

# QUESTA VOLTA È UNA ZEBRA

*Etica della ricerca sulle malattie rare*

a cura di  
*Elena Mancini*





# Questa volta è una zebra

*Etica della ricerca sulle malattie rare*

a cura di

*Elena Mancini*

Il volume è stato realizzato con i fondi del progetto

*Centro per la ricerca di nuovi farmaci per le malattie rare,  
trascurate e della povertà*

coordinato dal consorzio CNCCS

*Segreteria di redazione e piano di comunicazione*  
Tiziana Ciciotti

*Progetto grafico e impaginazione*  
Marco Arizza

*Disegno di copertina*  
Ginevra Saccà

© Cnr Edizioni 2021  
P.le Aldo Moro, 7  
00185 Roma  
[www.edizioni.cnr.it](http://www.edizioni.cnr.it)  
[bookshop@cnr.it](mailto:bookshop@cnr.it)

Finito di stampare nel mese di giugno 2021  
da Tipografia Facciotti S.r.l. - Roma

ISBN 978 88 8080 452 9

## INDICE DEL VOLUME

|   |     |
|---|-----|
| <i>Prefazione</i><br>Gianluca De Bellis   | 5   |
| <i>Equità, solidarietà, governance: un'etica per le malattie rare</i><br>Elena Mancini  | 7   |
| <i>Diritti fondamentali dei pazienti affetti da malattie rare<br/>nella prospettiva internazionalistica</i><br>Ilja Richard Pavone, Ludovica Durst                              | 15  |
| <i>Normativa nazionale in materia di assistenza sanitaria per i pazienti<br/>affetti da malattie rare e ruolo delle associazioni dei pazienti</i><br>Ludovica Durst             | 37  |
| <i>Il ruolo delle associazioni dei pazienti nello sviluppo di un protocollo<br/>di sperimentazione clinica per le malattie rare</i><br>Elena Mancini, Roberta Martina Zagarella | 63  |
| <i>Aspetti etici dell'uso compassionevole dei farmaci:<br/>il caso delle malattie rare</i><br>Marco Annoni  | 85  |
| <i>Comunicare le malattie rare: un impegno istituzionale,<br/>una sfida che riguarda tutti</i><br>Daniela de Vecchis, Mirella Taranto   | 115 |
| Gli autori  | 125 |



## PREFAZIONE

Le riflessioni contenute nelle prossime pagine sono frutto dell'attività di ricerca svolte dall'Istituto di Tecnologie Biomediche (ITB) del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), per il progetto *Centro per la ricerca di nuovi farmaci per le malattie rare, trascurate e della povertà*. Il progetto nasce nell'ambito di una convenzione operativa tra il CNR e il consorzio CNCCS (Collezione Nazionale Composti Chimici e Centro Screening) che, a seguito dei risultati conseguiti, è stata rinnovata nel 2020 per ulteriori 4 anni.

Obiettivo del progetto è quello di sostenere la ricerca, la sperimentazione, l'allocatione e la diffusione di farmaci per le malattie rare, neglette e della povertà. In particolare, le attività di ricerca coordinate dalla Dottoressa Elena Mancini, Responsabile Scientifico di uno specifico *Work-Package* dedicato ai profili bioetici, sono dirette all'analisi etica dei bisogni ed esigenze inerenti la condizione di malattia, alla definizione di principi etici cui orientare le scelte, gli obiettivi e le metodologie di intervento sanitario, assistenziale e riabilitativo, nonché alla proposta di indicazioni operative al fine di incentivare lo sviluppo di nuovi farmaci e il miglioramento dei servizi a sostegno dei malati e dei *care giver*. Sono proposti, inoltre, modelli di *governance* per la più concreta tutela dei diritti individuali dei pazienti e dei malati come persone.

Il volume offre una ricostruzione e analisi del quadro normativo nazionale e internazionale in materia di diritto alla salute, di equità nell'accesso alle cure e di protezione dei dati sanitari. Tale analisi delinea il contesto normativo all'interno del quale le associazioni hanno consolidato la propria funzione di rappresentanza della comunità dei pazienti e l'attività di *advocacy*, conseguendo un ruolo politico che ha consentito loro di divenire interlocutori delle istituzioni sanitarie e delle agenzie regolatorie. L'attuale processo di *co-regulation*, che ha caratterizzato l'elaborazione di diversi dispositivi normativi per la ricerca sui farmaci orfani e l'assistenza dei malati rari, è qui esaminato in particolare in relazione alla produzione di regole per la sperimentazione clinica e

alla partecipazione attiva al disegno e sviluppo di un protocollo sperimentale. Una riflessione conclusiva, infine, è dedicata all'attività di sensibilizzazione, sostegno e ricerca scientifica svolte a livello nazionale.

Gianluca De Bellis  
Direttore  
Istituto di Tecnologie Biomediche



## EQUITÀ, SOLIDARIETÀ, GOVERNANCE: UN'ETICA PER LE MALATTIE RARE

Elena Mancini

Come noto, la definizione di malattia rara è di ordine statistico/epidemiologico e non eziologico. Il Regolamento europeo sui farmaci orfani<sup>1</sup>, ad esempio, definisce rara una malattia la cui prevalenza non superi i 5 casi su 10.000 persone. Allo stato attuale sono state classificate tra le 5000 e le 8000 malattie rare, ma la letteratura medica dà notizia dell'identificazione di nuove malattie rare ogni settimana. Sebbene quindi in termini assoluti ogni singola specifica malattia rara colpisca un numero esiguo di persone, si stima che nel mondo tra il 6% e l'8% di persone ne siano affette. Complessivamente 30 milioni di persone negli Stati Uniti e 30 milioni di persone nell'Unione europea sono colpite da una malattia rara (Benjamin et al., 2017: 839).

Inoltre, le malattie rare racchiudono un *cluster* molto ampio di disordini e sindromi spesso caratterizzato da una costellazione di segni clinici e sintomi, che ne rende elusiva l'eziologia e una vera sfida la diagnosi. A causa dell'assenza di trattamenti terapeutici adeguati per le malattie rare, tuttavia, la diagnosi, pur se precoce, rappresenta un evento catastrofico per i malati e i familiari in quanto annuncia una condizione che porta con sé un *burden of disease* rilevantissimo in termini di degenerazione fisica cronica o progressiva, disabilità, o morte prematura. L'origine genetica della maggior parte delle malattie rare, ne causa l'esordio già in età infantile e il tasso di mortalità molto alto, che per il 30% dei casi, limita la sopravvivenza a pochi anni di vita.

L'estrema vulnerabilità, la solitudine, la mancanza di cure e di assistenza appropriate, rendono la condizione dei malati rari *straordinariamente* difficile, ed impongono il dovere di mettere in atto misure politiche ed economiche altrettanto *straordinarie* per rispondere in modo adeguato ai loro

---

<sup>1</sup> Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento e del Consiglio del 16 dicembre 1999 concernente i medicinali orfani.

bisogni ed esigenze. Garantire una adeguata assistenza e tutelare i diritti dei malati indipendentemente dalla natura della malattia e dai contesti economico sociali in cui essi si trovano a vivere è infatti una elementare questione di giustizia, per far sì che la condizione di malattia non sia essa stessa causa di discriminazione, impoverimento e esclusione sociale. L'analisi dei principi etici offre il fondamento valoriale della definizione di strumenti di *governance* e delle modalità di intervento grazie alle quali è possibile garantire questi diritti.

## 1. EQUITÀ

L'equità e la solidarietà costituiscono i principi nei quali l'Unione europea ha individuato i valori a fondamento dei sistemi sanitari degli stati membri e a cui si ispirano la normativa e le politiche a tutela dei diritti dei pazienti con malattie rare. L'applicazione di tali principi comporta l'impegno ad assicurare l'accesso universale a cure sanitarie di qualità<sup>2</sup>. Sempre più evidente è l'esigenza di garantire una qualità scientifica ed etica delle cure sia al fine di evitare i danni iatrogeni derivanti da cure non adeguate (quali ad esempio lo sviluppo di resistenze ai farmaci) (Nayyar et al., 2012; WHO, 2011), sia per favorire la creazione di un clima di fiducia da parte delle comunità dei malati rari. Una considerevole percentuale di coloro che hanno avuto accesso ai servizi sanitari ha viceversa ricevuto un trattamento e un'assistenza sanitaria complessivamente inadeguate, sia sotto il profilo diagnostico e terapeutico, che di rispetto dei diritti etici e di tutela della privacy. Assicurare cure di qualità è elemento cardine del diritto alla salute, alla sicurezza e al rispetto della dignità umana, ormai universalmente riconosciuti quali diritti umani fondamentali (Hunt, 2007; Blas et al., 2012; WHO, 2012).

In questa prospettiva sembra opportuno ricordare come la Commissione europea abbia indicato le azioni da adottare per rendere i sistemi sanitari resilienti cioè capaci "di adattarsi a contesti in evoluzione e di affrontare sfide significative con risorse limitate", in modo da non compromettere la loro capacità di offrire un accesso universale a causa dell'attuale crisi econo-

---

<sup>2</sup> Conclusioni del Consiglio sui valori e principi comuni dei sistemi sanitari dell'Unione europea (2006/C 146/01).

mica<sup>3</sup>. Per quanto concerne più in particolare le malattie rare, il regolamento UE sui farmaci orfani (Regolamento 141/2000/CE)<sup>4</sup>, prevede norme dirette a garantire il diritto ad un equo trattamento nell'accesso a cure di qualità anche per i pazienti affetti da malattie rare. L'applicazione di tale principio comporta per gli Stati membri l'impegno a mettere a punto azioni volte ad assicurare che i malati rari dispongano di farmaci della stessa qualità, efficacia e sicurezza dei medicinali prodotti per patologie più diffuse nella popolazione. Infine, la Comunicazione della Commissione Europea "Le malattie rare: una sfida per l'Europa", adottata l'11 novembre 2008, nel delineare gli obiettivi strategici per il miglioramento della diagnosi, cura e trattamento delle malattie rare, ribadisce l'importanza di massimizzare la cooperazione e il mutuo supporto tra i Paesi membri<sup>5</sup>, mentre la Raccomandazione del Consiglio d'Europa dedicata a delineare "un'azione comune nel settore delle malattie rare" afferma i principi e i valori dell'universalità dell'accesso a cure di qualità, dell'equità e della solidarietà<sup>6</sup>.

Il principio di equità è di centrale importanza nello stabilire priorità sanitarie, non solo in base ad un corretto bilanciamento tra costi e benefici, ma anche nell'identificazione dei gruppi e delle fasce di popolazione più vulnerabili sotto il profilo economico e sociale, in modo da favorire, per quanto possibile, coloro che risultano maggiormente penalizzati dalla malattia. In questi termini l'"universalità delle cure", è rimodulata in ragione della particolare tutela che deve essere riconosciuta ai gruppi di popolazione per i quali la malattia rappresenta un elemento di stigmatizzazione e di ulteriore aggravamento delle condizioni di vita, compresa l'esclusione permanente dalla vita lavorativa.

---

<sup>3</sup> Comunicazione della Commissione relativa a sistemi sanitari efficaci, accessibili e resilienti. COM(2014) 215 final.

<sup>4</sup> Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 1999 concernente i medicinali orfani. Considerando (2) e (7).

<sup>5</sup> Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions, on Rare Diseases: Europe's challenges. COM(2008) 679 final.

<sup>6</sup> Council Recommendation, of 8 June 2009, on an action in the field of rare diseases. (2009/C 151/02).

## 2. SOLIDARIETÀ

Il principio di solidarietà è oggetto di un crescente interesse all'interno del dibattito bioetico, in particolare in merito alle questioni connesse all'allocazione delle risorse all'interno dei sistemi sanitari (Prainsach et al., 2011; Ter Meulen. et al., 2001; Eckenwiller et al., 2012: 382-390). Esso è richiamato quale principio di riferimento del welfare state, in quanto fondamento della responsabilità dello Stato nel fornire servizi sanitari che consentano anche ai gruppi più vulnerabili il raggiungimento di un sufficiente livello di salute. In questo contesto, il dibattito ha evidenziato la modificazione del modello tradizionale di welfare state verso una accentuazione di altri principi quali in primo luogo la responsabilità a livello di sistema e di individuo (efficienza amministrativa, efficacia e ottimizzazione delle prestazioni, prevenzione, empowerment del cittadino per la tutela della propria salute).

Il riferimento alla solidarietà assume una particolare rilevanza nell'ambito della collaborazione internazionale per l'universalità delle cure, e trova, in questo senso, un frequente richiamo nelle Carte internazionali. Nella Dichiarazione universale sulla bioetica e i diritti umani dell'UNESCO – che nonostante non sia vincolante per gli Stati, ha una forte valenza politica e ideale – il principio di solidarietà è esplicitamente richiamato all'art.13 che recita: “Deve essere incoraggiata la solidarietà tra gli esseri umani e la cooperazione internazionale a tale scopo”, e in riferimento alla cooperazione internazionale, l'art.21 dispone che: “Gli Stati dovrebbero rispettare e promuovere la solidarietà tra gli Stati, così come tra gli individui, le famiglie, i gruppi e le comunità, con particolare considerazione per coloro che sono vulnerabili a causa di malattie, disabilità o di altre condizioni personali, sociali o ambientali, e per coloro che godono di risorse limitate” (Henk et al., 2009)<sup>7</sup>.

L'analisi delle possibili interpretazioni del concetto di solidarietà evidenzia i cambiamenti prodotti dalla crisi del modello di welfare state per un verso e dalle sfide poste in essere dalla globalizzazione per l'altro. La solidarietà appare pur nella sua indubbia valenza etica, un principio che trova la sua declinazione soprattutto in contesti che rendono i principi di carattere normativo, quali la giustizia distributiva e l'equità difficilmente applicabili. In

---

<sup>7</sup> Dichiarazione Universale di Alma Ata sull'Assistenza Sanitaria Primaria (1978) Alma Ata, USSR 6-12 Settembre.

questo senso la solidarietà può essere considerata alla stregua di un principio sussidiario, in grado di compensare per il suo alto contenuto ideale, l'assenza di regole condivise e la difficoltà di composizione di interessi o diritti in conflitto. Può tuttavia alimentare la capacità umana di empatia e di identificazione con l'altro ed ispirare iniziative dirette all'impiego di risorse destinate a sostenere la ricerca di cure di qualità, sicure e accessibili (WHO, 2010).

### 3. GOVERNANCE

L'attuale crisi del welfare state, ha imposto una rielaborazione del modello di rapporto tra cittadino e Stato, evidente soprattutto riguardo alla erogazione di servizi sanitari, settore per il quale i limiti di spesa sono apparsi più problematici. Sotto questo profilo, il dibattito è caratterizzato da una complessa re-interpretazione del concetto di solidarietà sociale e di sussidiarietà, intesa come principio regolatore dell'attribuzione di competenze e responsabilità, sia tra enti e amministrazioni pubbliche di diverso rango istituzionale (sussidiarietà verticale) che tra organismi, associazioni e cittadini di pari rango (sussidiarietà orizzontale)<sup>8</sup>.

Merita particolare attenzione ai nostri fini, l'analisi del concetto di "welfare community" che sottolinea il ruolo del cosiddetto "terzo settore" e delle forme di auto-organizzazione nella individuazione, rappresentazione e soddisfazione dei bisogni sanitari che caratterizzano il mondo dell'associazionismo. L'analisi dell'impatto del ruolo delle associazioni dei pazienti rari, nella raccolta di dati e informazioni, nella indicazione di obiettivi e reperimento di fondi per la ricerca, nel coordinamento dell'accesso alle strutture sanitarie, ha infatti evidenziato come "il terzo settore" sia in grado di rispondere in modo qualificato alla richiesta non solo di assistenza, ma più profondamente all'esigenza di partecipazione ai processi decisionali che appare espressione di un nuovo bisogno sociale. Sotto questo profilo, la welfare community mira a realizzare un insieme di condizioni – in particolare nel promuovere una nuova cultura sociale – che spostano l'asse del sistema di protezione sociale dallo Stato alla società civile (Agostini, 2005).

L'esperienza delle associazioni e l'attività di *advocacy* da queste esercitata hanno contribuito alla democraticità della regolazione e al miglioramento

---

<sup>8</sup> Entrambe le forme sono definite dalla Carta costituzionale (art. 118).

dell'appropriatezza delle misure di intervento nel rispondere adeguatamente ai bisogni dei pazienti. Tale esperienza inoltre ha rappresentato un modello per l'individuazione di misure di governance basate sulla valorizzazione del contributo diretto dei malati e sulla loro effettiva partecipazione ai processi decisionali. Essenziale in questo processo di trasformazione è la corretta individuazione dei diritti da tutelare, l'indicazione di misure e strumenti di governo adatte ai processi di "delocalizzazione" dei centri di potere e di pressione politica, la capacità di gestione efficiente del network degli stakeholder e dell'informatizzazione sanitaria.

All'interno del contesto politico internazionale e della collaborazione tra organismi sovranazionali, merita ricordare come la stessa Banca Mondiale utilizzi il concetto di good governance al fine di promuoverne la costituzione in un quadro giuridico e istituzionale globale fondato sui principi di responsabilità, trasparenza, informazione, predicibilità e competenza nella gestione delle politiche pubbliche e dello sviluppo economico. Al concetto di governance si riferisce inoltre anche l'United Nations Development Programme (UNDP) per il quale la governance è intesa quale strumento di gestione dei processi di democratizzazione, sviluppo sostenibile e partecipazione ad un sistema di regole affidabile e trasparente. L'Unione europea ha definito il concetto di governance facendo riferimento alle dimensioni politica, sociale ed economica<sup>9</sup>, mentre nel Libro bianco "Un impegno comune per la salute", la Commissione europea dopo aver riconosciuto l'importanza politica della salute, sulla base della cosiddetta "strategia di Lisbona", osserva come nell'attuale mondo globalizzato "risulta difficile separare le azioni nazionali o comunitarie dalla politica mondiale dal momento che le problematiche sanitarie mondiali si ripercuotono sulla politica sanitaria interna della Comunità e viceversa. La CE può contribuire alla salute mondiale condividendo i suoi valori, le sue esperienze e le sue competenze e adottando iniziative concrete per migliorare la salute". Tra le azioni dirette a migliorare la salute mondiale, la Commissione europea indica "garantire la coerenza tra le politiche sanitarie interne ed esterne per la realizzazione degli obiettivi della salute mondiale", considerare la salute quale "elemento importante nella lotta alla povertà", "rispondere alle minacce sanitarie dei paesi terzi" e "incoraggiare l'applicazione

---

<sup>9</sup> EU (2001). European governance – A white paper.

degli accordi internazionali in materia sanitaria”<sup>10</sup>. I principi e i valori etici che hanno ispirato tali accordi costituiscono un elemento centrale per la valutazione della qualità, dell’appropriatezza delle iniziative e delle strategie di intervento, divenendo indicatori essi stessi della sostenibilità etica oltre che economica delle azioni presso i governi e le comunità locali. Una strategia diretta a tutelare la salute quale diritto umano fondamentale nella consapevolezza della dimensione globale delle determinanti delle patologie e della indivisibilità della salute, consapevolezza che la recente pandemia ha drammaticamente acuito e trasformato in una percezione comune.

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Agostini, C. (2005). Fra Politiche e Istituzioni. Quale eredità per i nuovi modelli di welfare?, *Quaderni di Ricerca del Dipartimento Innovazione e Società*, Sapienza Università di Roma, Quaderno di Ricerca N.3. Arcane.
- Benjamin, K., et al. (2017). Patient-Reported Outcome and Observer-Reported Outcome Assessment in Rare Disease Clinical Trials: An ISPOR COA Emerging Good Practices Task Force Report. *Value in Health*, 20(7), 838-855.  
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.05.015>
- Blas, E., Sivasnkara, A. (2012). Equity, social determinants and public health programmes. World Health Organization.
- Eckenwiler, L., Straehle, C., Chung, R., (2012). Global solidarity, migration and global health, inequity. *Bioethics*, 26(7), 382–390.  
<https://doi.org/10.1111/j.1467-8519.2012.01991.x>
- EU (2001). *European governance – A white paper*. COM(2001) 0428 final.  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52001DC0428&from=EN>
- EU (2007). Libro Bianco - *Un impegno comune per la salute: Approccio strategico dell’UE per il periodo 2008-2013*. COM(2007) 630 definitivo (Principio 4: Rafforzare il ruolo dell’UE in relazione alla Salute Mondiale).

---

<sup>10</sup> EU (2007). Libro Bianco - Un impegno comune per la salute: Approccio strategico dell’UE per il periodo 2008-2013.

