education policy*, in 8 *Berlin WP on European Integration*, 1-28 (2008); E. Szyszczak, *Experimental Governance: The Open Method of Coordination*, in 12 *Eu. L.J.* 4, 486-502 (2006); C.M. Radaelli, *The Open Method of Coordination: A new governance architecture for the European Union?*, in 1 *Swedish Inst. for Eu. Pol. St.*, 1-67 (2003).

⁷ Com. della Comm. *Le malattie rare: una sfida per l'Europa*, COM(2008) 679 def., dell'11-11-2008.

⁸ La classificazione internazionale delle malattie (*International Classification of Diseases – ICD*) opera attualmente nella sua versione ICD10 – frutto dell'ultima revisione – e contempla solo un numero ristretto di malattie rare. Al fine di superare tale lacuna, è in fase di elaborazione la versione ICD11 – attesa per il 2017 – alla quale la Commissione europea ha peraltro contribuito con due *Joint Actions* (la n. 2008 22 91 e la n. 2011 22 11); la “beta-version” dell'ICD11 ha già rubricato circa 5000 malattie rare. Nonostante l'encomiabile sforzo classificatorio, è comunque opportuno sperimentare meccanismi di codificazione alternativi e più rapidi, giacché un'eventuale, auspicabile attuazione dell'ICD11 potrebbe non realizzarsi celermente dopo la formale adozione da parte dell'Assemblea mondiale della sanità. Per informazioni sull'ICD e i suoi sviluppi, si veda apps.who.int/classifications.

⁹ *Orphanet* è il portale di riferimento per l'informazione sulle malattie rare e i farmaci orfani in Europa. Esso è stato istituito nel 1997 dal Ministero francese per la salute e la ricerca medica (INSERM, in acronimo), il quale coordina un consorzio di 40 Stati. I *team* nazionali hanno il

farmaci orfani, attivato e sostenuto con fondi europei¹⁰. Altrettanto rilevante è la promozione delle reti d'informazione di livello europeo; queste diventano cruciali nel garantire lo scambio di informazioni, migliorare la capacità di *governance* degli enti responsabili, raccogliere dati epidemiologici comparabili e favorire lo scambio delle migliori pratiche in tema di diagnosi, anamnesi e cura¹¹.

compito di raccogliere informazioni sulle consulenze specialistiche, sui laboratori di diagnosi, sulle attività di ricerca in corso e sulle associazioni di pazienti nei rispettivi Stati. L'iniziativa ha ricevuto supporto finanziario dalla Commissione europea a partire dal 2000. Esso offre un accesso online gratuito a un repertorio delle malattie rare e offre i seguenti servizi agli utenti: un elenco delle malattie rare, con l'indicazione di un codice unico identificativo per ciascuna malattia rubricata (*Orphacode*); un'enciclopedia delle malattie rare in francese e in inglese, progressivamente tradotta nelle altre lingue del sistema (italiano, olandese, portoghese, spagnolo e tedesco); un elenco dei farmaci orfani con tutte le loro fasi di sviluppo; un elenco dei servizi specialistici presenti negli Stati che fanno parte di *Orphanet*, con informazioni sui centri specializzati, laboratori di diagnosi, progetti di ricerca in corso, sperimentazioni cliniche, registri, *network*, piattaforme tecnologiche e associazioni di pazienti; un servizio di assistenza alla diagnosi che permette la ricerca per segni e sintomi; un'enciclopedia sulle raccomandazioni per la presa in carico in situazioni d'urgenza e l'anestesia; una newsletter elettronica a cadenza quindicinale, *OrphaNews*, che offre una panoramica sulle notizie di attualità in campo scientifico e politico sulle malattie rare e i farmaci orfani; una raccolta di studi e articoli tematici, i *Quaderni di Orphanet*, consegnati anche al fine di supportare i *policy makers* in materia di salute pubblica. Il portale è accessibile su www.orpha.net.

¹⁰ La questione della classificazione e codificazione delle malattie rare è influenzata altresì dalla pluralità degli strumenti nazionali, sovente non completamente allineati fra di loro. Al fine di superare tale criticità, lo *European Commission Group of Experts on Rare Diseases* (EGRD) – istituito con decisione della Commissione europea del 30 luglio 2013, abrogativa della decisione del 30-11-2009, istitutiva dello *European Committee of Experts on Rare Diseases* (EUCERD) – ha proposto una serie di raccomandazioni miranti al miglioramento della classificazione delle malattie rare, le quali esortano gli Stati membri a standardizzare le proprie codificazioni in linea con gli *Orphacodes*. Sull'attività dell'EUCERD, si veda S. Aymé, C. Rodwell, *The European Union Committee of Experts on Rare Diseases: three productive years at the service of the rare disease community*, in 9 *Orphanet J. Rare Dis.*, 9-30 (2014). In aggiunta all'EUCERD, nel 2012 è stato creato l'*International Consortium for Human Phenotype Terminologies* (ICHPT), con il compito di individuare un nucleo ristretto di terminologie riferite alle principali anomalie fenotipiche riscontrabili nelle malattie rare di cui si raccomanda l'adozione da parte delle autorità sanitarie nazionali. Tale iniziativa dovrebbe contribuire ad armonizzare i dati e i meccanismi di classificazione e potenziare l'inter-operabilità dei database esistenti, con la finalità ultima di imprimere ulteriori sviluppi alle attività di ricerca nel settore.

¹¹ La rilevanza delle reti di informazione nel settore delle malattie rare è più che acclarata. In proposito, la Commissione europea, in seno al Gruppo di alto livello sui servizi sanitari e l'assistenza medica (istituito nel 2004), ha incaricato un sotto-gruppo di lavoro di mappare e mettere in rete le reti europee di riferimento (*European Reference Networks – ERN*), create su impulso della già ricordata Comunicazione *Le malattie rare: una sfida per l'Europa*. Le reti in questione sono strutture che mettono in comunicazione gli operatori sanitari specializzati in malattie rare dei diversi Stati membri, finalizzate a migliorare la conoscenza nel campo, facilitare la mobilità dell'*expertise* e *know-how* e supportare le autorità nazionali competenti a pianificare azioni e servizi di elevata specializzazione. Recentemente, la Commissione ha raccomandato criteri e condizioni standard per le reti già esistenti e per quelle in procinto di essere create (EUCERD, *Recommendations on European Reference Networks for rare diseases*, (2013), in www.eucerd.eu). L'obiettivo di tali raccomandazioni è quello di produrre una riduzione progressiva del numero delle reti nazionali e di qualificare unicamente quelle europee in possesso di elevata qualità, promuovendone i rapporti con «centres of expertise as well as other stakeholders involved in the care management of the patients such as specialised health and social care providers, patient groups, research groups and diagnostic laboratories». Recentemente la Commissione ha recepito le indicazioni contenute nelle suddette raccomandazioni, emanando la dec. n. 204/286/UE, relativa ai criteri e alle condizioni che devono soddisfare le reti di riferimento europee e i prestatori di assistenza sanitaria che desiderano aderire a una rete di riferimento europea, del 10-03-2014, e la dec. n. 2014/287/UE, che stabilisce criteri per l'istituzione e la valutazione delle reti di riferimento europee e dei loro membri e per agevolare lo scambio di informazioni e competente in relazione alla valutazione di tali reti, del 10-3-2014.

