

Malattie rare e farmaci orfani

Domenica Taruscio*

Le malattie rare sono patologie a bassa prevalenza nella popolazione (secondo la normativa europea colpiscono non più di 5 su 10.000 cittadini) che rappresentano un problema importante di sanità pubblica a livello nazionale, europeo e internazionale. Ciò è dovuto alla loro numerosità (oltre 8000 diverse entità) e ad alcuni seri problemi che tali patologie condividono nonostante la loro eterogeneità clinica ed eziopatogenetica: difficoltà diagnostica, complessità e gravità, cronicità, mortalità precoce e scarsità di trattamenti risolutivi. EURORDIS, l'alleanza non governativa composta da organizzazioni di pazienti, stima che in Europa vi siano circa 30 milioni di pazienti con malattie rare, di cui 2 milioni in Italia¹. Questi numeri importanti sono giustificati dalla numerosità delle diverse patologie. Pertanto, nonostante ciascuna malattia sia rara, nel loro complesso interessano una frazione significativa della popolazione.

Il percorso legislativo europeo delle malattie rare ha avuto inizio nel 2000 con l'emanazione del Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente i medicinali orfani il cui obiettivo è di stimolare, mediante incentivi (fra cui l'esclusività di mercato di 10 anni), lo sviluppo di medicinali orfani destinati alla loro diagnosi, profilassi o terapia². Mediante questo Regolamento l'EMA (Agenzia europea dei medicinali) ha un ruolo fondamentale per facilitare lo sviluppo e l'autorizzazione di prodotti medicinali per malattie rare. Dal 2000 ad oggi il COMP (*Committee for Orphan Medicinal Products*) ha designato oltre 2780 prodotti medicinali orfani, potenzialmente candidati ad avere la possibilità di sviluppo per la terapia di una o più malattie rare. Delle 2780 designazioni, circa 240 prodotti orfani sono giunti alla autorizzazione in commercio da parte della Commis-

* Già Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità; Presidente del Centro Studi KOS - Scienza, Arte, Società.

¹ EURORDIS. RARE DISEASES EUROPE: <https://www.eurordis.org/it/politiche-per-le-malattie-rare/politiche-internazionali/> (Ultimo accesso 08.04.2024).

² Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20190726&from=EN>.

sione Europea³. Lo scarto evidente fra designazioni e autorizzazioni indica le difficoltà nel portare a termine l'iter: molti potenziali farmaci restano nel "limbo" dopo la prima fase di ricerca e sviluppo da parte dello sponsor, che ha portato alla designazione.

Per quanto riguarda la sanità pubblica, in base all'articolo 168 del trattato sul funzionamento dell'Unione europea, la salute pubblica è una competenza condivisa fra l'Unione europea e i suoi Stati membri. Quindi gli strumenti giuridici a disposizione dell'Unione sono limitati.

Tuttavia, nell'ambito delle malattie rare la combinazione di varie azioni fra i quali il Programma di Azione Comunitaria sulle malattie rare (1999-2003), uno strumento finanziario di grande importanza⁴ l'adozione della Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni "Le malattie rare: una sfida per l'Europa" nel novembre 2008⁵, la Raccomandazione del Consiglio del giugno 2009⁶ e nel 2011 la Direttiva 2011/24/UE concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera⁷, hanno permesso la creazione di una solida base per favorire la cooperazione comunitaria fra gli Stati membri e per collocare queste patologie in una posizione privilegiata nell'agenda sanitaria, per es. attraverso l'azione di piani nazionali, elaborati grazie anche al contributo scientifico di progetti europei quali ad esempio EUROPLAN⁸, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. Alla base vi è la consapevolezza che le malattie rare costituiscono una sfida che nessuno Stato membro da solo avrebbe le capacità per far fronte alle richieste scientifiche e di sanità pubblica poste da queste patologie e dalle persone che ne sono colpite. Dunque la cooperazione a livello europeo fra diversi Stati rappresenta un valore aggiunto riconosciuto ed è la strada da perseguire. Nel 2017 sono state quindi approvate 24 Reti di Riferimento Europeo (ERN), uno per ogni macrogruppo di patologie rare, che uniscono strutture sanitarie di eccellenza nei diversi paesi. Le ERN permettono di condividere conoscenze scientifiche, competenze ed esperienze, anche mediante piattaforme elettroniche realizzate appositamente: pertanto, a viaggiare sono le informazioni e non i pazienti. Ad

³ Orphan medicines in the EU: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/infographic-orphan-medicines-eu_en.pdf.

⁴ Programme of community action on rare diseases (1999 – 2003): https://ec.europa.eu/health/archive/ph_overview/previous_programme/rare_diseases/raredis_wpgm99_en.pdf.

⁵ Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni - Le malattie rare: una sfida per l'Europa: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A52008DC0679>.

⁶ Raccomandazione del consiglio su un'azione nel settore delle malattie rare. 8 giugno 2009: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:it:PDF>

⁷ Direttiva 2011/24/UE concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera: <https://eur-lex.europa.eu/browse/summaries.html>.