- Henk, A.M.J. Have, T., Jean, M.S. (2009). *The UNESCO Universal Declaration on Bioethics and Human Rights*. UNESCO
- Hunt, P. (2007). *Neglected Diseases: A Human Rights Analysis*. Unicef/Undp/World Bank/Who Special Programme For Research And Training In Tropical Diseases. Tdr/Sdr/Seb/St/07.2. Geneva, World Health Organization.
- Nayyar, G.M.L., Breman, J.G., Newton, P.N., Herrington, J. (2012). Poor-quality antimalarial drugs in southeast Asia and sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis.*, 12(6), 488-496.  
[https://doi:10.1016/S1473-3099\(12\)70064-6](https://doi:10.1016/S1473-3099(12)70064-6)
- Prainsach, B., Buyx, A.M. (2011). *Solidarity. Reflections on an Emerging Concepts in Bioethics*. Arts and Humanities Research Council.
- Ter Meulen, R., Arts, W.A., Muffels, R.J.A. (2001). *Solidarity in Health and Social Care in Europe*. Kluwer Academic Publishers.
- WHO (2010). *Adelaide Statement on Health in All Policies: moving towards a shared governance for health and well-being*.  
[https://www.who.int/social\\_determinants/hiap\\_statement\\_who\\_sa\\_final.pdf](https://www.who.int/social_determinants/hiap_statement_who_sa_final.pdf)
- WHO (2011). *Survey of the quality of selected antimalarial medicines circulating in six countries of sub-Saharan Africa*. January.  
<http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js17835en/>  
(accesso del 22/09/2011)
- WHO (2012). *Social determinants of health*. November.  
[https://www.who.int/social\\_determinants/B\\_132\\_14-en.pdf?ua=1](https://www.who.int/social_determinants/B_132_14-en.pdf?ua=1)



# DIRITTI FONDAMENTALI DEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE RARE NELLA PROSPETTIVA INTERNAZIONALISTICA

Ilja Richard Pavone e Ludovica Durst

## 1. INTRODUZIONE

Le malattie rare sono croniche per natura, sono legate a condizioni genetiche e hanno un impatto negativo in termini di aspettativa di vita (elevata probabilità di mortalità prematura) e qualità di vita.

In ambito europeo per “malattia rara” si fa riferimento ad una malattia che colpisce non più di cinque persone ogni diecimila abitanti (Mancini e Zagarella, 2018). Come evidenziato da studi recenti, circa il 3.5%-5.9% della popolazione mondiale è colpito da malattie rare (Nguengang Wakap et al., 2019).

Per tale categoria di pazienti (il 75% dei quali sono minori) le terapie sperimentali sono l’unica opzione possibile percorribile (Slade et al., 2018).

Strettamente collegato a questo vi è poi il tema delle c.d. ‘malattie neglette tropicali’, ovverossia quelle patologie che affliggono principalmente persone che vivono in condizioni di povertà in Paesi in via di sviluppo, in particolare in zone rurali. In tale contesto, tuttavia, malattie come l’HIV/AIDS, la tubercolosi e la malaria – sebbene continuino ad affliggere principalmente il Sud del mondo – hanno attratto un’attenzione e un impegno economico crescenti, grazie anche all’azione delle Agenzie Specializzate dell’ONU, come l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).<sup>1</sup>

Sebbene negli ultimi anni si sia registrata un’attenzione sempre maggiore al tema delle malattie rare come questione di salute pubblica, manca tutt’ora una riflessione approfondita sul legame malattie rare e diritti fondamentali. Si può comunque sostenere che a tale categoria di pazienti vada, in primo luogo, garantito un equo accesso all’assistenza sanitaria senza discriminazione alcuna sulla base della loro situazione. Come corollario di tale

---

Il par. 4.3. è da attribuire a L. Durst, i restanti paragrafi e l’impostazione del capitolo a I.R. Pavone.

<sup>1</sup> <https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases>

diritto fondamentale, essi hanno diritto ad avere accesso a farmaci specifici che apportino un ‘beneficio significativo’ alle loro condizioni di salute (Jachia e Capruzzi, 2019).

Nel presente capitolo, dopo una ricognizione dei loro diritti fondamentali, sosteneremo che tale categoria di pazienti dovrebbe ricevere la medesima attenzione da parte del diritto internazionale dei diritti umani degli individui appartenenti ai c.d. ‘gruppi vulnerabili’ (disabili, donne, minoranze, migranti, anziani). Al riguardo, evidenzieremo i recenti sviluppi in ambito ONU e la novità rappresentata dall’inclusione di tale categoria di pazienti tra i soggetti meritevoli di particolare attenzione (anche se a livello pattizio non vi è ancora alcun riferimento specifico).

Seguirà un’analisi della normativa *ad hoc* sviluppata dall’Unione europea (UE) con particolare riguardo ai farmaci orfani e ai medicinali ad uso pediatrico, la cui sinergia ha permesso lo sviluppo e la distribuzione di prodotti specifici anche per tale categoria di pazienti. Infatti, se da un lato gli ultimi decenni hanno fatto registrare progressi significativi nella produzione e distribuzione di medicinali e vaccini a livello globale, si registrano lacune significative nelle terapie a disposizione sia per i pazienti affetti da malattie rare sia per i bambini in generale.

## 2. I DIRITTI DEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE RARE: LA CORNICE GIURIDICA

### 2.1. *Il diritto alla salute e all’assistenza sanitaria*

Il diritto internazionale dei diritti umani – a partire dall’adozione della Dichiarazione universale sui diritti umani nel 1948 – ha prestato particolare attenzione al tema delle libertà fondamentali dell’individuo e dell’uguaglianza (Alston, 2020). Tuttavia, sia nella Dichiarazione del 1948, sia nei Patti sui diritti civili e politici (1966) e sui diritti economici, sociali e culturali (1966), manca una riflessione sul tema della vulnerabilità. Comunque, il principio di non discriminazione, riconosciuto all’art. 2 della Dichiarazione, implica una particolare attenzione al tema del godimento dei diritti e delle libertà fondamentali (anche se non fa espressamente riferimento al tema della salute), “senza distinzione alcuna, per ragioni di razza, di colore, di sesso, di lingua, di religione, di opinione politica o *di altro genere*, di origine nazionale o sociale, di ricchezza, di nascita o *di altra condizione*”.

L'ONU ha poi adottato trattati e dichiarazioni settoriali dedicati a particolari categorie di individui 'vulnerabili', come la Convenzione per l'eliminazione di ogni forma di discriminazione contro le donne (1979), la Convenzione sui diritti del fanciullo (1989), la Dichiarazione sui diritti delle persone appartenenti alle minoranze nazionali o etniche, religiose e linguistiche (1992) la Convenzione sui diritti delle persone con disabilità (2006). Al riguardo, si può sostenere che un individuo affetto da una malattia rara complessa, grave, degenerativa e cronicamente invalidante che limiti sensibilmente le abilità fisiche e/o mentali, le capacità sensoriali e comportamentali, rientri nell'ambito di applicazione di quest'ultima Convenzione, la quale stabilisce che "persons with disabilities include those who have *long-term physical, mental, intellectual or sensory impairments* which [...] may hinder their full and effective participation in society on an equal basis with others" (Art. 1, Par. 2).

Allo stato attuale, non esiste una definizione internazionale di persona con disabilità, per evitare di 'categorizzare' tale gruppo di individui o di creare stigma. Come stabilito dall'OMS, "disability results from the interaction between individuals with a health condition such as cerebral palsy, down syndrome and depression as well as personal and environmental factors including negative attitudes, inaccessible transportation and public buildings, and limited social support."<sup>2</sup> Nulla osta, pertanto, all'inclusione di individui affetti da malattia rara nella categoria delle persone con disabilità – e quindi nel contesto dei gruppi vulnerabili – cui, pertanto, il diritto internazionale dei diritti umani presta particolare attenzione.

Il tema centrale con riferimento al diritto alla salute dei pazienti affetti da malattie rare riguarda l'elevato costo dei trattamenti in assenza di un'efficacia terapeutica sufficientemente comprovata. Come sottolineato dalla letteratura scientifica, sovente i farmaci orfani presentano un'efficacia minore rispetto ai prodotti già presenti sul mercato che trovano applicazione su una fascia più ampia della popolazione (Onakpoya et al., 2015). Sono stati sollevati dubbi, pertanto, sul loro impatto significativo, sulla loro efficacia e sui possibili effetti collaterali alla luce di un'analisi costi-benefici (Kanters, de Sonnevile-Koedoot, Redekop, 2013). Un'analisi costi-benefici – principalmente fondata sulla necessità di tutelare la salute come bene collettivo – implicherebbe la necessità di investire fondi e tempo nello sviluppo di me-

---

<sup>2</sup> [https://www.who.int/health-topics/disability#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/disability#tab=tab_1)

dicinali e terapie che coprano un'ampia fascia di popolazione. Tuttavia, tale ragionamento non tiene conto della dimensione individuale del diritto alla salute, così come declinato sia nei trattati sui diritti umani sia nelle legislazioni nazionali. Va, infatti, tenuta in stretta considerazione la peculiare condizione di sofferenza in cui versano tali categorie di pazienti, nonché la necessità di un impegno solidale per la promozione del loro stato di salute. Infatti, la persona colpita da una malattia rara è in primo luogo un individuo che gode del diritto individuale a godere del più elevato standard di salute che, nel caso di specie, si esplica come diritto ad ottenere trattamenti che possano apportare un 'beneficio significativo' alla sua condizione di salute, così come di essere incluso in trials clinici sperimentali. Tale lettura risulta confermata da quanto previsto nel Preambolo della Costituzione dell'OMS che definisce la salute come "a state of complete physical, and social well-being".

Il diritto di ogni essere umano di godere dell' "highest attainable standard of health without distinction of race, religion, political belief, economic or social condition" (Preambolo, linea 2) è ampiamente riconosciuto a livello internazionale, europeo e nazionale. L'articolo 25, Par. 1, della Dichiarazione Universale dei Diritti dell'Uomo, afferma: "Everyone has the right to a standard of living adequate for the health of himself and of his family, including food, clothing, housing and medical care and necessary social services". Il diritto alla salute così come delineato nella Costituzione dell'OMS è parte della rivoluzione dei diritti umani che si è sviluppata dopo la Seconda Guerra Mondiale. Tale concetto è stato introdotto nel dibattito sui diritti fondamentali della persona in seguito al dramma dell'Olocausto, in quanto la medicina venne considerata come uno dei pilastri della pace.

Una delle previsioni normative più importanti sul diritto alla salute è contenuta nel Patto sui diritti economici, sociali e culturali (Negri, 2018). L'Art. 12, Par. 1, recita "States Parties to the present Covenant recognize the right of everyone to the enjoyment of the highest attainable standard of physical and mental health".<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> Article 12, Par. 2, "[t]he steps to be taken by the States Parties to the present Covenant to achieve the full realization of this right shall include those necessary for [...] (b) The improvement of all aspects of environmental and industrial hygiene; (c) The prevention, treatment and control of epidemic, endemic, occupational and other diseases; (d) The creation of conditions which would assure to all medical service and medical attention in the event of sickness."

In ambito regionale, l'Articolo 3 della Convenzione europea sui diritti umani e la biomedicina ('Equitable access to health care') stabilisce un preciso obbligo a carico degli Stati nei confronti dei propri cittadini: "parties, taking into account health needs and available resources, shall take appropriate measures with a view to providing, within their jurisdiction, equitable access to health care of appropriate quality". Secondo l'*Explanatory Report* alla Convenzione l'accesso all'assistenza sanitaria deve essere equo, nel senso di evitare discriminazioni ingiustificate. Anche se la nozione di "equità" non è sinonimo di "uguaglianza assoluta", tuttavia non si può parlare di equo accesso se non in presenza di un livello soddisfacente di assistenza sanitaria. Il requisito della non-discriminazione riconosciuto nella Convenzione europea sui diritti umani (CEDU) è pertanto formalmente esteso all'accesso ai servizi sanitari e questa è un'importante affermazione di principio in una società guidata dalle leggi di mercato contro trattamenti preferenziali e diseguaglianze nella gestione delle liste di attesa nelle cliniche e negli ospedali, seppur limitata dal fatto che la formulazione dell'articolo 'sfuma' la portata degli obblighi a carico degli Stati utilizzando espressioni come "misure idonee" e "risorse disponibili". Ciò non esclude quindi che gli Stati realizzino livelli di assistenza sanitaria molto diversi tra loro. Tuttavia, è importante il principio per cui uno Stato Parte alla Convenzione che non garantisca un equo accesso all'assistenza sanitaria commetta una violazione del trattato (Pavone, 2009). Il concetto di assistenza sanitaria espresso nella Convenzione riprende i principi della Risoluzione dell'Assemblea Mondiale della Sanità del 19 maggio 1977 intitolata "Salute per tutti" (WHA 30.43). L'assistenza sanitaria racchiude un'ampia gamma di servizi comprendenti la promozione e la protezione della salute, la prevenzione delle malattie, la diagnosi, il trattamento, la cura e la riabilitazione (Gevers, 2004). Altro aspetto delicato è quello della qualità dell'assistenza sanitaria erogata. A tal riguardo, l'art. 4 della Convenzione sulla biomedicina stabilisce che "any intervention in the health field including research, must be carried out in accordance with relevant professional obligations and standards". A livello nazionale, oltre 60 costituzioni riconoscono il diritto alla salute e il diritto all'assistenza sanitaria (Kinney e Clark, 2004).<sup>4</sup>

---

<sup>4</sup> In Italia l'art. 32 della Costituzione sancisce: "La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti".

## *2.2. Il diritto alla salute in un contesto pandemico*

Nell'attuale contesto pandemico i pazienti affetti da malattie rare sono doppiamente vulnerabili al Covid-19: da un lato, le loro precarie condizioni di salute li fanno rientrare nella categoria dei soggetti a rischio in caso di infezione da SARS-CoV-2. Dall'altro lato, l'isolamento obbligatorio e la difficoltà in molti contesti ad ottenere un'assistenza sanitaria di base a causa della saturazione dei sistemi sanitari rendono difficoltosa la cura di questi pazienti.

La pandemia globale ha portato alla chiusura forzata di diverse strutture di assistenza, diminuendo seriamente l'accesso alle cure necessarie e impattando in maniera negativa sulla qualità di vita dei pazienti affetti da malattie rare. Una ricerca di Eurordis ha evidenziato che circa il 60% dei pazienti ha dovuto sopportare interruzioni delle cure; il 50% il posticipo o cancellamento di trapianti/interventi chirurgici pianificati; l'80% dei pazienti il cancellamento di servizi di abilitazione e riabilitazione.<sup>5</sup>

Anche nel periodo pre-pandemia, sia i pazienti affetti da malattie rare, sia i loro 'caregivers' si sono dovuti fronteggiare con significative mancanze nei sistemi sanitari. A causa del Covid-19, tale categoria di pazienti e le loro famiglie hanno riportato la sensazione di essere lasciati in stato di abbandono e registrato una forte insicurezza sui diversi aspetti della loro salute, dell'assistenza sanitaria, dell'aspettativa di vita e della prognosi.

In tempo di pandemia, i progressi nell'assistenza sia a malati terminali che a pazienti affetti da malattie rare, appartenenti alla categoria dei c.d. 'gruppi vulnerabili', sono stati parzialmente cancellati.

Si può sostenere che in merito allo 'standard of care' che debba essere assicurato ai pazienti in un contesto pandemico – sulla base del diritto internazionale dei diritti umani – particolare attenzione debba essere posta alle categorie più fragili. Appartengono a tale gruppo i minori, gli anziani, i disabili, e gli individui affetti da malattie rare (Nifosi-Sutton, 2017).

Tuttavia, se da un lato risulta evidente che il diritto alla salute ed il diritto di accesso a terapie appropriate, ad esso propedeutico, rientri nel novero dei diritti fondamentali dell'individuo, dall'altro va precisata la reale portata giuridica di tale diritto.

---

<sup>5</sup> <https://www.eurordis.org/it/publication/how-has-covid-19-impacted-people-rare-diseases-0>

Il diritto alla salute rientra nella categoria dei diritti economici, sociali e culturali. In tale contesto, gli Stati, hanno un obbligo di *facere* ma sulla base delle risorse disponibili e delle politiche sanitarie nazionali; il reale godimento di tale diritto viene modulato, pertanto, a seconda delle risorse che vengono allocate dai singoli governi al settore sanità.

Naturalmente, la natura e la portata degli obblighi è a geometria variabile a seconda che ci si trovi in una situazione di pace o invece eccezionale (conflitto armato, disastro naturale, epidemia o pandemia).

In un contesto pandemico, il *General Comment* stabilisce espressamente che “the States have an obligation to control diseases, both individually and through international cooperation, by acting in order to, among other things, make available relevant technologies, using and improving epidemiological surveillance and data collection on a disaggregated basis, the implementation or enhancement of immunization programmes and other strategies of infectious disease control”.

Gli obblighi chiave (‘core obligations’) relativi al controllo delle malattie infettive (Par. 43, *General Comment* 14) hanno portata generale (si applicano cioè all’intera fascia della popolazione). Tuttavia, gli Stati debbono “ensure the right of access to health facilities, goods and services on a nondiscriminatory basis, *especially for vulnerable or marginalized groups*”.

Anche l’art. 13 del Regolamento Sanitario Internazionale (OMS, 2005) richiede agli Stati Membri dell’OMS di sviluppare capacità tali da poter rispondere adeguatamente ai rischi per la salute pubblica e alle emergenze sanitarie internazionali implementando i propri sistemi nazionali. Durante la pandemia da Covid-19, gli strumenti normativi analizzati non sono stati però sufficienti a garantire il pieno rispetto del diritto alla salute. La scarsità di risorse sanitarie, farmaci e vaccini generata dalla pandemia ha generato questioni etiche relative all’equo accesso all’assistenza sanitaria, soprattutto per i soggetti più vulnerabili come gli anziani o le persone affette da gravi patologie sia mentali che fisiche o persone povere in Paesi in via di Sviluppo.

Un ulteriore problema è dato dal fatto che molti Stati, pur volendo implementare le proprie risorse (*core capacities*), al fine di garantire una maggiore tutela del diritto alla salute, spesso non hanno a disposizione le risorse finanziarie necessarie per farlo (Toebe, 2020).

### 3. LA STRATEGIA DELL'ONU PER UNA COPERTURA SANITARIA GLOBALE

Sin dal 1994 l'OMS nella Dichiarazione sulla promozione dei diritti dei pazienti in Europa, alla luce degli sviluppi nei sistemi di assistenza sanitaria, così come della loro crescente complessità, della sempre maggiore impersonalità della pratica medica, e non di meno dei progressi compiuti dalla scienza e dalla tecnologia medica e sanitaria, hanno posto nuova enfasi sul riconoscimento di un diritto universale all'assistenza sanitaria (Hendriks, 1994).

Il concetto di 'global health coverage' è in seguito emerso nel contesto dell'ONU nel 2015 attraverso la Risoluzione 70/1 (2015) ("Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development"), che ha sottolineato la necessità di un approccio alla salute comprensivo e centrato sull'individuo che non lasci nessuno indietro in linea con gli Obiettivi del Millennio.<sup>6</sup>

La Risoluzione dell'Assemblea generale dell'ONU n. 72/139 (12 dicembre 2017) intitolata 'Global Health and Foreign Policy' ha poi stabilito due principi fondamentali. Da un lato, essa ha affermato la necessità di garantire la salute degli individui appartenenti alle fasce più vulnerabili della popolazione per giungere ad una società maggiormente inclusiva. Essa ha riconosciuto, pertanto, che la salute degli individui più vulnerabili è sia una componente essenziale sia una condizione di una società maggiormente inclusiva.

Dall'altro canto, essa ha evidenziato l'importanza di porre "a specific emphasis on the [...] *vulnerable and marginalised* segments of the population" (art. 6) alla base di una strategia volta a garantire una copertura globale dell'assistenza sanitaria.

In tal senso, tale Risoluzione riprende lo spirito sia dei trattati settoriali dell'ONU sia degli Obiettivi del Millennio, in un mondo in cui nessuno è lasciato indietro, incluse le persone affette da malattie rare.

A tale risoluzione è poi seguita una dichiarazione dell'Assemblea generale dell'ONU del 2019 sulla copertura sanitaria globale.<sup>7</sup> Tale dichiarazione

---

<sup>6</sup> Tra i 17 obiettivi per lo sviluppo dell'ONU ('the 2030 Agenda for Sustainable Development Goals'), l'obiettivo 3 riguarda 'Salute e benessere', e prevede come target specifico quello di "conseguire una copertura sanitaria universale, compreso l'accesso a servizi essenziali di assistenza sanitaria di qualità e l'accesso a farmaci essenziali sicuri, efficaci, di qualità, e a prezzi accessibili".

<sup>7</sup> Political Declaration of the High-level Meeting on Universal Health Coverage (Universal health coverage: moving together to build a healthier world), 23 September 2019.



riconosce sin dal Preambolo al punto 14 “the fundamental importance of equity, social justice and social protection mechanisms as well as the elimination of the root causes of discrimination and stigma in health-care settings to ensure universal and equitable access to quality health services without financial hardship for all people, particularly for those who are vulnerable or in vulnerable situation”.

L’Alto Commissario per i diritti umani dell’ONU ha poi fatto espressamente riferimento ai diritti delle persone affette da malattie rare estendendo a tale categoria il concetto di *Universal Health Coverage* (UHC).<sup>8</sup> Nel rapporto all’ECOSOC del 2019 ha poi riconosciuto che sia necessario che le persone affette da malattie rare abbiano diritto all’accesso ad “affordable, good quality and physically accessible health care and services including long term care”(Par. 28).

#### 4. IL DIRITTO DI ACCESSO A TERAPIE APPROPRIATE NEL CONTESTO EUROPEO

Come evidenziato dalla letteratura scientifica, spesso non esistono farmaci specifici per la cura di pazienti affetti da malattie rare. La loro unica speranza di aumentare l’aspettativa e/o la qualità di vita è legata all’accesso a farmaci sperimentali (Gasterland et al., 2019).

I prodotti medicinali dedicati a questa categoria di persone sono definiti “orfani”, in quanto l’industria farmaceutica ha uno scarso interesse commerciale ad investire tempo e risorse nello sviluppo di farmaci dedicati ad un’esigua fascia di popolazione.