Quale seconda priorità strategica, la Commissione individua il rafforzamento del sostegno europeo all'azione delle istituzioni nazionali, nella convinzione che, a fronte di risorse ridotte e frammentate, riveste un'importanza notevole l'elaborazione di un approccio comune e coerente da parte di tutti gli Stati membri, anzitutto per ciò che concerne l'accesso alle cure e ai flussi informativi.

In proposito, il Consiglio ha adottato una raccomandazione *sull'azione nel campo delle malattie rare*¹², in virtù della quale esorta gli Stati membri a porre in essere strategie ispirate a un approccio globale e integrato. Nello specifico, i piani sanitari nazionali dovrebbero avere carattere intersettoriale, coerentemente con la multidisciplinarietà del settore dei *rare diseases* ed essere orientati alla garanzia per i pazienti di un'assistenza qualitativamente elevata¹³. Anche il Consiglio considera fondamentale migliorare i meccanismi di classificazione delle malattie rare, allo scopo di renderle più riconoscibili e favorire così la condivisione delle conoscenze e competenze esistenti al riguardo¹⁴.

Gli incentivi alla ricerca sulle malattie rare, anche mediante la cooperazione e collaborazione transfrontaliere, dovrebbero essere potenziati e mirare a sfruttare al massimo il potenziale di risorse scientifiche esistente nell'Unione europea¹⁵. La raccomandazione auspica, altresì, che gli Stati adottino misure per facilitare l'accesso a cure sanitarie di qualità, in particolare attraverso l'identificazione di centri di competenza nazionali e regionali e promuovendo la loro partecipazione alle principali reti di riferimento europee¹⁶. Essa, inoltre, invita gli Stati ad adottare meccanismi che permettano di individuare e valorizzare le competenze nazionali nel campo delle malattie rare e metterle in comune con quelle acquisite negli altri Stati¹⁷. Infine, pone l'accento sulla necessità di aumentare il coinvolgimento attivo dei pazienti e delle organizzazioni che li rappresentano, per promuoverne l'*empowerment*¹⁸.

¹² Racc. del Cons. dell'8-6-2009 sull'azione nel campo delle malattie rare.

¹³ I piani dovrebbero orientare le politiche sanitarie in tutti gli aspetti della gestione delle malattie rare, compresi «gli strumenti diagnostici, i trattamenti, l'abilitazione per le persone affette dalla malattia e, se possibile, i medicinali orfani» (*ivi*, par. 1). Inoltre, gli Stati sono chiamati a intervenire per integrare le iniziative presenti e future a livello locale, regionale e nazionale e, al fine di massimizzare gli investimenti pianificati, a definire un numero limitato di interventi prioritari all'interno dei rispettivi piani, con l'indicazione di obiettivi chiari e meccanismi di controllo.

¹⁴ Tale azione dovrebbe mirare a «garantire che le malattie rare siano adeguatamente codificate e rintracciabili in tutti i sistemi di informazione sanitaria» (*ivi*, par. 2); per questo, gli Stati sono invitati a elaborare inventari c.d. *Orphanet-based*, facilmente accessibili e dinamici.

¹⁵ Gli Stati membri possono raggiungere questo obiettivo, anzitutto attraverso un'opera di ricognizione e conseguente coordinamento delle risorse esistenti a livello nazionale (e regionale) ed europeo e, inoltre, individuando «le esigenze e le priorità per la ricerca di base, clinica, traslazionale e sociale nel settore delle malattie rare» e promuovendo «approcci cooperativi interdisciplinari», con la partecipazione di ricercatori europei ed extra-europei (*ivi*, par. 3).

¹⁶ In tale direzione, va l'indicazione del Consiglio di valorizzare l'uso delle tecnologie più avanzate quali, tra l'altro, la telemedicina, «per garantire un accesso a distanza all'assistenza sanitaria specifica necessaria» (*ivi*, par. 4).

¹⁷ Un contributo allo sviluppo e condivisione delle competenze potrebbe derivare dall'adozione di programmi nazionali di insegnamento e formazione adeguati ai fabbisogni degli operatori sanitari. A tal riguardo, la raccomandazione pone l'enfasi sullo sviluppo della formazione medica in settori riguardanti la diagnosi e la gestione delle malattie rare, «quali la genetica, l'immunologia, la neurologia, l'oncologia o la pediatria» (*ivi*, par. 5).

¹⁸ Il Consiglio ritiene cruciale l'adozione di meccanismi nazionali di consultazione di pazienti e loro rappresentanti, indispensabili per l'elaborazione di programmi sanitari *patient-oriented*. Le organizzazioni di pazienti giocano un ruolo chiave nei processi di *empowerment* delle persone affette da una malattia rara; alla fine del 2015, sul database di *Orphanet* risultavano iscritte circa

La terza priorità strategica è rappresentata dallo sviluppo, sul piano europeo, della cooperazione e coordinamento nel campo delle malattie rare. Sulla cruciale rilevanza della cooperazione europea in materia si è già detto. Infatti, ancorché tutti gli Stati membri abbiano più volte dichiarato la volontà comune di garantire un accesso generale a un'assistenza sanitaria di qualità, su una base di equità e solidarietà¹⁹, nella pratica la rarità delle malattie si riflette nella limitatezza delle conoscenze al riguardo e nell'inadeguatezza dei servizi di diagnosi e cura. Per questo motivo, il rafforzamento degli strumenti di cooperazione tra gli Stati membri costituisce un fattore nodale di creazione di economie di scala in termini di competenze tecniche e capacità di orientamento delle politiche sanitarie nazionali. Un notevole progresso in tal senso si è registrato con l'adozione di una specifica disciplina europea in tema di assistenza sanitaria transfrontaliera²⁰.

L'Unione europea ritiene di contribuire alla lotta contro le malattie rare, anzitutto, promuovendo l'accesso a servizi sociali specializzati, i quali potranno elevare sensibilmente la qualità della vita dei pazienti. In questa direzione, vanno i servizi di assistenza telefonica, quelli di assistenza *di sollievo* e i programmi di c.d. *ricreazione terapeutica*; tutti questi si pongono come obiettivi la sensibilizzazione, lo scambio delle buone pratiche e la condivisione e circolazione dei piani d'azione nazionali a favore delle persone con disabilità.

Un altro ambito di intervento è quello del miglioramento dell'accesso ai farmaci orfani, di cui si tratterà nel prosieguo del presente lavoro²¹. Sul punto, la Commissione intende promuovere lo scambio di informazioni tra gli Stati membri e le autorità europee competenti sulla valutazione scientifica del valore clinico aggiunto dei medicinali orfani.

Dal punto di vista delle possibilità terapeutiche a disposizione dei pazienti, si rende opportuno rendere più agevoli e snelle le procedure per accedere ai nuovi medicinali, prima che siano autorizzati o, addirittura, rimborsati. In quest'ottica, la Commissione ha, negli ultimi anni, fatto continue pressioni sull'Agenzia europea per i medicinali, per indurla a modificare la sua prassi nel senso di facilitare l'accesso a tali farmaci da parte di pazienti che, sovente, presentano preoccupanti indici di morbidità²².

Un utile contributo all'azione europea nel campo delle malattie rare viene, inoltre, dall'impiego generalizzato delle tecnologie più avanzate. In particolare, gli

2500 organizzazioni specifiche. Sul piano europeo, è attiva EURORDIS, un'alleanza di organizzazioni e individui particolarmente attiva nei dibattiti riguardanti la situazione e i diritti dei pazienti.