⁸ D. TARUSCIO, A.E. GENTILE, M. DE SANTIS, R.M. FERRELLI, M. POSADA DE LA PAZ, M. HENS, J. HUIZER, L. FREGONESE, R. STEFANOV, V. BOTTARELLI, A. WEINMAN, Y. LE CAM, D. GAVHED, P. MINCARONE, K. BUSHBY, R.G. FRAZZICA, C. DONATI, L. VITTOZZI, E. JESSOP, *EUROPLAN: a project to support the development of national plans on rare diseases in Europe*, in *Public Health Genomics*, 16, 2013, n. 6, pp. 278-287.

oggi oltre 1.600 centri specializzati in 382 ospedali nei vari Stati membri sono collegati funzionalmente fra loro e costituiscono un eccellente esempio di cooperazione europea⁹. In Italia nel corso degli anni sono state intraprese numerose iniziative che hanno visto impegnate le istituzioni e le numerose associazioni di pazienti, molte delle quali federate in UNIAMO.

Nel 2001 è stato pubblicato il Decreto Ministeriale 279 che ha istituito la Rete nazionale, prima in assoluto a livello europeo ed internazionale, per la prevenzione, la sorveglianza la diagnosi e terapia delle malattie rare, il Registro nazionale all'Istituto Superiore di Sanità e ha regolamentato l'esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie.

Negli anni successivi sono seguite azioni a livello centrale e regionale che hanno progressivamente stabilizzato e rafforzato la rete nazionale, articolata in reti e registri regionali/interregionali che alimentano il Registro nazionale malattie e un sempre maggior coinvolgimento dell'AIFA per i farmaci orfani.

Nel 2016 è stata pubblicata la legge nazionale 167, che pone l'Italia all'avanguardia nello scenario europeo ed internazionale, in base alla quale tutti i neonati godono dello screening neonatale esteso ad oltre 50 condizioni metaboliche ereditarie rare, effettuato per accertare precocemente la presenza di malattia e garantire l'accesso tempestivo alle cure. La legge 175 del 2021 fornisce disposizioni per la cura delle malattie rare, per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani (GU Serie Generale n. 283 del 27-11-2021). Un aspetto molto importante è che la nuova legge integra i Centri italiani che partecipano alle ERN all'interno della Rete nazionale malattie rare.

Infine il Piano nazionale malattie rare (PNMR) 2023 – 2026 costituisce uno strumento di programmazione e pianificazione centrale, che fornisce indicazioni per l'attuazione e l'implementazione dei Livelli Essenziali di Assistenza nell'ambito delle malattie rare. Il PNMR 2023-2026 intende rappresentare una cornice comune degli obiettivi istituzionali da implementare nel prossimo triennio, delineando le principali linee di azione delle aree rilevanti nel campo delle malattie rare che includono la prevenzione, diagnosi, percorsi assistenziali trattamenti farmacologici e non farmacologici, la Ricerca, formazione, informazione, registri e monitoraggio della Rete nazionale.

In riferimento alla discussione in atto su una nuova legislazione in sostituzione dell'attuale che regola il settore farmaceutico a livello europeo, l'Italia rappresenta una realtà fertile per contribuire alla realizzazione di iniziative innovative per la ricerca e lo sviluppo di prodotti medicinali orfani. L'attuale assetto normativo sulle malattie rare ha consolidato la rete nazionale, composta da centri clinici ed enti di ricerca di eccellenza, inclusi i centri

⁹ Reti di Riferimento europeo: https://health.ec.europa.eu/european-reference-networks/overview_it#:~:text=Le%20reti%20di%20riferimento%20europee,e%20conoscenze%20e%20risorse%20concentrate.

ERN: questa può costituire l'asse portante su cui innestare processi innovativi per la ricerca farmacologica.

Determinante per il sistema Italia è muoversi in modo proattivo nel contesto della UE, che è potenzialmente favorevole grazie alla attività oramai consolidata delle ERN. Infatti, le 24 ERN con i loro numerosi centri specializzati in 382 ospedali in EU rappresentano un'importante realtà scientifica e operativa, su cui investire per sperimentare nuovi modelli di ricerca, sviluppo e produzione di medicinali orfani.

Un esempio concreto potrebbe essere rappresentato dalla individuazione di 24-25 "centri", già inclusi negli ERN e distribuiti in diversi Paesi europei.

Ciascuno "centro" partendo dall'*expertise* scientifica e clinica esistente, ulteriormente potenziata da nuove risorse (economiche, umane, tecnologiche, ecc.), anche in partnership pubblico-privata, dovrebbe dedicarsi ad un gruppo di malattie rare, collaborando con strutture d'eccellenza già esistenti, come Università e Fondazioni non-profit, per usufruire di competenze e infrastrutture già disponibili.

Questo porterebbe alla costituzione di un modello innovativo per lanciare un nuovo sviluppo del settore dei farmaci orfani per la prevenzione e cura delle malattie rare

In conclusione le malattie rare e i farmaci orfani rappresentano certamente una sfida ma possono offrire anche opportunità a diversi livelli con benefici sia a livello scientifico che in sanità pubblica¹⁰.

¹⁰ D. TARUSCIO, W.A. GAHL, *Rare diseases: challenges and opportunities for research and public health*, in *Nat Rev Dis Primers*, 10, 2024, n. 1, p. 13.