La prima legislazione specifica in materia è stata introdotta negli Stati Uniti nel 1983, con l’adozione dell’*Orphan Drug Act*, che ha previsto un meccanismo di incentivi finanziari per la sperimentazione, produzione e messa in commercio di farmaci orfani. Un elemento chiave previsto dalla legge è legato ad un incentivo specifico rappresentato da un’esclusiva di mercato di sette anni per le industrie farmaceutiche che decidono di investire in tale settore. Come evidenziato da uno studio della *Harvard Medical School* il numero dei farmaci orfani è passato da appena uno nel 1983 (anno di adozione della legge) a 40 nel 1984 fino al picco di 121 nel 2007 (Kesselheim, 2011).

---

<sup>8</sup> Economic and Social Council, Report of the United Nations High Commissioner for Human Rights, 15 May 2019.

Nel contesto dell'UE vi è una particolare attenzione al tema della salute e dell'equo accesso all'assistenza sanitaria. Un elevato livello di tutela della salute costituisce un obiettivo comune a tutte le politiche europee.<sup>9</sup> L'art. 35 della Carta dei diritti fondamentali dell'UE (Carta di Nizza) stabilisce inoltre, che “ogni individuo ha il diritto di accedere alla prevenzione sanitaria e di ottenere cure mediche alle condizioni stabilite dalle legislazioni e prassi nazionali. Nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche ed attività dell'Unione è garantito un *livello elevato* di protezione della salute umana”.

#### *4.1. Il Regolamento sui farmaci orfani*

In tale contesto di particolare attenzione al tema salute, l'UE ha previsto una normativa specifica relativa ai farmaci orfani, che ha in parte ricalcato quella statunitense. Tramite il Regolamento n. 141/2000 è stata definita la procedura di assegnazione della qualifica di medicinale orfano, sono stati previsti incentivi per le imprese farmaceutiche che investono in ricerca e sviluppo in tale settore, ed è stato creato il Comitato per i medicinali orfani (*Committee for Orphan Medicinal Products, COMP*).<sup>10</sup>

I principi bioetici base del Regolamento sono espressi nei considerando n. 2 “patients suffering from rare conditions should be entitled to the same quality of treatment as other patients” e n. 7 “patients with such conditions deserve the same quality, safety and efficacy in medicinal products as other patients”.

Come noto, tuttavia, la materia salute nel contesto dell'UE è di competenza statale (l'UE ha, pertanto, esclusivamente una funzione di

---

<sup>9</sup> Art. 9, Trattato sul Funzionamento dell'Unione Europea – TFUE, Lisbona, 2007. L'art. 9 TFUE recita “nella definizione e nell'attuazione delle sue politiche e azioni, l'Unione tiene conto delle esigenze connesse con la promozione di un elevato livello di occupazione, la garanzia di un'adeguata protezione sociale, la lotta contro l'esclusione sociale e un elevato livello di istruzione, formazione e tutela della salute umana”.

<sup>10</sup> Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. A tale atto sono seguiti il Regulation (EC) No 847/2000 of 27 April 2000 laying down the provisions for implementation of the criteria for designation of a medicinal product as an orphan medicinal product and definitions of the concepts ‘similar medicinal product’ and ‘clinical superiority’ e la Decision of 30 November 2009 establishing a European Union Committee of Experts on Rare Diseases.

complemento delle politiche sanitarie nazionali).<sup>11</sup> A fronte degli obiettivi ampi ed ambiziosi di tale politica (ad es., contrasto ai grandi flagelli e lotta contro le gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero), su un piano concreto l'impegno dell'Unione si traduce esclusivamente nel mero incoraggiamento alla cooperazione tra gli Stati e in un semplice appoggio della loro azione.

La responsabilità principale resta cioè in capo alle autorità nazionali che sono semplicemente tenute a coordinare tra loro, e in collegamento con la Commissione, le rispettive politiche ed i rispettivi programmi. L'UE, pertanto, non può imporre agli Stati Membri una determinata politica sanitaria, determinare le coperture vaccinali, la distribuzione dei farmaci o l'assegnazione dei letti in terapia intensiva.

Il Regolamento in esame si è limitato, pertanto, a prevedere una procedura unificata nel contesto dell'UE per la qualifica di un prodotto medicinale come 'orfano' e a fornire incentivi alla ricerca in tale settore (art. 1). In tale contesto, l'UE ha fatto notevoli investimenti nelle ultime due decadi per supportare la ricerca transfrontaliera ed interdisciplinare per le malattie rare.<sup>12</sup>

Il Regolamento istituisce il Comitato per i prodotti medicinali orfani (art. 4) con il compito di valutare quali farmaci possano essere sottoposti alla procedura di approvazione per l'immissione in commercio da parte dell'*European Medicinal Agency* (EMA) ed essere inseriti in un apposito registro.<sup>13</sup>

Gli obiettivi specifici del Regolamento sono quelli di assicurare la ricerca, lo sviluppo e il collocamento nel mercato di specifici farmaci orfani ('disponibilità') (obiettivi 1 e 2) e di garantire che individui che soffrano di una condizione rara abbiano lo stesso livello e qualità di trattamento degli altri pazienti ('accessibilità') (obiettivo 3).

---

<sup>11</sup> L'art. 168 TFUE recita "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. Tale azione comprende la lotta contro i grandi flagelli, favorendo la ricerca sulle loro cause, la loro propagazione e la loro prevenzione, nonché l'informazione e l'educazione in materia sanitaria, la sorveglianza, l'allarme e la lotta contro gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero".

<sup>12</sup> I progetti FP7 e Horizon 2020 hanno reso disponibile 1.4 milioni di Euro e hanno finanziato più di 200 progetti collaborativi e innovativi nell'area delle malattie rare.

<sup>13</sup> [https://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines_en)

Un determinato prodotto farmaceutico rientra nell'ambito di applicazione del Regolamento se rispetta il 'prevalence criterion' di non più di 5 individui su 10.000 colpiti da una determinata malattia nello Spazio Economico Europeo, o l' 'insufficient return upon investment criterion', nel senso che senza incentivi è improbabile che la messa sul mercato del prodotto medicinale generi un ritorno economico sufficiente per giustificare il necessario investimento.

Inoltre, la condizione specifica cui è affetto l'individuo deve essere 'life-threatening' o 'chronically debilitating.' Vi dovrebbe essere poi un'assenza di un trattamento soddisfacente o, qualora esso sia disponibile, il prodotto in questione dovrebbe arrecare un beneficio significativo ai pazienti colpiti da quella determinata patologia (Art. 3, Par. 2) con rispetto ai trattamenti esistenti (Art. 3, Par. 1, sub *b*).

Il Regolamento ha istituito una 'two-step procedure': in primo luogo, una determinata compagnia può richiedere che a un determinato prodotto venga assegnata l'etichetta di 'farmaco orfano' dalla Commissione europea, sulla base di un'opinione positiva espressa dall'Agenzia europea per il farmaco. Una prima designazione di 'farmaco orfano' permette agli sviluppatori (gli scienziati, le compagnie farmaceutiche sia di medie e piccole dimensioni sia di grandi dimensioni) di assicurarsi i finanziamenti per la ricerca e sviluppo, sia attraverso il meccanismo europeo per la ricerca che tramite un meccanismo nazionale.

Inoltre, l'etichetta di 'orfano' può permettere a un prodotto di ricevere un supporto specifico dall'Agenzia, sotto forma di opinione scientifica (conosciuto come 'protocollo di assistenza per i medicinali orfani'), prima che venga fornita l'autorizzazione per l'immissione in mercato (art. 6).

Una volta che lo sviluppo è completato, il prodotto può – nella fasi successive – beneficiare dell'autorizzazione all'immissione in commercio come previsto dal Regolamento n. 726/2004.<sup>14</sup>

---

<sup>14</sup> Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. Il Regolamento istituisce un comitato per i medicinali per uso umano (art. 5) formula inoltre pareri su questioni scientifiche concernenti la valutazione dei medicinali per uso umano.

Se al momento dell'attribuzione dell'autorizzazione all'immissione sul mercato continuano ad essere rispettati i criteri per la designazione, il prodotto godrà di un periodo di monopolio di 10 anni ('esclusiva di mercato') (art. 8), che può essere poi esteso a 12 anni qualora uno specifico programma pediatrico per la ricerca e sviluppo sia completato. Qualora l'etichetta di farmaco orfano non venisse confermata, la compagnia riceverà un'autorizzazione standard all'immissione nel mercato (Joppi, 2013).

Al riguardo, è opportuno sottolineare che la legislazione statunitense, da cui quella europea trae ispirazione, non prevede una valutazione continua del grado di rispetto dei criteri di designazione al momento della concessione dell'autorizzazione all'immissione sul mercato.

#### *4.2. Il Regolamento sui prodotti medicinali per uso pediatrico*

Al Regolamento sui farmaci orfani è seguito il Regolamento n.1901/2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico che è altresì rilevante per le malattie rare, dato che esse colpiscono soprattutto bambini nei primi anni di vita.<sup>15</sup> Esso è volto a rispondere ad un problema specifico legato al fatto che ad oggi, oltre il 50% dei medicinali impiegati per il trattamento di malattie rare nei bambini in Europa sono stati sviluppati per la popolazione in età adulta (Conroy, Choonara, Impicciatore et al., 2001).

Infatti, nel Considerando 4 si legge "il presente regolamento mira ad agevolare lo sviluppo e l'accessibilità di medicinali per uso pediatrico, a garantire che i medicinali utilizzati nella popolazione pediatrica siano oggetto di una ricerca etica di qualità elevata, e di un'autorizzazione specifica per l'uso pediatrico, nonché a migliorare le informazioni disponibili sull'uso dei medicinali nelle diverse popolazioni pediatriche."

Con riferimento ai trials clinici minori, la remora principale nel contesto europeo era correlata al numero limitato di studi che venivano autorizzati su tale fascia di popolazione. Infatti, alcuni settori terapeutici, come la neonatologia erano particolarmente trascurati. Al riguardo bisogna sottolineare che l'etica medica riteneva fino agli anni '80 che trials clinici su minori non dovessero essere condotti per evitare il rischio di abusi – o per lo meno essere strettamen-

---

<sup>15</sup> Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use.

te limitati a quelli terapeutici (Gevers, 2008). Lo stesso Regolamento n.1901 risente di questa impostazione essendo infatti volto ad evitare che minori siano sottoposti a trials clinici non strettamente necessari sotto il profilo scientifico.<sup>16</sup>

La stessa Convenzione europea sui diritti umani e la biomedicina ha ammesso, ma con notevoli restrizioni, la ricerca non terapeutica su minori.<sup>17</sup>

Tale Regolamento ha tre obiettivi specifici: i) permettere ricerca clinica di qualità elevata nei bambini (obiettivo specifico 1); ii) assicurare, nel tempo, che molti dei medicinali utilizzati da minori siano autorizzati nello specifico per tale utilizzo con forme e formulazioni appropriate all'età e siano resi disponibili (obiettivi specifici 2 e 3); iii) aumentare la disponibilità di informazioni di elevata qualità sui medicinali per utilizzo in età pediatrica (obiettivo specifico 4).

A differenza del Regolamento sui farmaci orfani – il cui obiettivo finale è quello di introdurre nel mercato medicinali per malattie rare – il Regolamento n. 1901 si limita ad imporre obblighi specifici a carico di soggetti privati.<sup>18</sup> In sintesi, esso richiede alle industrie farmaceutiche che già sviluppano prodotti per adulti, di valutare un loro possibile utilizzo nei bambini, e fornisce a tal fine incentivi finanziari solo qualora tale obbligo sia stato rispettato, per compensarle delle spese addizionali sostenute.

---

<sup>16</sup> Il considerando 4 del Regolamento prevede che gli obiettivi previsti “should be achieved without subjecting the paediatric population to unnecessary clinical trial”.

<sup>17</sup> L'art. 17, par. 2 della Convenzione lascia aperta la possibilità di effettuare ricerche non-terapeutiche su un minore nel rispetto di rigidissime condizioni: “a titolo eccezionale e nelle condizioni di tutela previste dalla legge, una ricerca di cui i risultati attesi non comportino dei benefici diretti per la salute della persona può essere autorizzata [...] se le condizioni supplementari seguenti sono riunite: *i* la ricerca ha per oggetto di contribuire, con un miglioramento significativo della conoscenza scientifica dello stato della persona, della sua malattia o del suo disturbo, all'ottenimento, a termine, di risultati che permettano un beneficio per la persona interessata o per altre persone della stessa fascia d'età o che soffrano della medesima malattia o disturbo o che presentino le stesse caratteristiche, *ii* la ricerca non presenta per la persona che un rischio minimo e una costrizione minima. Il rischio minimo e il danno minimo costituiscono uno dei ‘requisiti di liceità’ poi espressamente richiamati dal Protocollo addizionale alla Convenzione sulla ricerca biomedica (art. 6, par. 2 “[...] where the research does not have the potential to produce results of direct benefit to the health of the research participant, such research may only be undertaken if the research entails no more than acceptable risk and acceptable burden for the research participant”).

<sup>18</sup> Come noto, destinatari dei regolamenti europei sono Stati, individui, compagnie private, mentre le direttive si rivolgono esclusivamente agli Stati Membri ([https://europa.eu/european-union/law/legal-acts\\_en](https://europa.eu/european-union/law/legal-acts_en)).

Le compagnie private sono, pertanto, obbligate a visionare ogni nuovo prodotto che sviluppano per determinare un potenziale utilizzo in età pediatrica, incrementando progressivamente il numero di farmaci con indicazioni ed informazioni pediatriche.

In pratica, nelle fasi iniziali di sviluppo di un nuovo prodotto farmaceutico, le compagnie debbono concordare con l'Agency on Paediatric Research' un Piano di Investigazioni Pediatrico (PIP) o – ottenere a determinate condizioni – una specifica deroga (art. 15 e 16).

In linea generale, studi clinici pediatrici debbono essere condotti in parallelo con trials su adulti, a meno che non vi sia un accordo sul fatto che alcuni degli studi pediatrici possano essere deferiti.

Tale possibilità di deroga è possibile qualora la compagnia farmaceutica dimostri che stia sviluppando un nuovo farmaco che riguarda patologie che colpiscono esclusivamente la fascia di età adulta.

#### *4.3. Il quadro sulle iniziative europee in materia di malattie rare*

È ad ogni modo da rilevare come l'approccio fatto proprio dagli interventi comunitari avviati a partire dagli anni Novanta, seppur in ritardo rispetto alle prime regolamentazioni in materia di farmaci orfani adottate in altri Paesi (l'Orphan Drug Act degli Stati Uniti si è detto è del 1983), faccia però registrare un mutamento di paradigma dei presupposti della tutela predisposta nella legislazione europea, condotta sia tramite strumenti di *soft law* sia di *hard law*, e inaugurata dalla *Decisione sull'avvio del programma di azione comunitaria sulle malattie rare* (1999), nel quadro più generale delle azioni nel settore della sanità pubblica (1999-2003).

Ponendo i farmaci in rapporto funzionale di strumentalità, la disciplina europea concentra infatti il fulcro dell'azione sulle malattie rare, individuate in tal modo quale settore prioritario di azione dell'UE nel campo della sanità pubblica, di cui anche il *Regolamento comunitario concernente i farmaci orfani* (CE) 141/2000 è attuazione. Quest'ultimo, come si è detto, oltre a istituire la procedura europea per l'assegnazione della qualifica di medicinali orfani, a individuare le modalità per incentivare la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio degli stessi (con un "periodo di protezione" di dieci anni), a fornire la definizione di malattie rare nel quadro europeo

(come condizione che affligge non più di 5 persone ogni 10.000 abitanti), individua nel “trattamento qualitativamente uguale” dei pazienti un aspetto centrale dell’impianto normativo relativo alle malattie rare: i pazienti colpiti da tali affezioni hanno diritto infatti a ricevere medicinali che presentino la stessa qualità, sicurezza ed efficacia garantite agli altri pazienti, e a non subire discriminazioni rispetto agli altri pazienti, quali ad esempio il diniego dei trattamenti necessari, per il solo fatto della rarità delle loro condizioni.

È su questa base, e in ragione della bassissima prevalenza delle malattie rare, che si giustifica infatti il sistema di incentivi (e diritti di esclusiva) allo sviluppo dei farmaci c.d. “orfani”, per i quali non sarebbe altrimenti possibile, data anche la scarsa domanda, remunerare l’investimento e i costi affrontati per la ricerca, lo sviluppo e l’immissione sul mercato, con le conseguenti ripercussioni, in termini di iniquità e discriminazione, sui pazienti affetti da queste patologie.

Tuttavia, nonostante il quadro unitario definito dalla procedura comunitaria per l’autorizzazione in commercio dei farmaci orfani, sono da segnalarsi alcune importanti criticità che si ripercuotono sull’accesso ai farmaci da parte dei pazienti, sia con riguardo ai tempi lunghi di approvazione da parte dell’EMA, che con riferimento ai ritardi e alle differenziazioni in cui incorrono i successivi iter nazionali per rendere effettivamente disponibili i farmaci approvati a livello europeo, sicché il problema della velocizzazione dello sviluppo e della disponibilità dei farmaci orfani continua a rappresentare una priorità anche a livello europeo (OSSFOR, 2017).

Le problematiche specifiche connesse al tema dei farmaci orfani, anche in ottica di scenari futuri – costi sempre crescenti, tendenza a operare come farmaci “standard”, adeguatezza delle soglie per la definizione delle condizioni di rarità – non passano d’altronde inosservate anche alla Commissione europea, che ha di recente ribadito come l’equilibrio tra sostegno all’innovazione e garanzie sulla disponibilità e l’accesso ai farmaci debba costituire obiettivo e parte integrante della cornice legale da porre alla base della nuova strategia farmaceutica europea per il prossimo futuro (European Commission, 2020).

Integrano inoltre in maniera sostanziale il sistema degli interventi previsti a livello europeo, stimolati anche grazie al ruolo svolto da organismi e gruppi di esperti appositamente creati (quali ad esempio EUCERD,



*European Union Committee of Experts of Rare Diseases* nel 2009), i finanziamenti assegnati tramite i Programmi quadro comunitari sulla ricerca e sulla salute (dal primo programma sulla salute 2003-2008), che tracciano anche le linee d'azione per la cooperazione internazionale nell'Unione Europea in materia.

Di recente, dopo la conclusione di *Horizon 2020* e del Terzo programma Salute, si è inaugurata una nuova fase con i programmi del Fondo Sociale Europeo (FSE+) e *Horizon Europe* (2021-2027), nell'ambito dei quali è promossa una specifica partnership per la ricerca e lo sviluppo nel settore delle malattie rare, finalizzata a migliorare le condizioni di vita dei pazienti e a implementare gli obiettivi stabiliti per il periodo 2017-2027 dall'*International Rare Disease Research Consortium* (IRDiRC), con riguardo alla garanzia di una diagnosi accurata, di cura e terapie disponibili entro un anno dall'attivazione dei percorsi medici, e l'approvazione di 1000 nuove terapie<sup>19</sup>.

Va poi ricordata la fondamentale Raccomandazione del Consiglio dell'UE adottata nel 2009, orientata all'implementazione da parte degli Stati membri di Piani e strategie nazionali (oggi sono 25 gli Stati membri che risultano aver adottato atti di programmazione in materia) e allo sviluppo delle reti europee di riferimento (ERN) e della cooperazione fra Stati membri per la diagnosi e la cura delle patologie rare. L'obiettivo di garantire una diagnosi tempestiva e le migliori cure possibili è affidato infatti all'implementazione del sistema di reti ERN, giunto oggi a 24 reti europee, lanciate ufficialmente nel 2017, con un finanziamento dedicato di 200.000 euro annui per cinque anni.

Ulteriore impulso al sistema delle reti proviene anche dalla c.d. direttiva sulle cure transfrontaliere (direttiva 2011/24/UE sull'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera, recepita in Italia con il decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 38), che prevede, fra l'altro, la possibilità di ricorrere a pareri scientifici di altri stati membri e all'utilizzo di strumenti di *e-health*, nonché dal terzo Programma comunitario di salute (2014-2020), volto specificamente all'obiettivo di sostenere la creazione del sistema di reti di riferimento europee a favore dei pazienti le cui patologie richiedono cure altamente specialistiche ed una particolare concentrazione di risorse o di competenze, come nel caso delle malattie rare, rinviando per i

---

<sup>19</sup> <https://irdirc.org>

criteri per l'istituzione e la valutazione di tali reti a due contestuali Decisioni della Commissione<sup>20</sup> (Hedley et al., 2018; Taruscio, 2015).

In breve, puntando alla valorizzazione del ruolo delle organizzazioni di pazienti per la creazione e condivisione delle conoscenze, allo sviluppo e scambio di informazioni e dati epidemiologici (armonizzati e di qualità), alla creazione di reti e centri di expertise per la diagnosi e cura delle malattie rare, al coordinamento delle attività degli Stati membri e al sostegno alle politiche sanitarie in materia, gli elementi prioritari su cui si articolano le politiche europee di contrasto delle malattie rare risultano i seguenti: il miglioramento delle conoscenze e dell'informazione (anche per i pazienti e i loro familiari), la formazione, il monitoraggio e la collaborazione.

## 5. CONCLUSIONI

Il tema delle malattie rare solleva numerose problematiche sotto il profilo della tutela dei diritti fondamentali dell'individuo, tuttavia, fino ad ora, la legislazione si era sviluppata principalmente in ambito domestico.

Come evidenziato nel presente scritto, il diritto alla salute, così come delineato nella sua dimensione internazionale ed individuale, in seguito allo sviluppo del concetto di copertura sanitaria globale, ha assunto rilevanza in merito all'accesso a terapie e farmaci appropriati di questa categoria di pazienti.