¹⁹ Si vedano le Conclusioni del Cons. sui valori e principi comuni dei sistemi sanitari dell'Unione europea, del 2-6-2006, ove si afferma che «i principi e i valori generali di universalità, accesso a un'assistenza di buona qualità, equità e solidarietà rivestono un'importanza fondamentale per i pazienti che soffrono di malattie rare».

²⁰ In proposito, si veda più ampiamente *infra*, par. 4.

²¹ *Infra*, par. 3.

²² In virtù delle norme che ne disciplinano l'attività autorizzatoria, l'Agenzia europea per i medicinali procede di volta in volta all'esame delle domande di autorizzazione presentate dalle aziende farmaceutiche, per quei farmaci per i quali è richiesta un'approvazione centralizzata. Laddove i requisiti in tema di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale sottoposto ad esame siano soddisfatti, il Comitato di riferimento adotta un parere positivo – nel termine di 210 giorni, suscettibile tuttavia di sospensioni nel caso di richiesta di chiarimenti o sopravvenienza di nuove evidenze scientifiche – che viene inviato alla Commissione europea, la quale procede a fornire l'autorizzazione all'immissione in commercio, valida in tutti gli Stati membri.

strumenti elettronici *online* e *open source*, molti dei quali collegati al già ricordato *Orphanet*, hanno già dimostrato la loro utilità nel favorire i contatti tra i pazienti, raccogliere e condividere dati e risultati tra i gruppi di ricerca, reclutare persone affette disponibili a partecipare alle sperimentazioni cliniche e, cosa ancora più importante, migliorare la circolazione dei medici specializzati e dei servizi sanitari. Nel novero dei progetti finanziati dal Settimo Programma Quadro, spiccano quelli in tema di telemedicina, la quale mira a superare il *gap* della distanza fisica tra paziente e centro medico di eccellenza, mettendo a disposizione del primo, attraverso il ricorso alle più avanzate tecnologie, competenze e risorse altamente specialistiche nel campo delle malattie rare²³.

Alla luce dei progressi tecnologici, la cooperazione europea assume una rilevanza chiave nel potenziamento e diffusione dello *screening*, anche neonatale, della popolazione. Come già dimostrato nel campo di altre patologie, il ricorso a *test* automatizzati per l'individuazione di molte malattie rare, *in primis* quelle di natura endocrino-metaboliche, può contribuire alla formulazione di valutazioni da porre a fondamento delle scelte nazionali di politica sanitaria²⁴. Non è di secondario rilievo, infine, il fatto che tali interventi presentano costi contenuti.

Collegate a tali misure, sono quelle di c.d. *genetic counseling*. Si fa qui riferimento a tutti quei *test* genetici in grado di rivelare la predisposizione a una data malattia rara, preziosi per la diagnosi tempestiva e la realizzazione di veri e propri *screening* a cascata su interi gruppi familiari. In questo ambito, la Commissione intende promuovere l'elaborazione, a livello europeo, di norme e procedure chiare e trasparenti, volte a facilitare lo scambio di competenze e conoscenze acquisite, allo scopo di aiutare le persone alle quali è stata diagnosticata una malattia rara a comprenderne le caratteristiche e gestirne il decorso.

Va infine evidenziato come la gran parte delle malattie rare potenzialmente curabili non riceva alcun trattamento terapeutico. L'assenza di terapie adeguate dipende da tre fattori: i meccanismi fisio-patologici di base di tali malattie non sono del tutto noti; nelle fasi iniziali dello sviluppo clinico non esistono forme significative di supporto; l'industria farmaceutica mostra uno scarso interesse a investire nella ricerca di nuovi farmaci, poiché i relativi processi sono lunghi e costosi e le prospettive di profitto sono molto contenute²⁵. Per questo, la Commissione intende agevolare forme di dialogo strutturato tra le società produttrici di farmaci e gli enti

²³ D'impatto altrettanto positivo sono risultati quei progetti di ricerca finanziati dall'Unione europea in tema di modellizzazione informatizzata dei processi fisiologici e patologici, utili nella prospettiva di migliorare la comprensione dei meccanismi eziologici e il decorso clinico.

²⁴ La Commissione ha commissionato un *report* sulle migliori pratiche di screening neonatale per le malattie rare attivi in tutti gli Stati membri, inclusivo di una mappatura dei centri abilitati, il numero dei neonati sottoposti ad esame e il numero delle malattie scrutinate (si veda la *Call for tenders* lanciata nel quadro dell'*EU Program of Community Action in Public Health (work plan 2009)*, sul tema *Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union*). Il *report* evidenzia un quadro molto disomogeneo: in quasi tutti gli Stati membri esistono organi che si occupano di *screening* neonatale, mentre varia molto il numero delle malattie esaminate (ec.europa.eu/eahc/documents/news/Executive_Report_to_EC_20120108_FINALE.pdf). Sulla base di tale *report*, l'EUCERD ha adottato il parere *New born screening in Europe. Opinion of the EUCERD on potential areas for European collaboration*, che evidenzia le aree di maggior interesse per la cooperazione europea in tema di *screening* neonatale delle malattie rare (www.eucerd.eu/wp-content/uploads/2013/07/EUCERD_NBS_Opinion_Adopted.pdf).

²⁵ Per una disamina dei suddetti fattori, si veda A. Schieppati, J. Henter, E. Daina, A. Aperia, *Why rare diseases are an important medical and social issue*, in 6 *The Lancet*, 2039-41 (2008).

competenti a erogare finanziamenti in proposito, cosicché le une possano conoscere in anticipo gli eventuali benefici connessi allo sviluppo di nuovi farmaci e gli altri abbiano tutti gli elementi per poter apprezzare il valore dei presidi terapeutici oggetto di valutazione e, quindi, decidere di finanziarli.

3. La disciplina europea in tema di qualificazione e commercializzazione dei farmaci orfani

I farmaci orfani sono quei farmaci destinati «alla diagnosi, alla profilassi o 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 nella Comunità»²⁶. La qualificazione di un farmaco come orfano discende, dunque, in primo luogo, dal relativo collegamento con una malattia rara. Questo rapporto mette la questione dello sviluppo e incentivazione dei farmaci orfani al centro dell'azione dell'Unione europea nel campo delle malattie rare. Per tale motivo, la già ricordata Comunicazione *Le malattie rare: una sfida per l'Europa* ritiene prioritario rafforzare la cooperazione a livello europeo in tema di valutazione scientifica del relativo valore terapeutico.

È evidente come la questione cruciale della promozione dei farmaci orfani sia la scarsa convenienza economica da parte delle aziende farmaceutiche a sviluppare e commercializzare nuovi presidi terapeutici destinati alla cura di malattie con una bassa prevalenza statistica. Non per altro, farmaci siffatti si definiscono *orfani* proprio perché nessuna azienda farmaceutica sarebbe disposta, alle normali condizioni di mercato, a investire nella loro ricerca e sviluppo²⁷.

Nondimeno, il principio di universalità dell'assistenza sanitaria di buona qualità comporta che i pazienti colpiti da una malattia rara abbiano diritto ad accedere a farmaci che presentino stesse qualità, efficacia e sicurezza garantite ad altri pazienti. Ciò impone un'attività promozionale, anche attraverso misure di supporto finanziario, volta ad agevolare la creazione e diffusione di nuovi medicinali per la terapia di un *rare disease*. E tale promozione dovrebbe realizzarsi a livello europeo, poiché interventi nazionali, peraltro fra loro non coordinati, rischierebbero di essere inefficaci e, al limite, provocare distorsioni della concorrenza fra le imprese farmaceutiche e porre nuovi ostacoli agli scambi di merci nel mercato interno.

Alla luce di tali considerazioni, l'Unione europea ha ritenuto di disciplinare le procedure per l'assegnazione della qualifica di farmaco orfano, stabilendo una serie di misure di favore per le imprese che decidano di intraprenderne lo sviluppo e commercializzazione²⁸. Merita qui rilevare come tale disciplina, pur se collegata da

²⁶ Art. 3, par. 1, lett. a) del reg. n. 141/2000/CE del P.E. e del Cons., concernente i medicinali orfani, del 16-12-1999.

²⁷ Sulle ragioni economiche sottese alle scelte in tema di malattie rare e farmaci orfani, si veda J.M. Graf von der Schulenburg, M. Frank, *Rare is frequent and frequent is costly: rare diseases as a challenge for health care systems*, in 16 *Eur. J. Health Econ.*, 11 (2015).

²⁸ Gli atti dell'Unione europea arrivano con un certo ritardo sulla scena internazionale, rispetto, a titolo di esempio, alla normativa statunitense adottata con l'*Orphan Drug Act of 1983*, del 4-1-1983, la quale prevede incentivi di diversa natura per stimolare le aziende farmaceutiche a produrre medicinali di scarso interesse commerciale. Per una disamina comparata delle normative sui farmaci orfani adottate, si vedano L. Martina, C. Denti, S. Garattini, *Farmaci orfani e malattie rare: un confronto internazionale delle normative di riferimento*, in 2 *Farmeconomia e percorsi terapeutici*, 2001, 185 ss. e R. Joppi, V. Bertelè, S. Garattini, *Orphan drugs, orphan diseases. The first decades of orphan drug legislation*, in 69 *Eu. J. Clin. Pharmacology*, 1009-24 (2012).

un punto di vista materiale con gli obiettivi dell'azione dell'Unione nel campo delle malattie rare, ha la sua base giuridica (formale) nell'art. 114 del TFUE, in materia di ravvicinamento «delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri che hanno per oggetto l'instaurazione ed il funzionamento del mercato interno».

Tra i criteri per l'assegnazione della qualifica di farmaco orfano, oltre al collegamento con una malattia rara, l'art. 3 del regolamento n. 141/2000 prevede che il rispettivo *sponsor* sia in grado di dimostrare la bassa probabilità che «in mancanza di incentivi, la commercializzazione di tale medicinale all'interno della Comunità sia tanto redditizia da giustificare l'investimento necessario».

Al fine di regolamentare l'assegnazione della qualifica in questione, esso istituisce, presso l'Agenzia europea per i medicinali, un Comitato per i medicinali orfani, con il compito di esaminare le domande presentate dalle imprese farmaceutiche²⁹. Il Comitato ha anche una funzione consultiva, in quanto può suggerire alla Commissione europea misure per l'attuazione della politica dell'Unione in materia di farmaci orfani e può assistere la stessa Commissione «nell'ambito delle discussioni internazionali su questioni relative ai medicinali orfani e nell'ambito delle relazioni con le associazioni che sostengono i pazienti»³⁰.

La procedura per l'assegnazione della qualifica e l'iscrizione nel Registro dei medicinali orfani pone a carico dello *sponsor* una serie di obblighi informativi preventivi: egli è tenuto, tra l'altro, a corredare la richiesta di informazioni relative ai principi attivi del medicinale e alle indicazioni terapeutiche proposte. A seguito dell'eventuale iscrizione nel Registro³¹, lo *sponsor* è obbligato a presentare all'Agenzia una relazione sullo stato di sviluppo del farmaco qualificato come orfano.

Una volta ottenuta l'assegnazione della qualifica, l'Agenzia può autorizzare l'immissione in commercio del medicinale orfano, in parziale deroga alle norme previste per gli altri medicinali³².

²⁹ Il Comitato è composto da un membro nominato da ciascuno Stato membro, tre membri nominati dalla Commissione europea in rappresentanza delle organizzazioni dei pazienti e tre membri nominati dalla stessa, in base alle raccomandazioni dell'Agenzia europea per i medicinali. Al fine di tutelarne l'attività, l'art. 4, par. 7 prevede che «i membri del Comitato sono tenuti, anche dopo la cessazione delle loro funzioni, a non divulgare informazioni del tipo coperto da segreto professionale».

³⁰ Art. 4, par. 2, lett. c). Sul ruolo dei pazienti e relative organizzazioni nei processi decisionali in tema di accesso ai farmaci orfani, si veda C.M. Douglas, E. Wilcox, M. Burgess, L.D. Lynd, *Why orphan drug coverage reimbursement decision-making needs patient and public involvement*, in 119 *Health Pol'y*, 588-96 (2015).

³¹ L'art. 5 prevede una procedura molto articolata in cui intervengono, con diversi ruoli, l'Agenzia, la Commissione, gli Stati membri e le parti interessate. Il par. 15 disciplina anche la cancellazione dal Registro, nell'ipotesi in cui «sia accertato, prima della concessione dell'autorizzazione di immissione in commercio, che il medicinale in questione non risponde più ai criteri enunciati all'art. 3» (lett. b). Il *Commission Staff Working Document – Inventory of Union and Member State incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products – State of play 2015*, n. SWD (2015) 13 final, del 26-1-2016 (ec.europa.eu/health), evidenzia come, dall'entrata in vigore del reg. n. 141/2000 al settembre 2015, l'agenzia abbia ricevuto 2302 domande per l'assegnazione della qualifica, di cui la Commissione ne ha autorizzato 1544; dei farmaci autorizzati ne restano al momento in commercio 1227.

³² In particolare, l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco orfano può essere rilasciata senza che lo "sponsor" ne dimostri la conformità con i criteri qualitativi elencati nella parte B dell'allegato al reg. n. 2309/93/CEE del Cons., del 22-7-1993, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali. Inoltre, il mancato recupero totale o

La specialità della disciplina dei farmaci orfani emerge, soprattutto, dalle norme in tema di conferimento dell'esclusiva di mercato all'impresa farmaceutica titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio. Ai sensi del regolamento in esame, né l'Unione europea né gli Stati membri possono, per un periodo di dieci anni, accettare altre domande di autorizzazione o concederne di nuove, ove relative a medicinali analoghi e con le stesse indicazioni terapeutiche³³.

Il diritto di esclusiva decade qualora il titolare non sia in grado di fornire una quantità superiore del medicinale autorizzato o un altro *sponsor* dimostri che il nuovo medicinale per il quale si fa richiesta di autorizzazione, ancorché simile al primo, è «più sicuro, più efficace o comunque clinicamente superiore»³⁴.

La centralità della questione dei farmaci orfani nell'azione dell'Unione europea nel campo delle malattie rare implica che tali farmaci possano beneficiare di una serie di incentivi messi a disposizione tanto dall'Unione quanto dagli Stati membri (fatto salvo un generale divieto di cumulo), in particolare quelli previsti nel quadro delle misure destinate alla piccole e medi imprese, in tema di ricerca e sviluppo tecnologico³⁵.

parziale dei diritti dovuti all'Agenzia a norma del suddetto regolamento comporta l'attivazione di un meccanismo di compensazione monetaria, nella forma di un contributo speciale annuale in favore dell'Agenzia medesima.