Al riguardo, è stato rilevato il fatto che anche in documenti dell'ONU si inizino a menzionare i pazienti affetti da malattie rare tra le categorie vulnerabili, come i disabili e i migranti.

I due Regolamenti europei oggetto dell'analisi del presente capitolo – così come *l'Orphan Drug Act* negli USA – hanno determinato un aumento della ricerca e sviluppo in terapie per malattie rare, un settore in cui gli investimenti erano molto bassi.

---

<sup>20</sup> Decisione delegata della Commissione, 2014/286/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; decisione di esecuzione della Commissione, 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 competenze in relazione all'istituzione e alla valutazione di tali reti.

Nel contesto dell'UE, in particolare, la 'sinergia' tra il Regolamento sui farmaci orfani e il Regolamento pediatrico rappresentano un esempio dell'attenzione delle istituzioni europee alla promozione del più elevato standard di salute possibile per i cittadini europei senza discriminazione alcuna.

Come evidenziato nel rapporto del 2020 della Commissione europea sull'attuazione dei due regolamenti, essi hanno avuto un impatto significativo sul godimento del diritto alla salute dei pazienti affetti da malattie rare.<sup>21</sup>

Per quanto concerne il Regolamento sui farmaci orfani, come evidenziato nel citato Rapporto dell'UE, dal 2000 al 2020 è stata autorizzata l'immissione in commercio di 142 farmaci orfani, di cui 131 sono rimasti sul mercato. Pertanto, il numero di autorizzazioni non è solamente aumentato nel tempo, ma è addirittura cresciuto sostanzialmente in maniera più veloce rispetto ai medicinali non orfani.

Dei 142 medicinali orfani oggetto di autorizzazione, 40 di questi (pari al 28%) sono diretti al trattamento di malattie per cui non esistono alternative terapeutiche e hanno aiutato a migliorare le condizioni di vita di circa 6 milioni di pazienti europei sui 35 milioni che soffrono di malattie rare.

Per quanto concerne il Regolamento pediatrico, è stato evidenziato il punto di forza legato al fatto che le aziende farmaceutiche debbano testare tutti i nuovi farmaci sia sui bambini che sugli adulti. Tuttavia, è emerso il limite strutturale legato al fatto che qualora la compagnia stia testando un farmaco per una particolare patologia che colpisce esclusivamente gli adulti, può agire in deroga all'obbligo generale. Ciò può rappresentare un grande svantaggio, perché alcuni farmaci possono essere utilizzati per il trattamento ad esempio di alcune forme di tumore infantile.

La legislazione europea ha indubbiamente aiutato tramite incentivi a reindirizzare gli investimenti in aree prima neglette ed a trasformare le scoperte terapeutiche in terapie per alcuni pazienti; tuttavia, il 95% delle malattie rare non ha ancora una terapia e una legislazione, per quanto efficace non può sostituirsi alla scienza e alla necessità di scoperte scientifiche.

---

<sup>21</sup> Commission Staff Working Document Evaluation. Joint evaluation of Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products, 11 August 2020, [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/orphan-regulation\\_eval\\_swd\\_2020-163\\_part-1.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/orphan-regulation_eval_swd_2020-163_part-1.pdf)

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Acconci, M.P. (2011). Tutela della salute e diritto internazionale (Cedam: Padova).
- Alston, P. (2020). The United Nations and Human Rights: A Critical Appraisal (Oxford University Press: Oxford, 2<sup>nd</sup> ed).
- Conroy, S., Choonara, I., Impicciatore, P., et al. (2001). Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *British Journal of Medicine*, 320: 79-82.
- European Commission (2020). Commission Staff Working Document Executive Summary Of The Evaluation. *Joint evaluation of Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products* {SEC(2020) 291 final} - {SWD(2020) 163 final}. Brussels, 11.8.2020 SWD 164 final.
- Gaasterland, C.M.W., Jansen-van der Weide, van der Lee, J.H. (2019). The patient's view on rare diseases trial design – a qualitative study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14-20.
- Gevers, S. (2004). The Right to Health Care. *European Journal of Health Law*, 29-34.
- Gevers, S. (2008). Medical Research Involving Children. *European Journal of Health Law*, 103-108.
- Hedley, V. et. al. (2018). Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe. July
- Hendriks, A. (1994). The Right to Health. *European Journal of Health Law*, 187-196.
- Kanters, T.A., de Sonnevile-Koedoot, C., Redekop, W.K. (2013). Systematic review of available evidence on 11 high-priced inpatient orphan drugs. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8: 124.

- Kesselheim, A.S. (2011). An empirical review of major legislation affecting drug development: past experiences, effects, and unintended consequences. *Milbank Quarterly*, 89(3), 450-502.
- Kinney, E.D., Clark, B. A. (2004) Provisions for Health and Health Care in the Constitutions of the Countries of the World. *Cornell International Law Journal*, 285-315.
- Mancini, E., Zagarella, R.M. (2018). Dare voce ai pazienti nella ricerca sulle malattie rare e sui farmaci orfani. *Medicina e Morale*, (1), 25-40.
- Jacchia, R.A., Capruzzi, S. (2019). Medicinali orfani. Il Tribunale dell'Unione Europea si pronuncia sulla nozione di "beneficio significativo". *Dejalex*, 1-8.
- Joppi, R. (2013). I farmaci orfani nell'Unione europea ed in Italia. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, 89-98.
- Negri, S. (2018). Salute pubblica, sicurezza e diritti umani nel diritto internazionale (Giappichelli: Torino).
- Nguengang Wakap, D., et al. (2019). Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics*, 28(5), 165-173.
- Nifosi-Sutton, I. (2017). The protection of vulnerable groups under international human rights law, (Routledge: Londra).
- Onakpoya, I.J., Spencer, E.A., Thompson M.J., Heneghan C.J. (2015). Effectiveness, safety and costs of orphandrugs: an evidence-based review. *BMJOpen*, 1-5.
- Osservatorio Farmaci Orfani. (2017). La regolamentazione delle malattie rare e dei farmaci orfani. *I Quaderni di OSSFOR*, 1.
- Pavone, I.R. (2009). La Convenzione europea sulla biomedicina (Giuffrè: Milano).
- Pavone, I.R. (2017). Article 25 [Health], in V. Della Fina, R. Cera, G. Palmisano (eds.), *The United Nations Convention on the Rights of Persons with Disabilities. A Commentary* (Springer: Dordrecht) 471-485.

Slade, A., et al (2018) Patient reported outcome measures in rare diseases: A narrative review. *Orphanet J Rare Dis.*, 13(1), 1-9.

Taruscio, D. (2015). Malattie rare: la necessità di integrazione delle attività. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità (Rapporti ISTISAN 15/18).

Toebes, B. (2020). States resilience to future health emergencies: connecting the dots between core obligations and core capacities. *ESIL reflections*, vol. 9 (2).

<https://esil-sedi.eu/esil-reflection-states-resilience-to-future-health-emergencies-connecting-the-dots-between-core-obligations-and-core-capacities/>.

# NORMATIVA NAZIONALE IN MATERIA DI ASSISTENZA SANITARIA PER I PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE RARE E RUOLO DELLE ASSOCIAZIONI DEI PAZIENTI

Ludovica Durst

## 1. COORDINATE COSTITUZIONALI IN TEMA DI MALATTIE RARE

La complessità che caratterizza il mondo delle malattie rare si pone in maniera evidente anche a chi si accinga a compierne un'analisi di tipo giuridico: non solo per la necessità di individuare gli opportuni riferimenti normativi sia a livello comunitario sia nazionale (caratteristica ormai comune a molte discipline), quanto soprattutto per la pluralità delle fonti da considerare, in ragione dell'ampiezza e della numerosità degli ambiti coinvolti intorno al tema dell'assistenza alle persone con malattia rara, e dunque degli interventi legislativi che vi sono collegati.

Tale complessità di profili (ma anche ricchezza di spunti) appare in primo luogo se si guarda alla costellazione di diritti costituzionali interrelati al tema delle malattie rare, che rende palese il tenore costituzionale della questione, a partire dal suo inquadramento come un problema di “tutela delle minoranze” (Capotosti, 2007), ovvero secondo uno dei cardini del costituzionalismo, strettamente connesso con i principi di eguaglianza e non discriminazione, pluralismo e solidarietà enunciati tra i principi fondamentali della nostra Costituzione (artt. 2 e 3).

La stessa rilevanza si prospetta con riferimento al diritto fondamentale alla salute (art. 32 Cost.), il quale, per i pazienti con patologia rara, può essere in particolare declinato con riguardo al diritto all'accesso ai farmaci (ovvero dei relativi costi per i pazienti o per la comunità), e al diritto a trattamenti di comprovata efficacia e alla speranza di nuovi trattamenti come prodotto della ricerca farmacologica (Sandulli, 2019). Un diritto che, nel sistema costituzionale, incorre al contempo in una duplice problematica, relativa, da un lato, alla compatibilità fra risorse ed esigenze di bilancio (sostenibilità), e dall'altro alla

suddivisione delle competenze fra Stato e Regioni, pur in ottica di collaborazione, con riguardo alla determinazione delle prestazioni sanitarie e socio-assistenziali da garantire e alla predisposizione dell'organizzazione necessaria a tali fini (attuazione del diritto alla salute) (Nania, 2013).

Le questioni afferenti alla disciplina delle malattie rare investono altresì il tema del rapporto fra libertà e sostegno alla ricerca scientifica ed esercizio delle libertà economiche in relazione allo sviluppo dei farmaci e dei trattamenti necessari alla lotta alle malattie rare, giacché è noto come questi si caratterizzano per non essere (solitamente) sufficientemente remunerativi in un'ottica concorrenziale di libero mercato, e presentano delicate questioni attinenti alla tutela della privacy e all'utilizzo dei dati dei pazienti. Vengono in rilievo, ancora, i profili solidaristici connessi con la garanzia di diritti costituzionali di tipo sociale, dall'istruzione al lavoro, che impongono adeguate misure di sostegno alle disabilità per i pazienti e i loro familiari, nonché il rapporto pubblico-privato e il ruolo di soggetti del terzo settore (organizzazioni no-profit e associazioni dei pazienti) da collocarsi in un'ottica di sussidiarietà orizzontale (come previsto dall'art. 118 Cost.). Infine, prudente considerazione esigono il diritto alla riservatezza e all'autodeterminazione del soggetto e il principio della dignità dell'uomo, cui consegue quantomeno l'uguale e doverosa tutela delle minoranze dei pazienti (Durst, 2020).

La complessa sfida posta dalle malattie rare al paziente, quale centro di riferimento dei diritti fondamentali citati, pone dunque numerose criticità: la possibilità di accesso a una diagnosi corretta e in tempi rapidi, che risente della difficoltà di pervenire in alcuni casi all'individuazione stessa della patologia – spesso caratterizzata da comorbidità – oltre che della tempestività e dell'esistenza stessa di terapie efficaci; l'accesso ai farmaci e ad altri trattamenti legati alla cura delle patologie rare, sia in termini di reperibilità che di disponibilità (non solo nel caso di farmaci innovativi) a fronte degli alti costi, nonché a causa delle differenziazioni presenti a livello regionale nell'accesso alle cure sanitarie e ai servizi sociali; la mancanza di assistenza medica e di terapie riabilitative e psicologiche adeguate, nonché di misure di sostegno ai bisogni di assistenza quotidiana e continuativa dei pazienti (affinché non ricadano esclusivamente sui familiari) e alle conseguenze sociali patite; la condivisione di conoscenze scientifiche e di informazioni sia sulla malattia che sulle leggi e i diritti esistenti (CNB, 2011; OSSFOR, 2017).



Come si vede, si tratta di un importante elenco di problematiche, da cui emerge come solo una “presa in carico globale” dei pazienti affetti da patologie rare possa consentire di tutelarne e garantirne pienamente i diritti, nella consapevolezza inoltre che le strategie e le azioni volte a supportare e stimolare la ricerca e la cooperazione, quali elementi essenziali nella lotta alle malattie rare, vadano affrontate in un’ottica sistemica e con un’azione di coordinamento anche a livello sovranazionale.

## 2. LA DISCIPLINA NAZIONALE DI RIFERIMENTO: LEA E MALATTIE RARE

Gli interventi normativi nel diritto interno si sviluppano dunque contestualmente e in coerenza con il quadro sovranazionale di cui si è dato conto nel capitolo precedente e nel rispetto dei principi costituzionali citati.

Già il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 individuava le malattie rare tra gli obiettivi di salute della programmazione sanitaria (con riferimento alle attività di diagnosi, centri specialistici, prevenzione e ricerca) mentre al regolamento del 2001 era rimessa la definizione della disciplina delle esenzioni (in ambito di partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie) con cui le malattie rare (e croniche) venivano riconosciute tra le condizioni invalidanti, e inserite tra i Livelli essenziali di assistenza (Lea), sulla base di puntuali criteri quali: rarità della patologia, gravità clinica, grado di invalidità, onerosità della quota di partecipazione, nonché della difficoltà di formulare la diagnosi e di individuare le prestazioni adeguate alle spesso complesse necessità assistenziali<sup>1</sup>. Al tempo stesso, si istituiva anche il sistema di presidi accreditati, individuati dalle Regioni, di riconosciuta competenza ai fini della diagnosi delle malattie rare e della relativa esenzione dalla compartecipazione al costo delle prestazioni, di cui si compone la rete diagnostica, clinico-assistenziale ed epidemiologica, e si prevedeva la creazione del Registro Nazionale delle Malattie Rare (RNMR) presso l’Istituto Superiore di Sanità, coordinato con i registri regionali e sovraregionali (Taruscio, 2015; Lesmo, 2019).

Un primo elemento desumibile da tale assetto normativo – la cui attuazione non è stata tuttavia piena né immediata – è indubbiamente il nodo

---

<sup>1</sup> D.L. 29 aprile 1998 n. 124, “Ridefinizione del sistema di partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie e al regime delle esenzioni, a norma dell’art. 59 co. 50 della legge 27 dicembre 1997, n. 449” e Decreto 18 maggio 2001, n. 279, “Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie”.

problematico delle risorse, destinato ad acuirsi in seguito in ragione di gravi crisi economiche e della necessità di rispettare gli obblighi derivanti dalla partecipazione all'ordinamento comunitario e dalla configurazione del principio del pareggio di bilancio come vincolo costituzionale.

Il problema dei costi e delle risorse disponibili connessi all'erogazione delle prestazioni e all'organizzazione dei servizi è, infatti, un aspetto cruciale nell'ambito della tutela del diritto alla salute, come appare nella formulazione testuale dell'art. 32, che rimette a dovere della Repubblica, composta dallo Stato e dalle Regioni, garantire «cure gratuite agli indigenti», la cui lettura è integrata secondo i principi di universalità, equità, globalità posti dalla legge n. 833 del 1978 alla base del Servizio Sanitario Nazionale. Proprio ai fini dell'effettiva tutela e attuazione del diritto alla salute così previsto si è giunti alla definizione dei livelli essenziali di assistenza (Lea), che trovano oggi, come noto, un corrispettivo costituzionale nella disposizione che riserva allo Stato la “determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni sociali”, da garantire uniformemente su tutto il territorio nazionale, e gratuitamente (pur non escludendosi ulteriori forme di compartecipazione alla spesa, c.d. *ticket*). Si è così dedotta anche la natura del diritto alla salute come “diritto finanziariamente condizionato”, (...) pur nel dovuto rispetto del limite invalicabile del c.d. “nucleo essenziale del diritto”, protetto quale ambito inviolabile della dignità umana, prontamente affermato e difeso dalla giurisprudenza costituzionale intervenuta in materia (Durst, 2013).

I Lea, dunque, stabiliti dal DPCM del 2001 prima, e aggiornati finalmente con l'atteso nuovo elenco nel 2018, dopo vari tentativi non riusciti, può dirsi che costituiscono, in un'ottica di sistema, una misura del limite massimo di disuguaglianza consentito, al cospetto di un sistema che si va vieppiù caratterizzando per l'accentuarsi della differenziazione regionale, conseguente all'assetto delle competenze in ambito sanitario introdotto dalla riforma del 2001 (c.d. “federalismo sanitario”), e per il ricorso crescente a prassi di concertazione fra Stato e Regioni per la pianificazione di strategie condivise, di cui sono prodotto esemplare i c.d. Patti per la salute (Durst, 2016).

È proprio nei Patti per la salute che si pone l'accento sulla portata delle malattie rare come “problema di sanità pubblica”, che si prevede di affrontare attraverso l'organizzazione di interventi mirati, quali la creazione e lo sviluppo della rete nazionale dedicata alle malattie rare, il Registro Nazionale delle Ma-

lattie Rare (che dal 2008 trova sede nel Centro Nazionale Malattie Rare presso l'ISS) e i registri regionali, nonché i Centri di Coordinamento nei diversi livelli territoriali, di fatto implementati attraverso specifici atti e accordi ulteriori.

Tornando all'importante percorso di riconoscimento delle malattie rare nell'ambito dei Lea sanitari, diverse sono state le modalità di ampliamento e integrazione intercorse, in ragione delle specifiche esigenze correlate alle prestazioni per la cura e la tutela dei malati rari. In un primo momento, ad esempio, nell'ambito della vicenda attuativa dei registri nazionali e interregionali, tale estensione – restando immutato l'elenco – è avvenuta per via interpretativa, in modo da ricomprendere nei livelli essenziali anche quegli aspetti organizzativi e quelle finalità di ricerca scientifica (non solo di assistenza) che, data la peculiare natura delle malattie rare, risultano necessari al raggiungimento della adeguata massa critica (a fini di ricerca e terapia) nonché funzionali alla effettiva fruibilità dei Lea stessi (Panunzio-Recchia, 2007). Da ultimo, con il DPCM del 12 gennaio 2017 (che ha sostituito integralmente il precedente DPCM del 2001), si è realizzato, come detto, un generale aggiornamento dell'elenco, e sono state specificamente introdotte 110 nuove patologie rare o gruppi tra i Lea.

In particolare i nuovi Lea prevedono – grazie anche all'apporto del Tavolo Interregionale per le Malattie Rare – che il riferimento per il diritto all'esenzione non riguardi solo la puntuale patologia, quanto gruppi di patologie cui le malattie rare siano riconducibili, in modo da produrre un elenco sostanzialmente “aperto” e idoneo a offrire copertura a tutte le malattie rare diagnosticabili, in conformità con i più recenti criteri scientifici in vigore, con modalità di monitoraggio e aggiornamento continui<sup>2</sup> (OSSFOR, 2017).

Quanto al futuro, ci si attende, con particolare riguardo al criterio di appropriatezza cui i Lea devono essere informati, che possano trovare una crescente attenzione anche quegli imprescindibili aspetti di innovazione e sviluppo tecnologico cui si collegano l'effettivo cambio di prospettiva e l'avveramento delle potenzialità del sistema salute in un'ottica di investimento e non come mero costo (Sandulli, 2019; Spandonaro et al., 2018).

---

<sup>2</sup> Le esenzioni riguardano pertanto «le prestazioni appropriate ed efficaci per il trattamento e il monitoraggio della malattia rara accertata, nonché per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti; le prestazioni finalizzate alla diagnosi, eseguite presso i Presidi della Rete nazionale, sulla base di un sospetto diagnostico formulato da uno specialista del SSN; le indagini genetiche sui familiari dell'assistito eventualmente necessarie per diagnosticare, all'assistito, una malattia rara di origine genetica».

### 3. PROBLEMI DI AGGIORNAMENTO DEL QUADRO NORMATIVO: IL PNMR E LA PROPOSTA DI “LEGGE QUADRO” IN TEMA DI MALATTIE RARE

Nell’ambito della disciplina sin qui descritta, è tuttavia a uno strumento specifico, il Piano Nazionale per le Malattie Rare (PNMR), che è rimessa specificamente la funzione di «sviluppo di una strategia integrata, globale e di medio periodo per l’Italia sulle MR, centrata sui bisogni assistenziali della persona e della sua famiglia e definita con il coinvolgimento di tutti i portatori di interesse, tenuto conto delle esperienze già maturate e nel quadro delle indicazioni europee».

Spetta infatti al Piano dettare in maniera organica le linee di azione e gli obiettivi specifici condivisi e da raggiungere in tutti i più delicati ambiti di intervento del settore: rete nazionale, sistema di sorveglianza e monitoraggio, nomenclatura e codifica, percorso diagnostico-terapeutico assistenziale, associazioni ed *empowerment*, ricerca, formazione, informazione, prevenzione, farmaci, sostenibilità economica.

Se tuttavia, sia su impulso della citata Raccomandazione dell’UE, sia in coerenza con quella prassi negoziale interna ormai consolidata, tale Piano è stato utilmente adottato per il triennio 2013-2016, con il coinvolgimento di tutti i soggetti portatori di interesse (Ministero della Salute e altri Ministeri di competenza, Regioni, AIFA, ISS, Agenas e Associazioni dei pazienti) riuniti in un Comitato nazionale, oggi invece – come spesso accade per questo tipo di strumenti di programmazione sanitaria – permane l’attesa per quanto attiene al suo rinnovo e aggiornamento.