³³ Il periodo di esclusiva può essere in via eccezionale ridotto a sei anni, qualora, alla scadenza del quinto anno, «risulta che il medicinale in questione non è più conforme ai criteri di cui all'art. 3 e se risulta fra l'altro, sulla base dei dati disponibili, che il rendimento è tale da non giustificare il mantenimento dell'esclusiva di mercato» (art. 8, par. 2). Al contrario, il periodo di esclusiva può essere esteso fino a 12 anni, se il farmaco prevede un impiego pediatrico; ai sensi dell'art. 37 del reg. n. 1901/2006/CE del P.E. e del Cons., del 12-12-2006, sui medicinali per uso pediatrico, due medicinali beneficiano di una tale estensione: il *TobiPodhaler* e il *Xagrid*. Per un recente chiarimento sull'esatto ambito di applicazione della disciplina in materia di esclusiva di mercato, si veda Corte giust., sent. 3-3-2016, C-138/15.

³⁴ Art. 8, par. 3, lett. c). Con reg. n. 847/2000/CE della Comm., del 27-4-2000, che stabilisce le disposizioni di applicazione dei criteri previsti per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano nonché la definizione dei concetti di medicinale "simile" e "clinicamente superiore", la Commissione ha chiarito che, per medicinale "simile" a uno già autorizzato ai sensi del reg. n. 141/2000, debba intendersi «un medicinale contenente uno o più principi attivi simili a quelli contenuti in un medicinale orfano già autorizzato, con la stessa indicazione terapeutica» (art. 3, par. 3, lett. b), laddove un "principio attivo simile" è «un principio attivo identico o un principio attivo con le stesse caratteristiche principali di struttura molecolare (ma non necessariamente tutte le caratteristiche strutturali molecolari) e che agisce attraverso il medesimo meccanismo» (*ivi*, lett. c). Per "medicinale clinicamente superiore" deve, invece, intendersi «un medicinale che apporta un significativo beneficio terapeutico o diagnostico rispetto ad un medicinale orfano autorizzato, a seguito di uno o più dei seguenti effetti: 1) maggiore efficacia rispetto ad un medicinale orfano autorizzato (valutato in base all'effetto su un endpoint clinicamente significativo in sperimentazioni cliniche adeguate e ben controllate); in genere si tratta di fornire i medesimi elementi probanti richiesti a supporto di una pretesa efficacia comparata fra due medicinali distinti; di norma saranno necessarie sperimentazioni cliniche comparate dirette, sebbene possano essere utilizzate comparazioni basate su altri endpoint, compresi endpoint surrogati; in ogni caso l'approccio metodologico dovrà essere giustificato; oppure 2) maggiore sicurezza per una frazione considerevole della o delle popolazioni target. In alcuni casi saranno necessarie sperimentazioni cliniche comparate dirette; oppure 3) in casi eccezionali, ove non sia dimostrata né una maggior efficacia né una maggior sicurezza, una dimostrazione che il medicinale dia un sensibile contributo, per altra via, alla diagnosi o alla cura del paziente» (*ivi*, lett. d).

³⁵ Tra le altre forme di incentivo, merita citare gli sgravi fiscali e/o contributivi e la possibilità per le aziende farmaceutiche di entrare nella compagine di apposite imprese a partecipazione statale per la ricerca e sviluppo di nuovi farmaci. Inoltre, gli "sponsor" possono beneficiare di una forma di assistenza da parte dell'Agenzia per l'elaborazione dei protocolli per l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio; l'Agenzia, rilascia una consulenza normativa per la presentazione delle istanze di autorizzazione e un parere sulla tipologia di test e prove necessari per "dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale" sotto esame (art. 6). Per un esame delle questioni di natura etica che rilevano nel finanziamento della ricerca sui

Un'attenzione prioritaria alla ricerca sui medicinali orfani è stata posta dal Settimo Programma Quadro per l'innovazione e lo sviluppo tecnologico (2007-2013), il quale ha finanziato iniziative in materia per oltre 620 milioni di euro, sostenendo ben 120 progetti di ricerca collaborativa³⁶. Inoltre, a partire dal 2009 *Annual Work Programme*, la Commissione europea ha posto come requisito essenziale per la presentazione di candidature il possesso della qualifica di farmaco orfano in svariate *Calls for Proposals* focalizzate sulla ricerca preclinica e clinica di specifiche malattie rare. Com'era lecito attendersi, tale scelta ha prodotto un notevole aumento delle richieste per l'assegnazione della qualifica.

Anche l'attuale Programma Horizon 2020 mantiene alto l'interesse per la ricerca nel settore dei farmaci orfani e delle malattie rare e ha già prodotto una serie di azioni tematiche al riguardo³⁷.

4. I diritti delle persone affette da malattie rare relativi all'assistenza sanitaria trans-frontaliera

Le persone affette da una malattia rara hanno gli stessi diritti degli altri pazienti a ricevere un'assistenza sanitaria di qualità. A tal fine, è fondamentale che i sistemi sanitari nazionali siano organizzati in modo da garantire a tutti i cittadini prestazioni sicure, di elevata qualità, adeguate ed efficienti. Nel campo delle malattie rare, la carenza di una rete diffusa di servizi sanitari specialistici diffusi sul territorio europeo e la lacunosità del patrimonio scientifico al riguardo rappresentano tuttavia un notevole limite all'applicazione pratica del principio di universalità dell'assistenza sanitaria.

A tale stato l'Unione europea ha tentato di porre un primo rimedio, con l'adozione nel 2011 della direttiva in tema di assistenza sanitaria transfrontaliera³⁸, la quale mira «ad agevolare l'accesso a un'assistenza sanitaria transfrontaliera sicura e

farmaci orfani, si veda C.A. Gericke, A. Riesberg, R. Busse, *Ethical issues in funding orphan drug research and development*, in 31 *J. Med. Ethics*, 164-68 (2005).

³⁶ I progetti finanziati vanno dalla ricerca fondamentale sulle malattie rare allo sviluppo di farmaci orfani e coprono svariate branche della medicina, tra cui oncologia, neurologia e medicina neuromuscolare, endocrinologia e medicina metabolica, pneumologia, gastroenterologia, allergologia e immunologia, infettivologia, ematologia, genetica molecolare, nefrologia, urologia, oftalmologia, dermatologia. I progetti in questione hanno facilitato la formazione di team multidisciplinari composti da esperti provenienti da università, centri di ricerca, piccole e medie imprese, imprese farmaceutiche e organizzazioni di pazienti. Tra questi, merita ricordare il progetto "E-Rare", finanziato nel quadro della misura ERA-NET del Settimo Programma Quadro, mirante allo sviluppo e rafforzamento degli strumenti di coordinamento dei programmi nazionali e regionali in tema di ricerca medica. Dal progetto sono, inoltre, derivate alcune *Transnational Calls* che hanno coinvolto enti finanziatori di 13 Stati membri, Canada, Israele, Svizzera e Turchia.

³⁷ Nel quadro del Programma di Lavoro 2014-2015, sono stati finanziati due progetti: RETHRIM e E-Rare-3. Altri progetti sono stati selezionati nell'ambito della *Call* "PHC14-15 – New therapies for rare diseases". Sono in corso di valutazione i progetti presentati nel quadro del Programma di Lavoro 2016-2017, con riferimento alle *Calls* "SC1-PM-03-2017 – Diagnostic characterisation of rare diseases" e "SC1-PM-08-2017 – New therapies for rare diseases". Infine, la Commissione europea ha annunciato che sosterrà, nell'ambito del Programma Horizon 2020, le attività dell'*International Rare Disease Research Consortium*, creato su iniziativa della stessa Commissione e dell'*US National Institute of Health* e formato da 40 enti finanziatori provenienti dall'Europa, Nord America, Medio Oriente, Asia e Australia, con l'obiettivo di ottenere 200 nuove terapie e strumenti diagnostici per le malattie rare entro il 2020.

³⁸ Dir. n. 2011/24/UE del P.E. e del Cons., concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera, del 9-3-2011.

di qualità ... e a garantire la mobilità dei pazienti»³⁹, promuovendo la cooperazione in materia tra gli Stati membri⁴⁰.

Come per la disciplina in tema di farmaci orfani, anche quella in oggetto è fondata sull'art. 114 del TFUE, in quanto volta a «migliorare il funzionamento del mercato interno e la libera circolazione di merci, persone e servizi»⁴¹.

In virtù della direttiva n. 2011/24/UE, gli Stati membri sono tenuti a rimborsare i costi delle prestazioni sanitarie sostenuti dai rispettivi cittadini in altri Stati membri. In virtù dell'art. 7 della direttiva, lo Stato di affiliazione⁴² è obbligato ad assicurare il rimborso dei costi sostenuti da una persona assicurata⁴³ che abbia usufruito di assistenza sanitaria transfrontaliera nello Stato di cura⁴⁴, ove la persona in questione abbia diritto alle prestazioni fruite all'interno dello Stato di affiliazione.

Lo Stato di cura, a sua volta, è tenuto a prestare un'assistenza transfrontaliera in conformità con la propria legislazione e con gli standard e orientamenti in tema di qualità e sicurezza delle prestazioni sanitarie già definiti a livello nazionale⁴⁵. Inoltre,

³⁹ *Ivi*, X *considerando*, p. 46.

⁴⁰ La direttiva lascia impregiudicata la facoltà degli Stati membri nel definire le prestazioni sociali di carattere sanitario e nell'organizzazione dei rispettivi sistemi sanitari.

⁴¹ Il 2° *considerando* chiarisce che la normativa in esame «deve basarsi su questa base giuridica [art. 114 del TFUE] anche nel caso in cui la protezione della sanità pubblica sia un elemento determinante delle scelte operate», anche in ragione del fatto che tale disposizione «dispone esplicitamente che, nel realizzare l'armonizzazione, sia garantito un livello elevato di protezione della salute umana, tenuto conto, in particolare, degli eventuali nuovi sviluppi fondati su riscontri scientifici». Il 1° *considerando* richiama altresì l'art. 168 del TFUE, sottolineando che «nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche ed attività dell'Unione è garantito un livello elevato di protezione della salute umana» e quindi «anche nel caso in cui l'Unione adotti atti a norma di altre disposizioni del trattato». In tale perimetro si è mossa pure la Corte di giustizia, la quale, già prima dell'adozione della direttiva in esame, è intervenuta con l'obiettivo (principale) di apprestare un elevato grado di protezione garanzia della libera circolazione dei servizi nell'Unione, mal celando tuttavia la complessità della materia, in ragione del fatto che, come si è detto, l'Unione non ha una diretta competenza nel campo dell'organizzazione dei servizi sanitari, che resta in capo agli Stati membri. Tra le varie sentenze rilevanti in proposito, si vedano, tra le altre, sent. 9-10-2014, C-268/13, *Elena Petru c. Casa Județeană de Asigurări de Sănătate Sibiu e Casa Națională de Asigurări de Sănătate*; sent. 11-7-2013, C-430/12, *Elena Luca c. Casa de Asigurări de Sănătate Bacău*; sent. 5-10-2010, C-173/09, *Georgi Ivanov Elchinov c. Natsionalna zdravnoosiguritelna kasa*; sent. 15-7-2010, C-211/08, *Commissione c. Regno di Spagna*; sent. 19-4-2007, C-444/05, *Aikaterini Stamatelaki contro NPDD Organismos Asfaliseos Eleftheron Epangelmaton (OAE)*.

⁴² Lo Stato di affiliazione è «lo Stato membro competente a concedere alla persona assicurata un'autorizzazione preventiva a ricevere cure adeguate al di fuori dello Stato membro di residenza» (art. 3, lett. c).

⁴³ Per persona assicurata, l'art. 3, lett. b) considera «i) le persone, ivi compresi i loro familiari e i loro superstiti, che sono contemplate dall'articolo 2 del regolamento (CE) n. 883/2004 e che sono persone assicurate ai sensi dell'articolo 1, lettera c), di tale regolamento, e ii) i cittadini di paesi terzi cui si applica il regolamento (CE) n. 859/2003, o il regolamento (UE) n. 1231/2010 o che soddisfano le condizioni richieste dalla legislazione dello Stato membro di affiliazione per quanto concerne il diritto alle prestazioni».

⁴⁴ Lo Stato di cura è «lo Stato membro nel cui territorio viene effettivamente prestata al paziente l'assistenza sanitaria. Nel caso della telemedicina, l'assistenza sanitaria si considera prestata nello Stato membro in cui è stabilito il prestatore di assistenza sanitaria» (art. 3, lett. d).

⁴⁵ In ogni caso, viene fatta salva la possibilità per lo Stato membro di adottare misure nazionali che limitano l'accesso alle prestazioni in assistenza sanitaria transfrontaliera, purché ricorra un motivo imperativo di interesse generale quali «le esigenze di pianificazione riguardanti l'obiettivo di assicurare, nel territorio dello Stato membro interessato, la possibilità di un accesso sufficiente e permanente ad una gamma equilibrata di cure di elevata qualità o alla volontà di garantire un controllo dei costi e di evitare, per quanto possibile, ogni spreco di risorse finanziarie, tecniche e umane» (art. 4, par. 3); in ossequio al principio di non discriminazione basato sulla nazionalità,

esso è tenuto a garantire l'istituzione di almeno un punto di contatto nazionale (PCN), con funzioni informative. In particolare, il PCN dello Stato di cura fornisce informazioni relative ai prestatori di assistenza sanitaria e, su richiesta dell'interessato, quelle sul diritto di un prestatore specifico di prestare servizi o su ogni restrizione al suo esercizio, nonché le informazioni sui diritti dei pazienti, sulle procedure di denuncia e sui meccanismi di tutela⁴⁶. Il PCN dello Stato di affiliazione è, invece, chiamato a fornire ai pazienti e professionisti sanitari le informazioni sui loro diritti riguardo la possibilità, per i primi, di ricevere un'assistenza sanitaria transfrontaliera nello Stato in questione, in particolare per quanto riguarda termini e condizioni di rimborso dei costi⁴⁷. La direttiva prevede, infine, che i vari PCN cooperino tra di loro e con la Commissione europea, allo scopo di facilitare lo scambio di informazioni, ponendo attenzione all'aspetto dell'accessibilità dei dati, da rendere disponibili anche in via elettronica e, comunque, in formati accessibili alle persone con disabilità.