*Punctum dolens* che si accompagna al ritardo nell’approvazione del nuovo Piano è ancora una volta il problema della sostenibilità economica, giacché uno degli aspetti cruciali del Piano è la mancanza di previsioni relative allo stanziamento di specifiche risorse che lo supportino. Le malattie rare non sono infatti destinatarie di un finanziamento dedicato, ma confluiscono nelle risorse del fondo sanitario nazionale (FSN) – prioritariamente destinato al finanziamento indistinto dei livelli essenziali di assistenza (Lea) – anche se, a partire dal 2006, tramite disposizioni inserite nella legge finanziaria, le malattie rare rientrano tra le materie oggetto di cofinanziamento o di quote vincolate alla realizzazione degli obiettivi del Piano Sanitario Nazionale (PNMR, 2014).

La certezza e la puntualità delle risorse stanziare rappresentano pertanto una delle aspettative principali riferite al nuovo PNMR, ma anche uno degli ele-

menti cardine della “legge-quadro” sulle malattie rare<sup>3</sup> che ha iniziato alla fine del 2019 il suo *iter* di approvazione parlamentare (XII Commissione Affari Sociali alla Camera dei Deputati, relatrice On. Bologna), con il sostegno trasversale dell’Intergruppo parlamentare per le malattie rare, attivo sin dal 2012. La proposta di legge, nel tracciare il quadro di riferimento per la disciplina normativa in tema di malattie rare, sembra nei fatti recepire, nel tentativo di metterle a sistema e di ricondurle a maggiore unità, le principali necessità, buone pratiche e linee strategiche individuate nel settore negli anni, in un’ottica di intervento globale e inclusiva, anche dal punto di vista del sostegno sociale, al fine di evitare o almeno contenere il rischio di esclusione sociale per le persone affette da malattia rara.

Le misure di sostegno sociale sono al momento ricomprese (come nella maggior parte dei Paesi europei) in una ampia serie di strumenti genericamente predisposti in favore di persone con disabilità e in condizioni di fragilità, predisposte sia a livello nazionale che regionale e locale. Oltre ai finanziamenti provenienti dal Fondo Nazionale per le Politiche Sociali (FNPS, istituito nel 1997) e dal Fondo Nazionale per le Non Autosufficienze (FNNA, istituito nel 2006), fra le principali e più recenti iniziative di livello nazionale possono ad esempio richiamarsi il decreto legislativo n. 151 del 2015, in merito all’integrazione di servizi fra sanitario e sociale, la legge n. 112/2016, che reca misure di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive di sostegno familiare (c.d. “dopo di noi”), i fondi dedicati al sostegno di famiglie e *caregivers* (individuati nelle leggi di bilancio), l’attività condotta dall’INPS in sede di riconoscimento dell’invalidità civile per le malattie rare (ad esempio tramite l’emanazione delle “Linee guida sulla previsione di rivedibilità in caso di malattie rare” del 2018, nonostante le difficoltà derivanti dalla eterogeneità e complessità delle patologie in oggetto), il decreto legislativo n. 66/2017 che fissa nuove “Norme per la promozione dell’inclusione scolastica degli studenti con disabilità”, e la più ampia riforma del Terzo settore, approntata con la legge n. 106 del 2016 e relativi decreti attuativi, che ha operato una revisione organica della legislazione riguardante il volontariato, la cooperazione sociale, l’associazionismo non-profit, le fondazioni e le imprese sociali. A queste misure si affiancano inoltre, data la situazione emergenziale che ha investito tutto l’anno 2020, le azioni messe in campo per far fronte

---

<sup>3</sup> “Norme per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani e della cura delle malattie rare”. C. 164 Paolo Russo, C. 1317 Bologna, C. 1666 De Filippo, C. 1907 Bellucci e C. 2272 Panizzut. Testo unificato elaborato dal comitato ristretto adottato come testo base dalla Commissione (12 febbraio 2020).

all'emergenza sanitaria da Covid-19, fra cui gli interventi a tutela delle persone fragili in ambito lavorativo per l'estensione dei permessi lavorativi, previste dal c.d. decreto "cura Italia", o le misure a sostegno delle persone con disabilità nell'ambito del c.d. "decreto rilancio" (Uniamo, 2020).

Affrontando apertamente la questione della sostenibilità economica, di cui si diceva poc'anzi, il progetto di legge, oltre a rinviare esplicitamente al PNMR, da rinnovarsi ogni tre anni, per l'individuazione delle risorse necessarie all'attuazione della legge, prevede l'istituzione di un Fondo di solidarietà per le persone affette da malattie rare con connotazione di gravità, tramite un finanziamento con quota fissa (pari a un milione derivante dal 5 per mille dell'Irpef), finalizzato all'inserimento e alla permanenza delle persone affette da malattie rare nei diversi ambienti di vita e di lavoro, con particolare riguardo al diritto all'educazione e alla formazione, al mantenimento quanto più possibile di una condizione lavorativa autonoma, e al riconoscimento della condizione di handicap grave con il relativo protocollo personalizzato di presa in carico da parte dei servizi riabilitativi, sociali e assistenziali. Prevede altresì l'istituzione di un Fondo nazionale per la ricerca sulle malattie rare e sui farmaci orfani, che dovrebbe consentire il superamento delle modalità di finanziamenti a pioggia (alimentato in parte con quote versate dalle industrie farmaceutiche per le procedure di registrazione e di variazione dei prodotti medicinali e con eventuali contributi di soggetti, singoli o collettivi, pubblici o privati), cui si affianca anche un sistema di incentivi fiscali (credito d'imposta) di cui possono beneficiare soggetti pubblici o privati che svolgano attività di ricerca, o che effettuino investimenti in progetti di ricerca su malattie rare o farmaci orfani, svolti da enti di ricerca pubblici o privati.

Al di là di questi non secondari profili finanziari, il quadro normativo tracciato contempla ovviamente interventi su tutti i principali elementi di azione nel settore, in primo luogo le prestazioni e i farmaci. Finalità della legge è infatti la tutela del diritto alla salute delle persone con malattie rare, tramite la garanzia dell'uniformità dell'erogazione delle prestazioni, l'aggiornamento periodico dei livelli essenziali di assistenza e dell'elenco delle malattie rare, il potenziamento della Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare e il sostegno alla ricerca. Vengono dunque recepite e confermate le definizioni di malattie rare e di farmaci orfani già in uso, nonché l'approccio estensivo alle prestazioni ed ai trattamenti da ricomprendere nei Lea per le malattie rare (che includono percorso diagnostico, monitoraggio clinico,

trattamenti essenziali farmacologici anche innovativi e non farmacologici, quali alimenti, integratori alimentari, dispositivi medici e presidi sanitari, cure palliative e riabilitazione), mentre la disciplina dell'assistenza farmaceutica (soggetti erogatori) è ridisegnata con l'obiettivo di garantire l'immediata disponibilità e gratuità dei farmaci orfani e innovativi (derogando ad esempio alla previa registrazione nei Prontuari terapeutici regionali).

Nel quadro tracciato dalla normativa europea, infatti, il legislatore nazionale si è reso promotore di vari provvedimenti in merito al grave e annoso problema di facilitare un rapido accesso ai farmaci orfani e innovativi: oltre ai finanziamenti a sostegno della ricerca indipendente sui farmaci, previsti nella legge istitutiva dell'AIFA (326/2003) che costituisce un fondo specifico tramite il contributo del 5% delle spese promozionali versato dalle aziende, intervengono la legge 189 del 2012, che consente all'azienda farmaceutica di avviare la contrattazione per il prezzo e rimborso con AIFA senza attendere l'autorizzazione da parte della Commissione, una volta che si sia pronunciato positivamente il Comitato per i Medicinali dell'EMA, e la legge 98 del 2013, che tramite il c.d. "fast-track autorizzativo" dispone un termine di cento giorni per procedere alla valutazione prioritaria di farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica da parte di AIFA<sup>4</sup> (Uniamo, 2019).

---

<sup>4</sup> Oltre alla procedura centralizzata sono previsti a livello di normativa nazionale ulteriori strumenti legislativi per l'accesso ai farmaci da parte di persone con malattia rara, fra cui in particolare: la legge n. 326 del 2003 istituisce presso AIFA un Fondo Nazionale, cui è destinato il 5% del contributo proveniente dalle aziende farmaceutiche, per la ricerca indipendente sull'uso dei farmaci e sulle sperimentazioni cliniche comparative tra medicinali, nonché per l'accesso ai farmaci orfani per le malattie rare e ai farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa di autorizzazione, per malattie gravi (art. 48); la l. n. 648 del 1996 per l'erogazione a carico del SSN di medicinali in assenza di alternative terapeutiche, a particolari condizioni (fra cui rientrano ad esempio farmaci innovativi autorizzati all'estero, o ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica o da impiegare per indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata in Italia); la l. n. 94 del 1998 (ex Legge Di Bella) per l'uso off-label dei medicinali (art. 3 co. 2); l'Accordo Conferenza Stato Regioni del 18 novembre 2010 sull'accesso ai farmaci innovativi (Rep. Atti n.197/CSR); il DM 16 gennaio 2015 ("Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva"), relativo all'accesso a medicinali di terapia avanzata al di fuori dei trial clinici e dei programmi di uso compassionevole per uso nel singolo paziente, su richiesta del medico curante; il DM 7 settembre 2017 ("Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica") per l'uso compassionevole dei medicinali non ancora registrati per garantire ai pazienti un rapido accesso alle terapie farmacologiche (in attuazione del d. lgs. 219/2006, e che abroga il precedente DM 8 maggio 2003); l'accordo di collaborazione sottoscritto con AIFA nel 2012 che formalizza organicamente l'intervento dello Stabilimento Farmaceutico Militare di Firenze in caso di carenze nella produzione dei farmaci per la cura di patologie rare o poco frequenti.

A tale proposito, il disegno di legge in esame è orientato a ovviare a quanto stigmatizzato già nel PNMR 2013-2016, e confermato nel Rapporto MonitoRare del 2020, circa l'esigenza di semplificare e omogeneizzare maggiormente le procedure, dato il «persistere di una forte disomogeneità territoriale nell'accesso alle cure», in ragione delle «difficoltà interregionali nel processo di recepimento dei farmaci sia rispetto alle decisioni prese che ai tempi con i quali le stesse vengono prese» (Uniamo, 2020).

Infine, sempre in ottica di *governance* condivisa del settore, cui far contribuire tutti i soggetti portatori di interesse del settore, stante l'inattuazione di quanto già previsto nel PNMR 2013-2016, la legge-quadro provvede all'istituzione di un Comitato nazionale per le malattie rare, quale vertice della rete nazionale, con funzione di indirizzo strategico e di coordinamento delle politiche nazionali e regionali in materia, la cui composizione include formalmente rappresentanti degli organi istituzionali, delle società scientifiche e delle associazioni dei pazienti.

È dunque questa la traiettoria principale su cui muove l'esigenza di procedere ad aggiornamenti normativi, a partire dall'elaborazione del nuovo Piano Nazionale per le Malattie Rare e dalla conclusione dell'iter legislativo, e di proseguire nell'implementazione del sistema (monitoraggio, registri, centri di riferimento) e delle misure più direttamente connesse alla cura, alla diagnosi e all'avanzamento della ricerca in materia, fra cui senz'altro vanno annoverate l'approvazione della legge sui tumori rari (l. n. 29/2019) e quella sullo screening neonatale esteso delle malattie metaboliche ereditarie (l. n. 167/2016), con gli ulteriori ampliamenti e finanziamenti necessari a darvi attuazione unitamente alla progressiva implementazione da parte dei sistemi regionali.

#### 4. IL RUOLO DELLE ASSOCIAZIONI DEI PAZIENTI CON MALATTIE RARE

Un contributo significativo agli sviluppi del quadro normativo tracciato proviene, come si è accennato, dall'impegno delle Associazioni dei Pazienti (AP), finalizzato a portare all'attenzione delle istituzioni esigenze e proposte provenienti dall'esperienza dei malati rari. Si tratta invero di attività riconducibili alle associazioni di volontariato (ed enti non-profit) la cui funzione di concorso al conseguimento dei fini istituzionali del Servizio sanitario è



riconosciuta sin nella legge istitutiva del 1978, mentre le successive riforme avrebbero ulteriormente enfatizzato il ruolo dei cittadini/utenti e delle loro organizzazioni ai fini della programmazione di servizi e prestazioni e della valutazione dei risultati conseguiti. Un'azione che si è innovata nel tempo, in linea con il maggiore apporto derivante alle politiche sociali dal c.d. terzo settore, per connotarsi in misura crescente come un «meccanismo di “circolazione orizzontale” (e relazionale) delle esperienze, delle strategie, delle attività nelle varie patologie gravi e croniche», che costituisce «il vero valore aggiunto che lo sviluppo dell'associazionismo porta a tutto il sistema sanitario e socio-assistenziale italiano» (De Rita, 2013).

Le associazioni dei pazienti giocano infatti un ruolo fondamentale rispetto al concetto di *empowerment* del paziente, proprio al fine di «rendere i pazienti abbastanza “competenti” per collaborare con i medici su un piano di parità» e «per promuovere la responsabilizzazione e la partecipazione attiva nelle politiche sanitarie del paziente stesso». Come riconosciuto nello stesso PNMR 2013-2016, tale ruolo è ancor più evidente nel settore delle malattie rare, dove «i pazienti e le loro organizzazioni hanno raggiunto un livello di *empowerment* tra i più avanzati, che rappresenta un modello per altri gruppi di patologie». Ciò è dovuto proprio alla natura di queste patologie, in quanto non solo poco conosciute, con forte ritardo diagnostico e con poche terapie/trattamenti disponibili, ma anche fortemente compromettenti la qualità della vita dei pazienti, per gli aspetti clinici, sociali, relazionali e psicologici coinvolti.

L'instaurazione di un rapporto collaborativo nelle scelte decisionali ha costituito dunque il centro delle azioni previste nel PNMR 2013-2016, che contemplava un ambito specifico riferito a “associazioni/*empowerment*”, anche con riguardo al diritto all'educazione e alla formazione, al lavoro e alla partecipazione sociale. Nel dettaglio, circa l'*empowerment* dei pazienti e la collaborazione con le associazioni dei pazienti, sia nei percorsi assistenziali e che nei processi decisionali, il Piano indicava che tutti i soggetti coinvolti dovessero essere destinatari di iniziative formative, da coordinare a tutti i livelli del sistema; la necessità di diffondere tra tutti gli stakeholders (pazienti in primis) le fonti istituzionali di informazione, la promozione degli interventi di prevenzione primaria e secondaria, e il potenziamento e supporto alle attività di ricerca, tramite la concentrazione di risorse sulle aree meno sviluppate delle malattie rare e lo sviluppo della ricerca di tipo multidisciplinare e di aggrega-

zione nazionale, da parte di soggetti istituzionali di comprovata competenza. Infine, anche nell'ambito della ricerca si sosteneva un approccio collaborativo fra tutti i soggetti interessati, la tracciabilità e la valutazione ex post dei risultati, e la necessità di finanziamenti certi e puntuali (PNMR, 2014).

Sia consentito per inciso osservare che, se, a tale proposito, il Piano prospettava la partecipazione delle organizzazioni nel rispetto del principio di rappresentanza, è forse l'attuazione di questo principio uno dei nodi maggiormente problematici dal punto di vista del coinvolgimento delle associazioni dei pazienti, che costituiscono un mondo caratterizzato, forse inevitabilmente, da una forte frammentazione, che conta oggi 615 associazioni italiane di persone con malattia rara (1 ogni 100.000 abitanti) secondo dati del 2020 (Uniamo, 2020). Pur dunque con l'obiettivo della massima inclusività, che presiede all'azione dei soggetti istituzionali nel settore (come affermato ad esempio per le attività di collaborazione supportate dal CNMR) è ancora aperta la riflessione su quali criteri debbano soprassedere al riconoscimento del ruolo di rappresentanza attribuito alle associazioni in particolari circostanze e sedi istituzionali, a fronte di un panorama composto di soggetti più o meno grandi, più o meno strutturati, per equità e trasparenza (De Santis et al., 2015), e in cui risulta altrettanto delicata la definizione di requisiti per l'eventuale riconoscimento del ruolo di rappresentanza ad un "paziente esperto", oppure ad altro soggetto specificamente formato (e "certificato"), o che sia espressione o meno della realtà associativa. Non stupisce pertanto che in tale quadro la presenza di un'associazione di coordinamento e federazione delle associazioni dei pazienti del settore, come Uniamo, attiva dal 1999, abbia rappresentato un interlocutore privilegiato per l'individuazione di rappresentanti per la formazione di tavoli istituzionali, gruppi di lavoro e altri organismi di partecipazione.

Ad ogni modo, al di là di esperienze per lo più improntate all'informalità o parzialmente inattuate o disattese (si veda l'esperienza della Consulta nazionale istituita dal Ministero della Salute nel 2006-2007), la citata proposta di testo unificato all'esame parlamentare si segnala anche in ragione dell'effettivo riconoscimento del ruolo ricoperto nel sistema dalle Associazioni dei pazienti. In tale ottica operano infatti tanto le prescrizioni sulla composizione e le funzioni del nuovo Comitato nazionale per le malattie rare, quanto la disposizione specificamente dedicata alla "rappresentanza delle persone affette

da malattie rare”, che garantisce la «partecipazione attiva dei rappresentanti delle persone affette da malattie rare ai processi decisionali strategici, di monitoraggio e di valutazione delle attività svolte nel settore delle malattie rare, a livello regionale e nazionale». Il disegno di legge riconosce inoltre il ruolo collaborativo delle AP ai fini dello svolgimento di compiti informativi sulle strutture e sui servizi diagnostici e assistenziali del Centro nazionale per le malattie rare, il cui comitato scientifico è composto, fra gli altri (per un totale di 15 componenti), da tre rappresentanti indicati dalle associazioni dei pazienti affetti da malattie rare, in carica per due anni non rinnovabili. Rapporti periodici e costanti e attività di raccordo di vario genere con le associazioni dei pazienti sono richiesti inoltre con riguardo alle reti verticali e orizzontali individuate nella proposta di legge, nonché ai centri regionali e interregionali. Infine, allo scopo di facilitare l’organizzazione di studi clinici nel settore, si riconosce la possibilità anche alle associazioni dei pazienti di partecipare ai consorzi regionali o interregionali di ricerca, mentre spetta al Ministero della Salute, nel contesto delle attività (e degli obblighi) di informazione dei pazienti con malattie rare, promuovere le azioni svolte dalle AP in tale ambito<sup>5</sup>.

Tale recente processo di inquadramento formale del ruolo delle AP non appare d’altronde isolato, come può rilevarsi dall’impostazione della nuova disciplina in materia di sperimentazione clinica dei medicinali, anche alla luce del nuovo regolamento europeo in materia (regolamento UE 536/2014, in vigore ma non ancora applicabile): la legge delega (n. 3 del 2018) chiamata a dettare i principi e i criteri direttivi per la revisione della disciplina prescrive infatti una «particolare attenzione, nella fase IV, al coinvolgimento delle associazioni dei rappresentanti dei pazienti nella definizione dei protocolli di ricerca, soprattutto per le malattie rare», e il coinvolgimento delle stesse anche nella «definizione delle procedure di valutazione e di autorizzazione di una sperimentazione clinica», nonché la partecipazione di “almeno due” componenti del neo-istituito Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali, presso l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), “indicati dalle associazioni dei pazienti più rappresentative a livello nazionale”, fra cui siede al momento Uniamo (Uniamo, 2020).

---

<sup>5</sup> “Norme per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani e della cura delle malattie rare”. C. 164 Paolo Russo, C. 1317 Bologna, C. 1666 De Filippo, C. 1907 Bellucci e C. 2272 Panizzut. Testo unificato elaborato dal comitato ristretto adottato come testo base dalla Commissione (12 febbraio 2020).

La partecipazione di (tre) rappresentanti dei pazienti con malattia rara è prevista inoltre nel “Centro di coordinamento sugli screening neonatali” (previsto dalla l. n. 167 del 2016) e nel gruppo di lavoro per l’aggiornamento del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 (che riunisce Ministero della Salute, Regioni, Agenas, ISS, AIFA, Uniamo F.I.M.R., Fondazione Telethon, Comitato EMA, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù), che svolge anche i compiti di coordinamento e monitoraggio del precedente Organismo di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo degli ERNs, in cui le associazioni dei pazienti non erano coinvolte (Uniamo, 2020).

Si tratta dunque di un ampio percorso di riconoscimento della capacità delle associazioni di trasformarsi sempre più in soggetti attivi nelle scelte di politica sanitaria, che si accompagna al tradizionale ruolo di informazione e supporto in relazione alle patologie, e a quello di portavoce dei bisogni dei pazienti e di advocacy. Quest’ultimo campo costituisce comunque l’impegno principale, tanto che è stato rilevato come anche durante l’emergenza Covid il 42% delle attività messe in atto dalle AP abbia riguardato “interventi istituzionali” (Altems, 2020).

Mutamenti senz’altro positivi, se si tiene conto che un’indagine condotta per Fondazione MSD sullo stato dell’arte dei rapporti fra associazioni dei pazienti e istituzioni nel 2014, con riguardo alle quattro aree di attività delle AP (comunicazione; diritti del malato; rete di solidarietà tra malati e famiglie; partecipazione dalla politica sanitaria), mostrava la percezione di scarsa valorizzazione del ruolo delle AP nel SSN, soprattutto quanto alla partecipazione ai processi decisionali, tanto dal punto di vista delle organizzazioni interpellate che degli interlocutori istituzionali, mentre la normativa esistente era giudicata da entrambi i soggetti insufficiente al fine di garantire una partecipazione consapevole delle Associazioni alle scelte di politica sanitaria (SWG, 2014).