L'ultimo aspetto generale della disciplina in esame che merita rilevare è quello relativo al regime delle autorizzazioni preventive. S'intende il caso in cui lo Stato di affiliazione contempli un sistema di autorizzazione preventiva al rimborso dei costi per le prestazioni in assistenza sanitaria transfrontaliera. Dato il carattere eccezionale e derogatorio rispetto al principio di universalità delle cure che informa la direttiva, tale regime è ammissibile solo a fronte dell'esigenza per lo Stato in questione di assicurare «un accesso sufficiente e permanente ad una gamma equilibrata di cure di elevata qualità o alla volontà di garantire il controllo dei costi e di evitare, per quanto possibile, ogni spreco di risorse finanziarie, tecniche e umane»⁴⁸, oppure laddove le cure implicate comportino particolari rischi per il paziente o la popolazione o, in ultima istanza, laddove si nutrano «gravi e specifiche preoccupazioni quanto alla qualità o alla sicurezza»⁴⁹ delle prestazioni sanitarie coinvolte.

Le disposizioni appena esaminate valgono per qualsiasi tipo di paziente e con riferimento a ogni tipo di patologia. Nondimeno, esse acquistano carattere e valenza particolari per le persone affette da una malattia rara. Si è già detto circa le difficoltà di diagnosi precise e tempestive e trattamenti terapeutici adeguati che molti pazienti di malattie rare incontrano. La normativa sull'assistenza transfrontaliera rappresenta, dunque, un contributo rilevante al miglioramento e sviluppo di soluzioni concrete nel settore, per una serie di ragioni.

tali misure devono essere limitate nel tempo e proporzionate rispetto all'obiettivo da raggiungere e, per questo, essere rese pubbliche in via preventiva.

⁴⁶ Ai sensi dell'art. 6, par. 3, i pazienti hanno altresì diritto a conoscere tutte le «possibilità giuridiche ed amministrative disponibili per risolvere le controversie, anche in caso di danni derivanti dall'assistenza sanitaria transfrontaliera».

⁴⁷ Tra le informazioni che il PCN dello Stato di affiliazione deve essere in grado di veicolare, assumono rilevanza anche quelle «sui mezzi di tutela e ricorso nel caso in cui i pazienti ritengano che i loro diritti non siano stati rispettati» (art. 5, lett. b).

⁴⁸ Art. 8, par. 2, lett. a). In questa fattispecie è altresì necessario verificare che l'assistenza sanitaria comporti il ricovero del paziente per almeno una notte o che sia richiesto l'utilizzo «di un'infrastruttura sanitaria o di apparecchiature mediche altamente specializzate e costose» (*ibidem*).

⁴⁹ Art. 8, par. 2, lett. c).

Anzitutto, la direttiva accoglie la definizione di malattia rara adottata dalle istituzioni europee, a testimonianza di un certo consolidamento della politica europea in questo settore⁵⁰.

In secondo luogo, l'istituzione dei PCN contribuisce all'obiettivo della Commissione di promuovere le reti di riferimento europee nel campo delle malattie rare, come strumenti di circolazione delle conoscenze e competenze dei professionisti sanitari, indispensabili in ambiti in cui la concentrazione delle risorse, umane ed economiche, gioca un ruolo chiave⁵¹.

La direttiva prevede, inoltre, una serie di disposizioni speciali applicabili nel caso di assistenza sanitaria transnazionale prestata in favore di persone affette da una malattia rara.

Da un lato, nel caso di autorizzazione preventiva richiesta da queste ultime, si stabilisce che la valutazione clinica preliminare alla concessione (o meno) dell'autorizzazione possa essere affidata a esperti del settore⁵². Dall'altro, l'art. 13 dispone che la Commissione promuove e supporta la cooperazione tra gli Stati membri, qualora questa sia diretta ad aumentare le competenze dei professionisti sanitari in tema di diagnosi e cura delle malattie rare⁵³. Nella stessa disposizione, infine, la Commissione dichiara il proprio sostegno alle azioni degli Stati membri volte alla promozione degli strumenti previsti dal regolamento n. 883/2004⁵⁴, in tema di trasferimento dei malati rari in Stati membri diversi da quello di residenza, per ricevere diagnosi e cure non disponibili nello Stato di affiliazione. Tale regolamento, peraltro, già prevede il diritto del paziente a recarsi in un altro Stato membro al fine di ricevervi cure adeguate al suo stato di salute, purché previamente autorizzata dall'istituzione competente del proprio Stato. L'autorizzazione viene rilasciata qualora le cure non siano praticabili entro un lasso di tempo *accettabile*⁵⁵ sotto il profilo medico.

Su quest'ultimo aspetto, si rammenta che ora l'art. 8 della direttiva supera l'ostacolo di una valutazione medica *generalista* prodromica all'autorizzazione, giacché riserva la valutazione clinica a esperti nel settore delle malattie rare.

⁵⁰ LV *considerando*.

⁵¹ A tal proposito, la Commissione rinnova e rafforza il proprio sostegno allo sviluppo delle reti di riferimento europee tra prestatori di assistenza sanitaria e centri di eccellenza negli Stati membri, «soprattutto nel settore delle malattie rare» (art. 12, par. 1).

⁵² L'art. 8, par. 4 prevede, inoltre, che, ove esperti non possano essere reperiti nello Stato di affiliazione – competente al rilascio dell'autorizzazione preventiva – o nel caso in cui il parere non sia conclusivo, quello stesso Stato può richiedere un parere scientifico, facendo anche ricorso alle risorse offerte dalle reti europee di riferimento (ove esistenti per la patologia interessata).

⁵³ Quali utili punti di riferimento, l'art. 13, lett. a) indica il database *Orphanet* e, ove esistenti, le reti di riferimento europee.

⁵⁴ Reg. n. 883/2004/CE del P.E. e del Cons., relativo al coordinamento dei sistemi di sicurezza sociale, del 29-4-2004.

⁵⁵ Secondo l'art. 20 del reg. n. 883/2004, l'accettabilità del lasso temporale va valutata «tenuto conto dell'attuale stato di salute dello stesso e della probabile evoluzione della sua malattia». Merita, inoltre, evidenziare che tale disposizione contempla il caso dell'assistenza sanitaria c.d. *pianificata*, ossia l'ipotesi in cui la persona assicurata in un certo Stato membro pianifichi di recarsi in altro Stato, appositamente per beneficiare di determinate prestazioni sanitarie. Altra ipotesi è quella, disciplinata dall'art. 19, ove si stabilisce che «la persona assicurata e i suoi familiari che dimorano in uno Stato membro diverso dallo Stato membro competente hanno diritto alle prestazioni in natura che si rendono necessarie sotto il profilo medico nel corso della dimora».

5. Conclusioni

Ancorché caratterizzata dalla preponderanza di atti di mero indirizzo e comunque limitati al sostegno e coordinamento delle attività poste in essere dagli Stati membri, l'azione finora condotta dall'Unione europea per promuovere la lotta contro le malattie rare ha prodotto significativi progressi nel miglioramento degli strumenti di diagnosi e cura di milioni di pazienti in Europa.

Il fattore chiave alla base di tali sviluppi positivi è senz'altro il rafforzamento della cooperazione tra gli Stati membri, in larga parte ispirata al metodo aperto di coordinamento, promossa dall'Unione europea come espressione più rilevante della propria competenza in materia di sanità pubblica. L'esercizio di tale competenza si è tradotto in misure volte a migliorare il coordinamento delle politiche sanitarie nazionali, promuovere l'attuazione della disciplina in tema di farmaci orfani e assistenza transfrontaliera in favore dei pazienti affetti da una malattia rara, e incentivare la ricerca *di frontiera* in tema di trattamenti terapeutici.