È infine importante ricordare come alcune delle pietre miliari cui si devono l’impostazione e lo sviluppo delle azioni che hanno portato al coinvolgimento delle associazioni dei pazienti e di tutti gli attori rilevanti nel settore delle malattie rare si trovino ancora una volta in primo luogo in ambito comunitario. L’*empowerment* dei pazienti e delle loro organizzazioni è, come si è visto, fra gli elementi posti al centro dell’attenzione della Comunicazione e della Raccomandazione del Consiglio europeo (8 giugno

2009), anche ai fini dell’elaborazione dei Piani nazionali, che richiedono in particolare agli Stati membri di «consultare i pazienti e i loro rappresentanti sulle politiche nel settore delle malattie rare e di facilitare l’accesso dei pazienti ad informazioni aggiornate su dette malattie» e «promuovere le attività svolte dalle organizzazioni di pazienti, quali sensibilizzazione, rafforzamento delle capacità e formazione, scambio di informazioni e migliori pratiche, costituzione di reti e coinvolgimento dei pazienti molto isolati»<sup>6</sup>.

Non è un caso che «in Europa si cominci a parlare di malattie rare in contemporanea alla nascita di Eurordis - European Organisation for Rare Diseases - l’organizzazione europea delle persone con malattia rara», che ha, fra le più recenti iniziative, promosso la partecipazione delle organizzazioni nel sistema di *governance* e di sviluppo delle reti ERNs attraverso la creazione degli European Patient Advocacy Groups (ePAGs) e che ha posto, quali obiettivi per il 2030, proprio il raggiungimento di una “assistenza olistica” per i pazienti (Uniamo, 2020).

##### 5. IL PUNTO DI VISTA DELLE ASSOCIAZIONI DEI PAZIENTI: L’INTERVISTA CON UNIAMO (FEDERAZIONE DELLE ASSOCIAZIONI DI PERSONE CON MALATTIE RARE D’ITALIA)

Alla luce del quadro sin qui delineato, al fine di un più effettivo riscontro della prospettiva delle Associazioni dei Pazienti attive nel settore delle malattie rare, è stata condotta un’intervista con la Presidente di Uniamo, dott.ssa Annalisa Scopinaro<sup>7</sup>, che si è resa disponibile a interloquire su una pluralità di profili ritenuti di particolare rilievo in relazione al possibile apporto e ruolo delle Associazioni dei Pazienti nel contesto illustrato.

---

<sup>6</sup> A tal proposito, è stata assegnata alle Associazioni dei Pazienti nazionali l’organizzazione delle Conferenze finali (nazionali) del progetto internazionale Europlan (2008-2011), cofinanziato dalla Commissione europea (DG SANCO) e coordinato dal Centro nazionale malattie rare dell’Istituto Superiore di Sanità (con la partecipazione di 57 Partner da 34 Paesi europei, Eurordis e l’Office for Rare Diseases Research del NIH – USA), i cui lavori e risultati a supporto dei diversi piani nazionali hanno costituito, nel caso italiano con il contributo specifico di Uniamo F.I.M.R. Onlus in stretta sinergia con Eurordis, la base per la bozza di stesura del PNMR 2013-2016.

<sup>7</sup> L’intervista si è tenuta il 9 dicembre 2020, in modalità face-to-face tramite utilizzo di piattaforma informatica.

La traccia di intervista ha avuto dunque a oggetto:

1. Una breve valutazione generale dello stato attuale in tema di malattie rare e assistenza ai pazienti affetti da tali patologie, con particolare riguardo ai principali punti di forza e miglioramenti riscontrabili nel settore e viceversa le criticità e sfide principali;
2. Le lacune e le problematiche principali, nonché le proposte da sviluppare, con riguardo al generale quadro normativo, nonché, nello specifico, la valutazione della proposta di legge in tema di malattie rare in discussione in Parlamento nell'iter di approvazione;
3. Un commento generale sul ruolo e la funzione delle associazioni dei pazienti nell'ambito delle malattie rare, in relazione ai principali risultati raggiunti e alle aspettative future, nonché rispetto allo specifico coinvolgimento e contributo forniti dalle AP allo sviluppo della normativa e delle strategie di assistenza ai pazienti con malattie rare (tramite ad esempio la partecipazione alle rilevanti sedi istituzionali e alla elaborazione dei documenti di settore) e le eventuali carenze, proposte, necessità percepite per il prossimo futuro;
4. Un breve approfondimento di alcune iniziative accennate nell'ultimo Rapporto Uniamo (MonitoRare, 2020) quali: l'European Patient Advocacy Group Italia (ePAG Italia), la collaborazione con la Fondazione Telethon, la partecipazione degli Health Care Providers italiani alle Reti di riferimento europee, i cambiamenti in corso in vista della piena operatività del Regolamento Europeo 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche.

In termini di problematiche generali, il primo punto da evidenziare, a parere della Presidente di Uniamo, è l'assenza di finanziamenti dedicati per il settore delle malattie rare, un elemento che costituisce una criticità importante, con effetti a cascata su tutto il sistema. Nonostante i numerosi passi in avanti fatti nel tempo, permangono inoltre significative disparità regionali, soprattutto rispetto ai Centri di riferimento e ai registri, così come poco è stato fatto in ambito di centri interregionali e relative competenze, che sembrano per lo più ancora esistere solo “sulla carta”. È inoltre da stigmatizzare come l'assistenza domiciliare risulti ancora fortemente penalizzata da una

realizzazione “a macchia di leopardo”, per quanto anche l’esperienza del Covid abbia contribuito a metterne in luce in modo inequivocabile il ruolo cruciale, non solo per i pazienti con malattie rare, ma anche come modello in generale valido per l’intero sistema.

Vero è, infatti (come rimarcato più volte anche nell’ambito del presente saggio) che il tema delle malattie rare si presenta spesso come paradigma utile per l’intero sistema sanitario, in quanto portatore, in particolare, della proposta di un modello basato sul paziente e sul rispetto della individualità del singolo, pertanto particolarmente attento a costruire sulle esigenze e sulle specificità di ciascun paziente le soluzioni e le alternative più adeguate, a partire dalla “domiciliarità”, rifuggendo da soluzioni standardizzate imposte dall’alto. Non si intende con questo negare ovviamente, ricorda la dott.ssa Scopinaro, le difficoltà legate all’organizzazione dell’assistenza domiciliare, che necessiterebbe in primo luogo di un distacco di fondi specifico, almeno per i casi più gravi e complessi, e di una riflessione sul possibile ruolo di supporto dell’infermiere di comunità. Ma quel che viene sottolineato nell’intervista, è come non si tratti di una questione di *opportunità*, quanto di *organizzazione*.

A tale riguardo, altrettanto evidenti, soprattutto nel momento dell’emergenza, sono le numerose possibilità offerte dalla tecnologia, fra cui meriterebbero indubbiamente maggiore potenziamento il ricorso alla teleassistenza e alla telemedicina, non solamente nell’ambito del rapporto medico-paziente, ma anche nel rapporto fra medici per l’assistenza del malato, ad esempio per facilitare i contatti tra medici di medicina generale e centri clinici. La necessità di creare team multidisciplinari, con un approccio *multi-stakeholder*, è al tempo stesso infatti un insegnamento e un’esigenza peculiare delle malattie rare, che implica persino il coinvolgimento degli insegnanti di scuola o dei tutor sui luoghi di lavoro.

Tale approccio risulta indispensabile in considerazione delle difficoltà che si riscontrano nell’accesso dei pazienti al sistema, con particolare riguardo ai casi in cui l’assenza di sintomi specifici rende ancor più complessa l’identificazione della patologia – o delle multipatologie. Sostanzialmente, osserva la Presidente di Uniamo, si tratta della possibilità di sostituire quella capacità che un tempo apparteneva alla figura del medico internista, ovvero di un soggetto capace di procedere a una diagnosi da multi-sintomi, in un contesto quale quello attuale in cui ancora si fatica a mettere in comunicazione i numerosi

specialisti diffusi sul territorio, o a ottenere una cartella unica elettronica (online), a fronte di una frammentazione ulteriormente accentuata dalla presenza di venti sistemi informativi diversi (riferiti alle diverse Regioni), spesso non compatibili gli uni con gli altri.

Passando alla valutazione del quadro normativo/istituzionale, emerge dall'intervista come non si possa prescindere da un dato di partenza: ovvero, il problema che il Piano Nazionale delle Malattie Rare è scaduto nel 2016. I ritardi nell'aggiornamento e nella elaborazione di un nuovo PNMR sono legati, oltre che alla pandemia, alla necessità di contemperare esigenze di presa in carico del paziente in una dimensione che va “dal proprio domicilio all'Europa”, nonché alle articolazioni del federalismo regionale in sanità, che “devono trovare una quadra” nell'ambito degli strumenti legislativi esistenti, con la condivisione di modalità organizzative e strategie trasversali che vadano a superare anche eventuali ostacoli burocratici.

Quanto alla legge in discussione e al suo iter di approvazione parlamentare, si può dire che essa presenta luci e ombre. Fra i pregi vanno senz'altro annoverati il tentativo di mettere ordine fra i soggetti coinvolti, l'assegnazione per la prima volta di fondi dedicati, e la considerazione specifica anche degli aspetti sociali, che occupano un posto di primo piano nell'obiettivo di affrontare il sistema delle malattie rare. Tuttavia, il problema del finanziamento è lungi dall'essere definitivamente risolto. Bisogna piuttosto rimarcare come, al fine di garantirne continuità e stabilità, sarebbe opportuno includere il Piano Nazionale Malattie Rare nell'ambito del Patto per la Salute, come già proposto da Uniamo in occasione della c.d. “maratona per il Patto per la Salute” organizzata dal Ministero della Salute per audire tutti i soggetti portatori di interesse nel luglio 2019.

Ad ogni modo, va segnalato positivamente non solo come il lavoro di emendamento alla legge proposto da Uniamo e dalle Associazioni dei Pazienti sia stato recepito, ma anche come tale collaborazione si ponga in linea di continuità con un atteggiamento cooperativo e attento al riconoscimento del ruolo di Uniamo e delle Associazioni dei Pazienti da parte delle istituzioni. Il ruolo di *advocacy* specifica svolto da Uniamo per i pazienti con malattie rare è posto al centro, ad esempio, di un accordo di collaborazione scientifica con l'Istituto Superiore di Sanità, così come è ormai consolidato il confronto con altre Associazioni dei Pazienti in relazione alla gestione di bisogni trasversali



per i soggetti più fragili, ovvero in tutti i casi in che riguardano condizioni di malattie croniche, oncologiche, disabilità.

Uniamo partecipa ed è coinvolta in tutti i tavoli istituzionali fondamentali, quali il Comitato etico riunito presso AIFA, i tavoli per il nuovo PNMR e per lo Screening Neonatale Esteso, nonché i tavoli regionali, svolgendo una attività continua di coordinamento con i pazienti e con le altre associazioni che si estende anche a livello europeo/internazionale. È inoltre attivamente impegnata nel coinvolgimento di rappresentanti parlamentari e nuovi interlocutori politici con azioni di sensibilizzazione trasversale (si pensi all'Intergruppo parlamentare avviato in particolare grazie alla senatrice Binetti), nonché nella partecipazione a tavoli specifici ed elaborazione di position papers, finalizzati a una interlocuzione sempre più strutturata.

D'altronde, riflettendo sul ruolo delle Associazioni dei Pazienti per il settore malattie rare, bisogna ricordare come queste associazioni nascano proprio sui bisogni dei pazienti, segnando un momento di discontinuità e rottura rispetto alla prassi di altri contesti di cura. In particolare, sottolinea la dott.ssa Scopinaro, se si tiene conto che esistono in questo settore in Italia 435 Associazioni dei Pazienti, di cui il 30% a livello che potremmo definire "iperlocale", emerge in maniera più chiara l'esperienza e il ruolo assunto da Uniamo come Federazione di associazioni, di fronte all'esigenza di affrontare il problema della mancanza di competenze professionali specifiche e alla necessità, per questo, di costituire un livello strutturato superiore, in grado di condurre azioni trasversali comuni e portare avanti su questo piano iniziative e collaborazioni di beneficio generale, che necessitano però di sviluppare l'ottica associativa secondo profili di rappresentanza e rappresentatività. In altri termini, il ruolo svolto da Uniamo implica di disporre di capacità tali da consentire di sedersi ai tavoli di discussione non solo sulla base dell'esperienza personale, ma di presentare i bisogni di tutti: capacità da acquisirsi tramite un percorso interno attento a metodi di confronto con la base e di formazione continua, con riguardo particolare all'*etica* del ruolo del paziente nelle sperimentazioni cliniche – dove si dovrebbe parlare di "coinvolgimento" più che di "arruolamento" del paziente – con l'obiettivo di mettere a fuoco i diritti dei pazienti (e delle AP) nella ricerca, nella definizione delle loro tutele, nel riconoscimento del loro ruolo.

Sempre con riguardo alla valorizzazione del ruolo delle Associazioni dei Pazienti e alle azioni di supporto alla “causa” dei malati rari, si pone in risalto nell’intervista anche l’importanza dell’attenzione alla terminologia usata: in tal senso non è un mero esercizio formale, ad esempio, insistere per aggiungere un riferimento alle malattie rare ogni volta che siano considerate quelle oncologiche e croniche, tramite l’inclusione di pazienti (o di loro rappresentanti, non semplicemente di cittadini) in tutti i tavoli decisorii. Chiaramente, si sottolinea ancora, tale coinvolgimento può avvenire solo attraverso una formazione dedicata per i pazienti, che ricomprenda anche aspetti tecnici ma che metta l’accento soprattutto sulle modalità e capacità necessarie per svolgere al meglio il ruolo di rappresentanza di una comunità: ovvero, con primaria attenzione all’etica.

Da ultimo, con riguardo agli approfondimenti specifici richiesti, la dott.ssa Scopinaro sottolinea come il bisogno di afflato nazionale nel gruppo di lavoro europeo abbia dato vita all’European Patient Advocacy Group Italia (ePAG Italia), laddove Uniamo ricopre un posto di rappresentanza fisso nel Comitato esecutivo, svolgendo un lavoro di interlocuzione continua in progetti italiani ed europei, finalizzati in particolare all’integrazione in Italia delle reti europee. La partecipazione degli Healthcare Providers italiani alle reti europee (ERNs) riguarda anche la questione di quale tipologia di ruolo spetti a questi centri di eccellenza, soprattutto nel programma Rare2030, che vede una importante presenza di referenti italiani nelle ERN europee (fra cui tre coordinatori). È necessario definire, per l’endorsement dei centri, adeguati e oggettivi indicatori e criteri ai fini della valutazione e rendicontazione delle attività, verificando periodicamente il mantenimento dei requisiti di eccellenza che questi centri per loro definizione dovrebbero avere.

Con Telethon vi è un consolidato rapporto di collaborazione, basato sul rispetto delle diverse caratteristiche e finalità di ciascuno: Telethon come è noto svolge infatti attività di ricerca per le patologie genetiche rare, con un’attenzione particolare (definita dallo Statuto) sulle patologie neuromuscolari, evidenziata dalle tante iniziative e campagne di comunicazione realizzate; mentre la *mission* di Uniamo e delle altre Associazioni dei Pazienti si concentra primariamente sul ruolo di *advocacy* per i pazienti.

Quanto al Regolamento europeo sulle sperimentazioni cliniche, si auspica che in generale contribuisca alla riduzione dei pareri dei Comitati etici e

dei passaggi intermedi necessari al fine di ottimizzare la ricerca e la collaborazione nella sperimentazione, considerando la possibilità in particolare di attivare un unico centro o un “sovra-comitato” composto dai vari comitati etici coinvolti nella sperimentazione, e mantenendo la possibilità di coinvolgimento anche delle realtà “più piccole” e vicine ai pazienti. Con riferimento specifico al caso delle malattie rare, tali considerazioni andranno riparametrate anche in ragione della numerosità necessaria per le malattie rare considerate.

## 6. BREVI OSSERVAZIONI CONCLUSIVE

Il confronto diretto con le Associazioni dei Pazienti con malattie rare, svolto per il tramite di Uniamo, orientato a una riflessione sulle prospettive dell'attuale quadro normativo e al ruolo delle AP, conferma l'opportunità della proposta di legge avviata all'iter parlamentare, e le aspettative in questa riposte, nonostante i numerosi ritardi e imprevisti cui concorre anche l'attuale situazione emergenziale. In consonanza con l'analisi condotta nel presente capitolo, la tendenziale bontà della proposta si rinviene innanzitutto nel tentativo di recepire e mettere a sistema le principali necessità, buone pratiche e linee strategiche individuate nel settore negli anni, a partire dall'esigenza di certezza e puntualità delle risorse che è stata insistentemente sottolineata anche dalle Associazioni e che dovrebbe costituire obiettivo specifico del prossimo Piano Nazionale delle Malattie Rare. Secondo quanto indicato dal Rapporto Europlan (2018), le risposte attese dall'elaborazione del nuovo PNMR riguardano infatti in particolar modo i finanziamenti dedicati (in particolare per sviluppo delle figure professionali e competenze su nuove tecnologie e infrastrutture); il coordinamento e l'integrazione delle funzioni amministrative coinvolte (sanitarie, sociali, lavorative, di previdenza, ecc.); l'integrazione socio-sanitaria nella programmazione; il monitoraggio e la valutazione tramite indicatori. D'altronde, anche nella relazione programmatica intitolata “Malattie rare come priorità di sanità pubblica: le cinque necessità inderogabili dei pazienti” di iniziativa dell'Intergruppo parlamentare per le malattie rare (8 settembre 2020) si sostiene che, in assenza di un finanziamento espressamente previsto e dedicato, «il PNMR italiano ha la forza di una bellissima carta di diritti, la cui attuazione è lasciata alla buona volontà dei singoli attori», laddove «l'effettiva realizzazione

dei contenuti deve fare i conti con la volontà e la disponibilità delle singole realtà regionali e delle relative risorse a disposizione».

Non a caso, come si è visto, anche dal punto di vista delle Associazioni dei Pazienti si sottolinea come il prossimo passo per garantire la stabilità del finanziamento potrebbe essere costituito dalla più stretta integrazione del PNMR con il Patto per la salute, al fine di ricomprendere pienamente il settore delle malattie rare – al netto di più specifici bisogni – nell’ambito della progettualità generale dell’organizzazione del nostro sistema-salute, in modo da poterne ulteriormente esaltare il valore paradigmatico e avanguardistico anche per le malattie comuni. Un valore che emerge in misura crescente per effetto dell’avvento della medicina di precisione e delle advanced therapies, le cui soluzioni possono essere trasferite a beneficio del sistema sanitario e offrire un modello di *governance* utile per la sanità del futuro, con valenza generale (OSSFOR, 2018).

Emblematico in tal senso è il tema dell’accesso ai farmaci, da collocare in un mutato contesto di mercato e sempre più condizionato dalla possibile rivoluzione derivante dallo sviluppo di nuovi farmaci (come nel caso dei “farmaci salva-vita” o della medicina personalizzata), e dai meccanismi vigenti di contrattazione dei prezzi, non estranei in alcuni casi a distorsioni derivanti da preminenti logiche speculative (soprattutto in alcuni casi coinvolgenti le c.d. *big pharma*) che evidenziano le attuali contraddizioni non meno del contrasto con i principi costituzionali individuati dalla Corte costituzionale nell’ormai lontano 1978 (Casonato, 2017; Cauduro, 2018). A tal proposito, nell’attuale ambito scientifico-produttivo, è stata criticata proprio la pretesa assenza di alternative al binomio brevetti-incentivazione e innovazione in ambito farmaceutico, portando a considerare, proprio fra i correttivi ad alcune delle storture derivanti dal sistema di esclusiva e dal relativo mercato, le possibilità offerte da modelli virtuosi quali quello delle malattie rare, in relazione alla valorizzazione della allocazione di risorse per la ricerca pubblica, dell’imprenditorialità non profit, e della selezione delle ricerche sulla base dei reali benefici ottenibili in termini anche di qualità dell’aspettativa di vita (Casonato, 2017; Morley-Fletcher e Durst, 2016).

Le malattie rare rappresentano, si è detto, un indubbio banco di prova per l’innovazione sanitaria, che necessita di investimenti cospicui e costanti e i cui metodi e risultati (ad esempio nelle terapie geniche) sono suscetti-

bili di estensione anche ad ambiti terapeutici e diagnostici più tradizionali: come si leggeva già nella presentazione di uno studio uscito nel 2015, infatti, «lavorare per le malattie rare significa mettere mano a tutti gli elementi strategici di un sistema sanitario e di un'organizzazione societaria. Da questo punto di vista, le malattie rare costituiscono quasi un paradigma sperimentale, spingono a cambiare, a riorientare e a riqualificare e, alla fine, “se funziona per i rari, funziona per tutti”» (Coletto, 2015).

Analogamente, come si è tentato di illustrare in questo capitolo, anche nella prospettiva giuridica il tema consente un'esplorazione esemplare del sistema dei diritti e dei principi costituzionali, che attraversa problematiche cruciali inerenti alla tutela del diritto alla salute rispetto all'organizzazione sanitaria, alle “scelte tragiche” che vi sono connesse, agli interessi e ai valori fondamentali coinvolti che chiamano in causa i diversi profili della solidarietà, della ricerca scientifica, della libertà economica, da accomodare gli uni con gli altri secondo il più ragionevole bilanciamento possibile.

In tale quadro, come da più parti si è sottolineato, non bisognerebbe disperdere quanto emerso durante il periodo di pandemia, in termini di esperienze e lezioni apprese, di elementi di debolezza e di opportunità. Si è visto ad esempio come le problematiche assistenziali poste dall'emergenza sanitaria abbiano evidenziato le criticità legate a un modello troppo “ospedalocentrico”, a vantaggio di una maggior implementazione dell'assistenza territoriale e domiciliare e del modello hub&spoke, così come abbiano messo ulteriormente in evidenza le necessità di integrazione dei bisogni socio-sanitari e di collaborazione con il privato sociale. In altri termini, sono stati rilevati ancora una volta, alla luce dell'emergenza e grazie al focus specifico delle malattie rare, i limiti dell'attuale organizzazione sanitaria e le direttrici principali su cui intervenire in ottica di riforma del SSN, lungo assi strategici che riguardano i temi della guida nazionale dell'innovazione delle tecnologie, del rafforzamento del management, del rapporto tra politica e amministrazione e di quello tra Stato e Regioni (Altems, 2020). Fra queste direttrici emerge in particolare, nell'ottica di collaborazione necessaria fra tutti i soggetti coinvolti nel settore, il ruolo delle associazioni dei pazienti come «risorsa preziosa» per gli sviluppi del sistema sanitario, che non solo è attuazione del principio di sussidiarietà orizzontale previsto dalla Costituzione italiana, ma si pone finanche in relazione con un sistema di principi –

centralità della persona, pluralismo e solidarietà sociale – riconosciuto quale fondamento costituzionale di tutta la disciplina del “terzo settore” secondo la più recente giurisprudenza costituzionale (Rossi, 2020).

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Altems (maggio 2020). *L'impegno delle associazioni pazienti nell'emergenza Covid-19. Risultati dell'indagine nazionale sul ruolo delle associazioni pazienti*. [www.altems.unicatt.it](http://www.altems.unicatt.it).
- Capotosti, P.A. (7 novembre 2007). Malattie rare: la ricerca tra etica e diritto [Registrazione audio] [www.radioradicale.it](http://www.radioradicale.it).
- Casonato, C. (2017). I farmaci, fra speculazioni e logiche costituzionali. *Rivista AIC*, n. 4.
- Cauduro, A. (2018). Il paradigma del farmaco orfano. *Costituzionalismo.it*, n. 1.
- CNB (2011). *Farmaci orfani per le persone affette dalle malattie rare* (25 novembre 2011). [bioetica.governo.it](http://bioetica.governo.it).
- Coletto, L. (2015). Presentazione. In P. Facchin, S. Barbieri, S. Manea, M. Mazzucato, F. Menegazzo, C. Minichiello, (Eds.), *Stato dell'assistenza alle persone con malattia rara in Italia: il contributo delle Regioni*. CLEUP.
- De Rita, G. (2013). Ruoli e importanza delle associazioni pazienti. *Dossier: Le associazioni pazienti e le scelte di politica sanitaria*. *Care*, 3, [careonline.it](http://careonline.it).
- De Santis, M., et al. (2015). Rapporti con le associazioni ed empowerment dei pazienti e dei loro familiari. In D. Taruscio (Ed.). *Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali*. (Istituto Superiore di Sanità. Rapporti ISTISAN 15/18).
- Durst, L. (2013). Orientamenti giurisprudenziali e dottrinali sul concetto di essenzialità delle prestazioni e sul diritto alla salute come diritto finanziariamente condizionato. In R. Nania, (Ed.). *Attuazione e sostenibilità del diritto alla salute: atti della Giornata di studio (27 febbraio 2013)*. Sapienza Università Editrice.

- Durst, L. (2016). Report: “Il diritto alla salute e il nuovo Patto per la salute 2014-2016”. In R. Nania (Ed.). *Il diritto alla salute fra Stato e regioni: il Patto per la salute 2014- 2016*. Maggioli.
- Durst, L. (2020). Il quadro normativo sulle malattie rare in Italia, tra principi costituzionali e futuro del sistema sanitario. *federalismi.it*, 30. [www.federalismi.it](http://www.federalismi.it).
- Lesmo, I.E. (2019). *Malattie rare in emergenza. Una ricerca antropologica tra biopotere e saperi della cura*. Mimesis.
- Morley-Fletcher, E., Durst, L. (2016). Il futuro dell’R&D in-silico. In N.C. Salerno (Ed.). *Investire e crescere in Italia: il ruolo dell’industria del farmaco*. Astrid. Guerini.
- Nania, R. (2013). Il diritto alla salute tra attuazione e sostenibilità. In R. Nania (Ed.). *Attuazione e sostenibilità del diritto alla salute: atti della Giornata di studio (27 febbraio 2013)*. Sapienza Università Editrice.
- OSSFOR (2017). La regolamentazione delle malattie rare e dei farmaci orfani. *I Quaderni di OSSFOR*, 1.
- OSSFOR (2018). Valutazione e accesso al mercato: l’evoluzione nel campo delle Malattie Rare. In F. Spandonaro, D. d’Angela, C. Giordani, B. Polistena, (Eds.). *14° Rapporto Sanità. Misunderstandings*. C.R.E.A. Sanità.
- PNMR (2014). *Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016*. Ministero della Salute. (16/10/2014).
- Rossi, E. (2020). Il fondamento del Terzo settore è nella Costituzione. Prime osservazioni sulla sentenza n. 131 del 2020 della Corte costituzionale. *Forum di Quaderni Costituzionali*, 3.
- Sandulli, M.A. (2019). Orphan Drugs for the Treatment of Rare Diseases. A Comparative Public Law Perspective. *Italian Journal of Public Law*, Vol. 11, 2.
- Sandulli, M.A. (17 luglio 2019). Innovazione e diritto sanitario. *Terapie innovative e welfare: un nuovo paradigma. Background document*. [www.aspeninstitute.it](http://www.aspeninstitute.it).
- Spandonaro, F., d’Angela, D., Giordani, C., Polistena, B. (Eds.) (2018). *14° Rapporto Sanità. Misunderstandings*. C.R.E.A. Sanità. [www.creasanita.it](http://www.creasanita.it).

- SWG (2014). *Il processo di empowerment. Stato dell'arte, aspettative e richieste concrete delle Associazioni dei Pazienti a confronto con le Istituzioni. Per Fondazione MSD. Edizioni Health Communication.*
- Taruscio, D. (2015). Malattie rare: la necessità di integrazione delle attività. In D. Taruscio (Ed.). *Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali.* (Istituto Superiore di Sanità. Rapporti ISTISAN 15/18).
- Uniamo (2019). *MonitoRare. Quinto Rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia.* [www.uniamo.org](http://www.uniamo.org).
- Uniamo (2020). *MonitoRare. VI Rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia.* [www.uniamo.org](http://www.uniamo.org).



# IL RUOLO DELLE ASSOCIAZIONI DEI PAZIENTI NELLO SVILUPPO DI UN PROTOCOLLO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA PER LE MALATTIE RARE

Elena Mancini e Roberta Martina Zagarella

“When you hear hoofbeats,  
think horses, not zebras.” And  
“When you hear hoofbeats behind  
you, don’t expect to see a zebra.”  
(Theodore Woodward)

## 1. QUALE PARADIGMA PER LE MALATTIE RARE?

Con l’espressione “malattie rare” si fa riferimento a una vasta gamma di sindromi e condizioni molto eterogenee tra loro, spesso croniche, che comportano degenerazione progressiva, disabilità, rilevante riduzione della qualità della vita e della speranza di vita media. Sebbene le persone affette da ciascuna malattia rara siano molto poche, nel mondo le persone complessivamente affette da patologie rare sono circa 300 milioni, ovvero tra il 3.5%-5.9% della popolazione mondiale (Nguengang Wakap et al., 2020)<sup>1</sup>. L’eterogeneità delle condizioni di salute e la necessità di uno sguardo unitario sono elementi chiave delle diverse definizioni adoperate a livello internazionale. I criteri considerati decisivi per l’individuazione di una malattia rara spaziano tra la gravità della malattia, il rischio di mortalità, la mancanza di trattamenti farmacologici esistenti e il grado di ereditarietà (Richter et al., 2015). Sembra, tuttavia, che la soglia di prevalenza rappresenti il dato epidemiologico maggiormente utilizzato nelle definizioni di “malattia rara”, anche se in modo non uniforme. L’Unione europea, ad esempio, considera rara un’affezione la cui diffusione non superi i 5 casi ogni 10.000 individui<sup>2</sup>; altre regioni del mondo si avvalgono,

<sup>1</sup> Si veda anche <http://www.orphadata.org/cgi-bin/epidemio.html>; <https://www.eurordis.org/about-rare-diseases>.

<sup>2</sup> Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani; <http://data.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj>.

invece, di parametri differenti<sup>3</sup>. Ad oggi, sono state identificate più di 6000 malattie rare, la maggior parte delle quali incurabili; secondo le statistiche, la letteratura scientifica descrive circa cinque nuove patologie rare a settimana (Benjamin et al., 2017), per le quali molto spesso non esistono trattamenti approvati (Slade et al., 2018).

Questi numeri forniscono un'idea delle sfide affrontate dalle persone affette da malattie rare, dalle famiglie e da chi fa ricerca in questo settore (Stoller, 2018): i pazienti affetti da una singola patologia rara sono pochi, spesso distanti geograficamente e difficili da arruolare negli studi clinici; le attività di ricerca sono meno comuni che in altri settori e sono meno finanziate; le informazioni a disposizione sono poche, frammentarie e difficili da ottenere (Forman et al., 2012), il che a sua volta rende difficile la diagnosi – causando spesso un ritardo diagnostico che è stato stimato tra 5 e 30 anni tra i primi sintomi e la diagnosi definitiva<sup>4</sup> – e la produzione dei trattamenti<sup>5</sup>.

Il tratto comune delle diverse patologie rare è la vulnerabilità dei pazienti che ne sono affetti. Una malattia rara implica, tra le conseguenze, una significativa riduzione della qualità della vita per i pazienti e per chi si prende cura di loro. L'impatto di una patologia rara spesso si traduce in perdita di autonomia, dipendenza dagli altri per lo svolgimento delle attività quotidiane, disabilità cognitive e comunicative, esclusione sociale, incertezza rispetto al futuro, disagio psicologico e solitudine.

Per via della loro specificità, del loro impatto, del numero limitato di pazienti per ciascuna patologia e dell'insufficienza di dati e conoscenze, le malattie rare sono state riconosciute negli ultimi decenni come un importante problema sociale e di salute pubblica. L'attenzione ai bisogni della comunità delle persone affette da patologie rare è cresciuta notevolmente e questo risultato è frutto di un'operazione di ri-concettualizzazione compiuta soprattutto grazie all'azione di organizzazioni e associazioni di pazienti (AP): ridefinire la rarità ha significato agire per indirizzare l'attenzione verso la vita delle per-

---

<sup>3</sup> Ad esempio, secondo il "Rare Disease Act of 2002", negli Stati Uniti una malattia è rara se colpisce meno di 200.000 abitanti; <https://www.govinfo.gov/content/pkg/STATUTE-116/pdf/STATUTE-116-Pg1988.pdf>

<sup>4</sup> Eurordis. "Survey of the delay in diagnosis for 8 rare diseases in Europe ('Eurordiscare 2')". 2007; [https://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact\\_Sheet\\_Eurordiscare2.pdf](https://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_Eurordiscare2.pdf)

<sup>5</sup> Eurordis. "Position Paper: Patients' Priorities and Needs for RD Research 2014-2020". October 2011; <https://www.eurordis.org/content/position-papers-0>

sone affette da una patologia rara, sostenendo il diritto all'equità nell'accesso alle cure e ponendo davanti agli occhi le sfide affrontate quotidianamente da una comunità che nel mondo include 300 milioni di persone. È proprio per questo che la zebra è considerata un simbolo per i pazienti affetti da malattie rare: le zebre sono rare ma bisogna ricordarsi che esistono<sup>6</sup>.

## 2. IL RUOLO DI EURORDIS

Un ruolo di fondamentale importanza sul piano politico è stato svolto da Eurordis, l'Organizzazione europea per le malattie rare. Si tratta di un'alleanza internazionale non governativa e senza scopi di lucro che raggruppa 956 associazioni di pazienti affetti da malattie rare di 73 Paesi<sup>7</sup>. Il comitato direttivo è composto esclusivamente da rappresentanti dei pazienti. La candidatura viene presentata dai membri dell'associazione di cui essi fanno parte; tuttavia, una volta eletti, essi sono tenuti ad agire indipendentemente dagli interessi di specifici pazienti o Paesi e a rappresentare gli interessi dell'intera comunità dei pazienti affetti da patologie rare all'interno di comitati istituzionali, gruppi di esperti o *task-force* a livello europeo (Le Cam e Bolz-Johnson in Pomey et al., 2019).

The Board is composed exclusively of patient advocates; their candidacy is presented by their affiliation member organization, but when elected they represent only themselves and act as a board of trustees, not on behalf of specific disease or country interests. [...] (Le Cam e Bolz-Johnson in Pomey et al., 2019: 239).

[...] The main functions of volunteers are to be patient representatives in EU institutional committees or expert groups, patient representatives in the ERNs, and active participants in internal task forces or committees, and to take on an advisory capacity in projects, and as online community managers (Le Cam e Bolz-Johnson in Pomey et al., 2019: 242).

---

<sup>6</sup> Secondo un aneddoto, il dottor T. E. Woodward, medico e ricercatore statunitense, era solito dire ai suoi studenti: "Se stai camminando per strada e senti un rumore di zoccoli dietro di te, non voltarti aspettandoti di vedere una zebra. Aspettati un cavallo". Con questa metafora Woodward invitava gli studenti a pensare, nel corso di una diagnosi differenziale, alle patologie più frequenti e quindi statisticamente più probabili piuttosto che a quelle meno comuni. Il termine "zebra" è entrato negli anni a far parte del gergo medico per indicare una condizione insolita e rara.

<sup>7</sup> <https://www.eurordis.org/it>

Raccogliere tutte le malattie rare a livello europeo in modo da ottenere visibilità ed essere riconosciuti come una comunità, una massa critica in grado di dare voce e far conoscere i bisogni e le aspettative di tutti i pazienti affetti da una malattia rara, è stata una strategia innovativa che ha cambiato il modo di considerare le malattie rare sul piano delle decisioni politiche e dei servizi.

Più in particolare, la strategia di Eurordis si è sviluppata in diverse direzioni: a una prima fase caratterizzata dalla facilitazione ai pazienti (*Patient Empowerment*), in cui la federazione ha sostenuto il valore del racconto delle storie di malattia anche quale strumento di auto-cura, ha fatto seguito una fase in cui la capacità di rappresentare bisogni, esigenze, ma anche preferenze ed esperienze dei malati ha assunto un'importanza crescente (*Patient Engagement*). Il ruolo della federazione ha successivamente avuto una profonda evoluzione, tale da farle acquisire una funzione para-istituzionale con notevole capacità di impatto presso le sedi preposte alla regolamentazione sanitaria, alla ricerca e sviluppo di farmaci, nonché all'autorizzazione all'immissione in commercio (*Patient Advocacy*).

Ciò che maggiormente qualifica la federazione è proprio l'azione di *advocacy*, la cui efficacia si misura nella capacità di essere presenti con un ruolo paritario in ogni processo decisionale che riguardi i propri iscritti, nella credibilità delle proposte in materia di regolamentazione sanitaria e socio-assistenziale, nell'impatto raggiunto nel trasmettere le conoscenze acquisite e nel comunicare informazioni utili ai pazienti. La stabilità degli organi interni, la trasparenza delle procedure, la capacità di attrarre nuovi iscritti e collaborare con le associazioni e, infine, la realizzazione di iniziative per l'*empowerment* dei pazienti, dei familiari e dei *caregiver* sono, inoltre, fattori decisivi per l'*accountability* della federazione, su cui si basa gran parte della sua autorevolezza. La trasparenza delle strutture di *governance* della federazione, oltre a essere un fattore attrattivo per il consolidamento e l'ampliamento degli iscritti, si è rivelato un elemento centrale della credibilità anche sul piano della funzione politica. Costituisce, inoltre, la chiave per il suo coinvolgimento a livello istituzionale: rappresentanti di Eurordis hanno preso parte a comitati tecnici dell'*European Medicines Agency* (EMA) di importanza strategica per le politiche sanitarie per i farmaci orfani e l'assistenza ai malati rari, quali il *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP), il *Paediatric Committee* (PDCO), il *Committee for Advanced Therapies* (CAT), il *Patient's and Consumers' Working Party* (PCWP). Tali comitati hanno avuto un ruolo importante

nella produzione di strumenti giuridici cardine dell'assistenza sanitaria e dello sviluppo di farmaci quali l'*Eu Regulation on Orphan Medicinal Products* (Regulation 141/2000), l'*Eu Regulation on Medicinal Products for Paediatric Use* (Regulation 1901/2006), e l'*Eu Regulation on Advanced Therapy Medicinal Products* (Regulation 1394/2007).

In questo quadro, merita ricordare come Eurordis abbia prodotto la *Charter for Collaboration in Clinical Research in Rare Diseases*, al fine di dare seguito all'atto con cui le due principali agenzie regolatorie internazionali – la *European Medicines Agency* (EMA) e la *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense – hanno voluto affermare il valore della partecipazione delle persone in tutte le fasi di autorizzazione di nuovi farmaci attraverso la stipula di un accordo che ne ha indicato principi e criteri di riferimento. Obiettivo generale è quello di condividere le migliori pratiche per il coinvolgimento dei pazienti in tutte le fasi di regolamentazione dei farmaci attraverso il supporto delle rispettive agenzie (EMA o FDA), al fine di sviluppare e ampliare le attività in questo settore. La Carta, in particolare, nel ribadire il valore della collaborazione tra pazienti e ricercatori nello sviluppo di nuovi farmaci, richiama l'attenzione sul tema della valorizzazione dei *Patient Reported Outcomes* (PROs) nello sviluppo di un protocollo di sperimentazione clinica. La Carta sottolinea inoltre l'importanza dei *Community Advisory Board* (CABs), costituiti da gruppi di pazienti con formazione specifica in grado di porsi quali consulenti esperti degli *sponsor* e di partecipare attivamente all'elaborazione di regole e procedure, alla programmazione dei lavori, alla definizione di linee-guida, allo sviluppo di protocolli clinici e alla discussione in merito all'impatto degli strumenti regolatori sui pazienti.

Un recente significativo sviluppo in questo senso è costituito dalla creazione di una rete di parlamentari rappresentanti dei pazienti dei diversi Stati dell'Unione al fine di creare gruppi informali di riferimento per lo stesso Parlamento europeo (*The Network of Parliamentary Advocates for Rare Diseases*)<sup>8</sup>.

In conclusione, l'esperienza di Eurordis in questi diversi ambiti ha dimostrato come la presenza di rappresentanti dei pazienti ai tavoli tecnici favorisce la trasparenza, l'affidabilità e con essa la fiducia dei cittadini, mentre il coinvolgimento nella valutazione e programmazione dei servizi sanitari ne migliora la qualità e rispondenza ai reali bisogni dei malati (Le Cam e Bolz-Johnson in Pomey et al., 2019: 255-256).

---

<sup>8</sup> <https://www.eurordis.org/content/launch-parliamentary-advocates-rare-diseases>

### 3. FARE SISTEMA: LA CREAZIONE DELLA RETE DI RIFERIMENTO EUROPEA

La direttiva europea per l'assistenza sanitaria transfrontaliera (direttiva 2011/24) riconosce ai cittadini europei il diritto a ricevere pari cure su tutto il territorio dell'Unione e la possibilità, quindi, di recarsi in una struttura sanitaria estera nel caso in cui nel proprio Paese non siano disponibili prestazioni sufficientemente specialistiche per la patologia, con spese a carico del sistema sanitario nazionale del Paese di residenza. Si tratta, come facilmente intuibile, di uno strumento giuridico di estrema importanza per i malati rari, penalizzati spesso dalla presenza di un esiguo numero di centri specialistici nel proprio Paese. Muovendo dalla base giuridica offerta dalla direttiva, la federazione Eurordis ha progettato e realizzato una rete di riferimento europea per le malattie rare – la *European Reference Networks* (ERNs) – nata dall'esigenza di “mettere a sistema” le competenze di pazienti esperti, centri di eccellenza, autorità sanitarie locali:

All that was needed was the formal networking structures that connect experts, hospitals and countries, to be developed under European networks of experts who can share their knowledge, giving expert advice, collaborating together to acquire new knowledge and push the pace of research. And so the idea of the European Reference Networks (ERN) was born (Le Cam e Bolz-Johnson in Pomey et al., 2019: 251-252).

ERNs have created a new space for clinicians and patients to work together with a common purpose and shared goal. ERNs started with a blank page which was an opportunity to put all stakeholders on the same footing, working in thematic groups and not individual rare disease. This space enabled patients to be accepted as equal partners and leaders for the first time (Le Cam e Bolz-Johnson in Pomey et al., 2019: 258).

I centri afferenti alle reti ERNs costituiscono, in altre parole, un punto di snodo operativo dell'intero sistema di assistenza sanitaria e di coordinamento delle iniziative e delle azioni a sostegno dei malati rari, nell'ambito dei quali i gruppi di pazienti esperti (*European Patient Advisory Groups* - EPAGs) svolgono funzioni di pianificazione delle iniziative, definizione delle priorità, valutazione dei centri esperti e della qualità e sicurezza delle prestazioni, indicazioni per cure centrate sui pazienti, formazione e informazione, raccolta e comunicazione delle esperienze dei pazienti. Tutto ciò consente un'applicazione concreta delle prerogative riconosciute ai pazienti affetti da malattie rare dai differenti dispositivi normativi. Gli EPAGs costituiscono, infatti, all'in-

terno degli ERNs, il gruppo di coordinamento della comunità dei pazienti, allo scopo di declinare l'applicazione delle iniziative nel modo più aderente possibile alle esigenze dei malati, realizzando un ponte tra gli ERNs medesimi, le istituzioni sanitarie e i cittadini.