I risultati di tale azione sono messi in luce in un recente Rapporto della Commissione che mostra lo stato di attuazione degli atti europei esaminati nel presente lavoro⁵⁶.

Il risultato più rilevante è quello derivante dal sostegno fornito agli Stati membri nell'elaborazione dei rispettivi piani sanitari nazionali sulle malattie rare. Si è più volte detto della scarsità di conoscenze nel campo delle malattie rare. Questa circostanza condiziona le abilità delle autorità nazionali competenti nell'adottare piani e strategie per affrontare le diverse sfide che le malattie rare pongono. Già l'EUCERD aveva raccomandato agli Stati membri taluni indicatori chiave per la redazione di tali piani⁵⁷. La Commissione ha, dal canto suo, supportato gli Stati, soprattutto quelli che per la prima volta si avvicinavano alla *governance* delle malattie rare, nell'orientare le rispettive scelte di politica sanitaria, nell'ottica di valorizzare le attività degli strumenti già esistenti quali, *in primis*, le reti di riferimento europee e la banca dati informativa *Orphanet*.

Un altro ambito di intervento è quello relativo ai farmaci orfani. Alla luce di uno studio della DG *Health and Food Safety* della Commissione pubblicato agli inizi del 2016, è cresciuto significativamente il numero delle designazioni ottenute dagli *sponsor*⁵⁸, così come sono degne di nota le centodiciassette autorizzazioni

⁵⁶ *Report from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions – Implementation report on the Commission Communication on Rare Diseases: Europe's challenges [COM(2008) 679 final] and Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02), COM(2014) 548 final, del 5-9-2014.*

⁵⁷ Si tratta delle *EUCERD Recommendations on Core Indicators for Rare Disease National Plans/Strategies*, del 5-6-2013. Tali raccomandazioni capitalizzano i risultati del progetto EUROPLAN (*European Project for Rare Disease National Plans Development*), co-finanziato dal Programma europeo *Public Health*, un progetto di tre anni, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità – Centro nazionale per le malattie rare, il quale, tra gli altri output, ha elaborato un *Report on indicators for monitoring the implementation and evaluating the impact of National Plans or Strategies for rare diseases*, individuando 59 "core indicators" che l'EUCERD ha poi revisionato e razionalizzato in 21 (www.eucerd.eu).

⁵⁸ *L'Inventory of Union and Member State incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products – Final state of play 2015*, cit., mette in luce l'elevato numero di designazioni ottenute a norma del reg. n. 141/2000: 1544 (di cui 1227 ancora attive), grazie alle quali sono stati fatti progressi considerevoli nel trattamento di malattie rare quali

all'immissione in commercio di nuovi farmaci⁵⁹. Tali innovazioni terapeutiche hanno prodotto importanti sviluppi nel trattamento di patologie come il cancro⁶⁰, le disfunzioni metaboliche congenite⁶¹ e quelle del sistema ematico⁶². Nondimeno, i farmaci di nuova autorizzazione non sono ancora disponibili in tutti gli Stati membri e, pertanto, le possibilità di cura per molti pazienti sono seriamente pregiudicate. Per questo gli Stati, competenti in tema di stabilimento dei prezzi dei medicinali e relativo rimborso, sono chiamati a sforzi ulteriori per garantire un accesso sostenibile e più ampio a tali medicinali⁶³.

L'azione dell'Unione europea ha contribuito, altresì, a elevare la qualità della ricerca sul tema delle malattie rare. Oltre all'impegno finanziario profuso per sostenere numerosi progetti di ricerca collaborativa nei vari profili inerenti alla gestione di tali malattie, essa ha promosso l'istituzione di nuovi registri e *database* dei pazienti⁶⁴. Tali interventi hanno, in definitiva, consentito di migliorare gli standard dei trattamenti terapeutici a disposizione, sotto il profilo della qualità, efficacia, sicurezza ed efficienza.

Ad avviso della Commissione, tuttavia, la strada da percorrere è ancora lunga: nonostante i progressi compiuti, infatti, è necessario imprimere un'accelerazione alla risoluzione di una serie di questioni cardine nella lotta contro i *rare diseases*. A tal fine, sono ribaditi il sostegno agli Stati membri e il ruolo di coordinamento dell'Unione, in tema di ricerca, classificazione e promozione della consapevolezza degli attori, pubblici e privati, ed *empowerment* dei pazienti.

Da ultimo, merita rilevare la recente proposta di risoluzione del Parlamento europeo sul potenziamento della ricerca per le malattie rare, del 29 febbraio 2016⁶⁵. Due aspetti sono degni di nota: da un lato l'invito alla Commissione a rafforzare i

leucemia mieloide acuta, fibrosi cistica, glioma, carcinoma pancreatico, tumore ovarico, mieloma multiplo, leucemia linfoblastica cronica e carcinoma epatocellulare.

⁵⁹ L'82% dei farmaci di nuova autorizzazione consiste in nuove sostanze e ben 25 appartengono a piccole e medie imprese. Le patologie che più hanno beneficiato di tali nuovi medicinali sono l'ipertensione arteriosa polmonare, la leucemia mieloide acuta, la fibrosi cistica, il mieloma multiplo e la leucemia linfoblastica acuta e cronica.

⁶⁰ Il *Glivec* (imatinib) è un farmaco autorizzato per il trattamento dei pazienti (adulti e in età pediatrica) affetti da leucemia mieloide cronica; il *Revlimid* (lenalidomide) è indicato per quelle persone affette da mieloma multiplo non trattate in precedenza e prive dei requisiti per il trapianto di midollo osseo.

⁶¹ Il *Vinixim* (elosulfase alfa) è indicato per il trattamento della mucopolisaccaridosi.

⁶² L'*Exjade* (deferasirox) è indicato per il trattamento della ipo-sideremia cronica dovuta a frequenti trasfusioni sanguigne in pazienti (di età superiore a sei anni) con beta-talassemia.

⁶³ Per agevolare gli Stati membri nel risolvere la suddetta problematica, la Commissione ha creato il gruppo di lavoro *Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal Products*, nel quadro del *Process on Corporate Social Responsibility in the Field of Pharmaceuticals*, con il compito di «examine how to provide 'real life access' to orphan medicinal products for patients suffering from rare diseases». La principale raccomandazione elaborata dal gruppo di lavoro riguarda lo sviluppo di un meccanismo coordinato tra Stati membri e "sponsor", che dovrebbe condurre a «more rational prices for payers, more predictable market conditions for industry and more equitable access for patients» (ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/competitiveness/process_on_corporate_responsibility).

⁶⁴ Come già rilevato in precedenza, uno degli aspetti più problematici della questione è il basso livello di inter-operabilità tra registri e database. Per temperare tale aspetto, la Commissione ha creato la *European Platform on Rare Diseases Registration*, il cui compito è quello di offrire a tutti gli stakeholder un punto di informazione centralizzato sui registri dei pazienti esistenti, nonché di potenziarne l'operatività tecnica.

⁶⁵ Prop. di ris. del P.E. sul potenziamento della ricerca per le malattie rare, B8-0404/2016, del 29-2-2016.

programmi europei di ricerca nel settore, poiché i progressi raggiunti non possono ancora considerarsi sufficienti; dall'altro la data di adozione dell'atto.

Il 29 febbraio, un giorno raro, dichiarato dal 2008 *Giornata delle malattie rare*⁶⁶.

⁶⁶ La Giornata viene celebrata il 28 febbraio negli anni non bisestili.