Patient representatives are co-founders of the networks, co-authors of network applications, designated as co-chairs of working groups and clinical committees, and granted voting rights on network boards. The votes of a few patient representatives in any network will not ultimately influence or change the outcome of the voting, but it does clearly express that patient representatives in ERNs are recognized as equal partners. Credit must be given to the ERN Coordinators who unquestionably and without hesitation embrace patient involvement in the ERNs. The healthy culture of patient involvement in ERNs has been defined by the ERN Coordinators embracing active and meaningful patient involvement in the networks and is felt throughout the network governance structures and committees, helping to shape how all 900 members include patients in their discussions and activities (Le Cam e Bolz-Johnson in Pomey et al., 2019: 260).

La partecipazione a organismi e organizzazioni sovranazionali, quali le reti dei centri di ricerca e assistenza (ERNs), ha dato nuova legittimità al ruolo dei rappresentanti dei pazienti che è andata oltre la “competenza per esperienza” – ancora limitata alla conoscenza della propria malattia – per aprirsi a una dimensione istituzionale europea. Grazie a questo lavoro di rete, la comunità dei pazienti si estende virtualmente fino a includere tutti i malati a livello mondiale.

#### 4. LA PARTECIPAZIONE DELLE AP NELLO SVILUPPO DI UN PROTOCOLLO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA

La stessa EMA, in un recente Rapporto sul ruolo degli *stakeholder* nello sviluppo e nella valutazione di un farmaco<sup>9</sup>, ha evidenziato il contributo dei pazienti in quanto rappresentanti della propria comunità di riferimento all'interno di gruppi di lavoro, comitati e tavoli tecnici. L'input dei pazienti su aspetti scientifici è stato accolto spesso sin dalla fase di sviluppo di un farmaco, mentre la prestazione di una consulenza scientifica in risposta a una richiesta da parte di una compagnia farmaceutica ha riguardato tutti gli

---

<sup>9</sup> EMA. Stakeholder Engagement Report 2017: Patients, consumers, healthcare professionals, academics and their organisations. 2017; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/stakeholder-engagement-report-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/stakeholder-engagement-report-2017_en.pdf)

aspetti dello sviluppo di un farmaco, dalla presentazione al consumatore sino agli studi preclinici:

Patient input into scientific advice is an example of patient engagement in early dialogue in medicines development. When a company requests scientific advice, they can ask questions on all aspects of development of a medicine from its manufacture to preclinical studies and clinical trials. In 2017, 131 patients were involved in SA (n.d.a.: *scientific advice*), PA (n.d.a.: *protocol assistance*) and HTA (n.d.a.: *health technology assessment*) procedures at EMA. Patients participated both in writing and in person at discussion meetings with medicines developers (EMA, 2017: 23)<sup>10</sup>.

Una *survey* effettuata da EMA, discussa nel summenzionato Rapporto, ha evidenziato un forte impatto dei pazienti in particolare riguardo a temi quali la definizione della popolazione da arruolare, gli *endpoint* dello studio e la qualità della vita, la durata dello studio, la sicurezza, le informazioni in merito alle particolari condizioni del paziente date da alcune malattie, soprattutto rare, secondo una stima quantificata come segue:

- definizione della popolazione da arruolare: 18%;
- valutazione della fattibilità dello studio: 11%;
- individuazione degli *endpoint*: 19%;
- scelta del farmaco comparatore: 11%;
- valutazione della qualità della vita: 15%;
- definizione dello *standard of care*: 13%;
- altro: 12%.

Tale contributo ha rappresentato un notevole “valore aggiunto” riguardo ad aspetti cruciali definiti dagli sperimentatori come segue:

- individuazione di questioni precedentemente non prese in considerazione: 9%;
- rappresentazione delle condizioni reali di vita dei pazienti: 51%;
- capacità di offrire una prospettiva alternativa: 24%;
- nessun contributo: 7%;
- altro: 8%<sup>11</sup>.

A sostegno di tali conclusioni, il Rapporto dell'EMA offre alcuni esempi particolarmente significativi, tra cui merita riportare il contributo di

---

<sup>10</sup> Si veda nota precedente.

<sup>11</sup> Le percentuali, qui riportate dal Rapporto originale, non raggiungono il totale del 100% bensì il 99%. Si è preferito, tuttavia, citare fedelmente quanto descritto nel Rapporto.



un paziente affetto da una patologia autoimmune: «a patient provided comments about patient variability and study safety for medicine being developed to treat an autoimmune disease. The patient also highlighted specifically the signs and symptoms of adverse events that patients need to be made aware of. The patient's valuable input was incorporated into the final advice letter sent to the company» (EMA, 2017: 27).

Sempre nell'ambito dello sviluppo di farmaci "orfani", il contributo conoscitivo in merito alle reali condizioni di vita dei pazienti è stato positivamente accolto dagli sperimentatori, portando a una ridefinizione delle significatività relativa degli *endpoint* dei *trial* clinici in via di approvazione (EMA, 2017: 27).

Un ulteriore considerevole contributo delle associazioni dei pazienti è costituito dalla partecipazione ai tavoli tecnici deputati alla valutazione della sicurezza e qualità di farmaci e dispositivi sanitari: «During the pilot, patients participated in discussions at the CHMP (n.d.a.: *Committee for Medicinal Products for Human Use*) and gave their views on the benefits and risks of six medicines. The feedback from CHMP members and patients was positive and confirmed the benefit of including patients in discussions at the CHMP when the patient perspective could complement the assessment» (EMA, 2017: 28).

Si tratta, tuttavia, di una tendenza non ancora consolidata e fortemente disomogenea. Un'ulteriore rilevante indagine al riguardo ha evidenziato la necessità di un maggior intervento delle associazioni dei pazienti relativamente a dimensioni in cui il loro ruolo, pur essendo riconosciuto e apprezzato, non ha ancora realizzato appieno le sue potenzialità. Un ambito di particolare interesse e urgenza è rappresentato proprio dallo sviluppo di protocolli clinici, riguardo ai quali sono formulate le seguenti raccomandazioni:

- the participation of patient groups to EC-funded research projects, by simplifying the procedure for obtaining support during the application preparatory phase. Patient organisations collaborating with research groups by writing proposals to be included in the main project should be supported;
- patient representatives should be trained and provided with the financial support to contribute as fully-fledged partners in the definition of research priorities in the fields of their concern at the European and national levels;
- the development of research tools and infrastructures that include patient-driven governance and the sharing of results with patients;

- patient involvement in each step of the clinical trial protocol development to ensure literacy of patient information notices, informed consent forms, case record forms or self-administered questionnaires, report summary for patients, etc. patient involvement in steering and evaluation committees on research, HTA committees, ethics committees, research on clinical ethics. A sustainability plan should exist in order to support the participation of the patient;
- communication amongst involved scientists and patient organisations by setting up special sessions to report and discuss recently obtained scientific results in a non-specialised language should be promoted. Projects related to science communication (scientific reports in a non-specialised language, information booklets, sheets, etc.) would be welcome in order to establish closer links between researchers, policy and decision-makers, media, private sector, NGOs, citizens, etc.<sup>12</sup>

Il grado di effettiva incisività delle associazioni nella definizione e sviluppo di farmaci varia molto nei diversi contesti sanitari, come del resto dimostrato dall'applicazione disomogenea del Regolamento sui farmaci orfani tra i diversi Paesi dell'Unione: «Patients have been valued in creating the political need for ERNs, but this value, as an integral partner in delivery, is not a given and the rationale and reasoning for being included remains a constant battle. Patient involvement in the delivery of healthcare at an EU level, inherited from Eurordis' legacy of patient involvement in EU medicine regulation, was always ensured. However, whilst the 'gun' of patient involvement in healthcare delivery was loaded, it had yet to be fired» (Le Cam e Bolz-Johnson in Pomey et al., 2019: 255).

Analogamente, la capacità degli sperimentatori di accogliere e integrare i bisogni dei malati e di attivare una reale collaborazione con le associazioni dei pazienti soffre di una grande variabilità e necessita di una formazione specifica dei rappresentanti dei pazienti. Un nodo di svolta in questo senso è certamente costituito dallo sviluppo di una metodologia di valutazione e standardizzazione dei *Patient Reported Outcomes* (PROs), che sia adeguata all'esperienza dei malati e al contempo clinicamente apprezzabile dai medici sperimentatori, in grado cioè di creare un linguaggio comune tra pazienti e ricercatori.

---

<sup>12</sup> ProRaris. "Patient Involvement in Centres of Expertise for Rare Diseases" (a cura di Pia Amman). 2016; [https://www.prorararis.ch/data/documents/Teilbericht\\_PLinCentresofExpertiseforRD\\_September2016\\_final.pdf](https://www.prorararis.ch/data/documents/Teilbericht_PLinCentresofExpertiseforRD_September2016_final.pdf), 17-18.

5. VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DI UN FARMACO:  
I PROs, UNO STRUMENTO CONTROVERSO

L'eterogeneità e la variabilità individuale che caratterizzano le malattie rare costituiscono due rilevanti ostacoli nella definizione di criteri univoci di valutazione dei *Patient Reported Outcomes* (PROs). Pur in presenza di un quadro clinico noto, la natura dei sintomi, dei segni, degli organi interessati, così come la progressione della patologia, possono variare molto anche all'interno dello stesso gruppo familiare: un caso particolarmente eclatante in questo senso è costituito dalla malattia di Anderson-Fabry (Mancini e Zagarella, 2018). Anche la frequente presenza di comorbilità può rendere difficile la discriminazione tra i sintomi attribuibili alle diverse patologie e di conseguenza la determinazione di quali *outcomes* possano ritenersi correlati al farmaco sperimentale. La scarsa conoscenza della storia naturale della malattia e delle reali condizioni di vita dei pazienti, infine, spesso non consentono di attribuire il giusto peso all'efficacia del trattamento: «Thus, clinical information about the disease reported in medical literature may be misleading. And, at times, the outcomes considered critical by clinicians are not the same as the priorities of patients. In chronic, debilitating diseases such as most rare diseases, disease stabilisation 'is' improvement and may thus be considered as a meaningful outcome to patients» (Morel e Cano, 2017).

La mancanza di un'adeguata quantità di dati, sufficienti a effettuare analisi statistiche, rende indispensabile un'integrazione con ulteriori fonti di informazioni, quali le indagini di tipo qualitativo dirette a far emergere le condizioni quotidiane di vita dei pazienti. Lo sviluppo di criteri di valutazione dei PROs che integrino informazioni derivate da indagini qualitative pone, tuttavia, una questione di ordine epistemologico, data dalla necessità di "concettualizzare" l'esperienza soggettiva dei malati:

By doing so, we can begin to answer: the extent to which the subjective experience of rare disease can be conceptualised; which experiences vary and how; and which existing instruments adequately represent patients' experience. However, without sufficient information on the disease it can be problematic to conceptualise treatment benefit. This further emphasises the importance of fully integrating patients as partners to understand disease burden.

We believe that rare disease patient organisations can steer or even lead (in partnership with all other health stakeholders, including academia) most of the work to map out the

‘context of use’ (e.g. rare disease under consideration, stages of disease, sub-populations, healthcare system) and ‘concepts of interest’ (e.g. symptoms, functioning) (Morel e Cano, 2017).

La variabilità individuale nel controllo della progressione e nella risposta ai farmaci è, come noto, una caratteristica comune a molte patologie ed è oggetto del crescente interesse per la cosiddetta “medicina personalizzata”. Tale variabilità, nei casi ordinari, è corretta o perlomeno compensata, per un verso, dall’ampia disponibilità di dati di carattere biomedico e, per l’altro, dalla numerosità del campione che consente l’impiego di strumenti statistici. Entrambe le risorse non sono disponibili nel caso delle patologie rare, per le quali strumenti tradizionali come le statistiche psicometriche devono essere integrate da ricerche con metodo qualitativo. La correttezza della valutazione non deriva, quindi, da un’inferenza a partire dalla correlazione di un gran numero di dati, quanto piuttosto dalla capacità di formulare ipotesi e di esercitare il pensiero critico: si profila, in altre parole, la necessità di sviluppare un metodo clinico misto che sappia contemperare i metodi della ricerca qualitativa e quantitativa (Regnault et al., 2018). Tale metodo ha come obiettivo la trasformazione dell’esperienza vissuta della malattia in elementi concettuali che possano valorizzarne la potenzialità conoscitiva e far in modo da attribuire il corretto significato diagnostico a sintomi in apparenza di limitata rilevanza; un processo questo che pone nuovamente il paziente al centro anche nella standardizzazione dei PROs per le malattie rare, come dimostrato dal recente rapporto dell’*Advisory Panel on Rare Disease at the Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI)*<sup>13</sup>.

Un approccio che possa integrare parametri sia di ordine esperienziale sia riconducibili alla EBM deve fondarsi su misurazioni differenziate: il modello delle *Patient-Centered Outcomes Measures (PCOMs)* «include but are not limited to self-report instruments: they embrace all forms of clinical outcome assessments (COAs), namely ‘patient-reported outcome’ (PRO), clinician-reported (ClinRO), observer-reported (ObsRO) and performance outcome (PerfO) measures» (Morel e Cano, 2017).

---

<sup>13</sup> Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI). Charter of the Advisory Panel on Rare Disease. 2016. <http://www.pcori.org/sites/default/files/PCORI-Advisory-Panel-Rare-Disease-Charter.pdf>

Inoltre, le PCOMs hanno il pregio di essere adeguate allo scopo, ovvero:

In plain language, they should measure the right outcomes (that resonate with patients' daily experience of the disease, preferences, expectations and values) in the right patients (i.e. across a continuum of disease severity and manifestations).

At present, appropriate and fit-for purpose PCOMs do not exist for most rare diseases, and their use has been largely omitted across the medical and research community (Morel e Cano, 2017).

Al fine, dunque, di conseguire l'obiettivo di cure realmente centrate sul paziente, occorre individuare una misurazione di ciò che costituisce il suo reale interesse insieme alla valutazione di ciò che conta dal suo punto di vista, aspetti certamente correlati ma non necessariamente coincidenti.

#### 6. LA DEFINIZIONE DEGLI *OUTCOME* TRA ETICA MEDICA ED ETICA DELLA RICERCA

Come emerso nei paragrafi precedenti, nella definizione degli *endpoint* di un protocollo, la base informativa costituita dai dati derivanti dalla conoscenza che della malattia hanno i malati stessi, la loro "competenza per esperienza", ha una rilevanza notevole nello sviluppo dei cosiddetti "farmaci orfani". Le associazioni dei pazienti hanno posto al centro dell'attenzione il paziente in quanto persona o soggetto morale. Ciò richiede un chiarimento concettuale. Occorre, infatti, evitare un possibile *bias* dato da un frequente errore di prospettiva generato dalla sovrapposizione di considerazioni che rimandano a dimensioni di valore molto differenti e che meritano un'analisi etica distinta. Mentre, infatti, l'etica medica e la deontologia professionale ricomprendono certamente un atteggiamento di attenzione e valorizzazione dei bisogni sanitari dei pazienti, delle loro esigenze di assistenza e dell'aspettativa di un miglioramento della qualità della vita, lo sviluppo dei farmaci e il ruolo che i PROs hanno nell'individuazione degli *endpoint* dei protocolli riguardano più propriamente l'ambito dell'etica della ricerca. A tal fine, è essenziale la messa a punto di uno strumento versatile e in grado di integrare differenti criteri e prospettive. Questo comporta un lavoro di euristica a partire dal racconto della malattia per giungere a una descrizione classificabile all'interno di parametri apprezzabili sul piano clinico ai fini della definizione degli *endpoint* di una sperimentazione:

[...] Duchenne parents have learned including Patient Organisations in trial design and selection of endpoints can make drug development more efficient. [...] A clinical meaningful endpoint is an endpoint that directly measures how a patient feels (symptoms), functions (the ability to perform activities in daily life), or survives. Therefore, a primary endpoint should be a direct measure of one of these. A primary endpoint should generally not be a measure of something that is not important to the patient [...]. Often researchers and regulators only look at the burden of the medical intervention, where for many patients other factors add much more to the total burden of participation in a trial (Vroom, 2012).

Dimensione, questa, da non confondere con il riconoscimento di uno spazio di ascolto privilegiato per le preferenze, valori e precetti di fede dei pazienti che rimandano al rispetto della loro autonomia e dignità di *persone* secondo il paradigma bioetico maggiormente condiviso dalla stessa comunità scientifica e da professionisti sanitari.

In questo quadro, il contributo delle associazioni dei pazienti è centrale nella individuazione degli *outcome* che hanno maggior significato per i pazienti e che costituiscono dal loro punto di vista il miglior interesse da perseguire. Tali *outcome* possono riguardare bisogni, esigenze e interessi clinicamente apprezzabili dei pazienti, oppure aspetti più direttamente correlati alla qualità della vita e all'accettabilità psicologica e culturale dei trattamenti e degli interventi proposti. Gli *outcome* così individuati possono essere apprezzabili nella definizione degli obiettivi principali di un protocollo di sperimentazione clinica, in quanto portano un contributo conoscitivo preziosissimo soprattutto nel caso delle malattie rare. Altra cosa, tuttavia, è la misurazione del valore clinico degli *outcome* riportati dai pazienti, questione che per le malattie rare è particolarmente problematica e che rimanda a valutazioni di etica della ricerca. Come accennato, la definizione di criteri richiede l'integrazione di strumenti propri dell'analisi qualitativa al fine di integrare attraverso la raccolta diretta di informazioni presso il paziente i dati difficilmente reperibili sul piano strettamente quantitativo.

Tuttavia, è qui opportuno richiamare l'attenzione sulla possibile distorsione percettiva e interpretativa causata dall'attivazione inconsapevole di *bias* cognitivi, rinforzata psicologicamente dalla scarsità di dati sulle malattie rare. L'attribuzione del giusto peso ai PROs, ad esempio, può essere condizionata da una valutazione distorta della probabilità e gravità dei rischi o dalla sovrastima dei benefici attesi, entrambe generate da *bias* attivati da meccanismi di economia cognitiva. Tali meccanismi psicologici possono portare a preferire trattamenti o farmaci sperimentali sulla base di un'errata stima dei rischi o da

aspettative eccessive sui benefici, motivate da proiezioni emotive o associazioni analogiche. La consistenza e la pervasività di tali meccanismi nell'organizzazione cognitiva è oggetto di un'ampia riflessione multidisciplinare, in particolare nel settore economico e nell'ambito della decisione clinica (Kahneman, 2012).

Tali meccanismi, che hanno un significativo impatto nella stima del rischio, in ambito medico sono particolarmente frequenti anche nel processo diagnostico. La cosiddetta euristica della disponibilità, ad esempio, consiste nella tendenza a stimare un fenomeno/evento sulla base della sua disponibilità mnemonica ovvero di un facile recupero dalla memoria: più un certo tipo di informazioni è disponibile in memoria più frequente sarà il suo utilizzo. È un meccanismo di economia cognitiva che è certamente molto utile nella gran parte delle situazioni ma che può condurre a errori: infatti, la probabilità che quell'evento appartenga a una classe di eventi noti non sempre si basa su dati di realtà, ovvero sulla probabilità valutata su base statistica (ad esempio, su una base informativa di tipo epidemiologico), ma spesso si basa su quanto quell'evento richiama un evento noto a chi lo interpreta. È un errore molto frequente nel caso delle patologie rare, che può condurre a ritardi nella diagnosi anche di molti anni. D'altro canto, la gratificazione che può derivare dall'aver raggiunto una diagnosi che soddisfa il nucleo di sintomi cruciali per quell'ipotesi diagnostica (*search satisfying bias*), e dal vedere convalidata tale diagnosi da accertamenti successivi o dall'efficacia della terapia, può indurre a cessare la ricerca di altri fattori, ad esempio la presenza di comorbidità (Mechler et al., 2020). Nella stima dell'eziologia, infine, l'ancoraggio può condurre a non attribuire la reale rilevanza a un evento o di un'ipotesi se essa è in contrasto con il resto delle proprie conoscenze e a interpretare i fatti nuovi alla luce delle proprie convinzioni. La dissonanza cognitiva è ampiamente tollerata fino all'occorrenza di un numero di eventi non interpretabili all'interno della teoria in grado di generare una crisi irreversibile nel sistema. Una simile tolleranza per la dissonanza cognitiva si osserva anche nel contesto clinico e può condurre a una sovrastima o sottostima dei rischi della sperimentazione di un nuovo farmaco. Nell'analisi di un protocollo, il monitoraggio è fondamentale e può servire a verificare, oltre la presenza di eventuali criticità inattese, anche la fondatezza della propria valutazione, purché si resti consapevoli della possibile distorsione cognitiva data dall'interpretare i dati delle osservazioni descrivendoli come conseguenze inevitabili di condizioni cliniche che erano presenti sin dall'inizio (errore nell'analisi retro-

spettiva). Simili errori possono naturalmente condizionare sia l'identificazione degli *endpoint*, sia la stima del rapporto rischi/benefici di un protocollo clinico e possono condizionare la qualità e l'efficacia dei PROs.

#### 7. LE ASSOCIAZIONI IN QUANTO *STAKEHOLDER*: RIFLESSIONI METODOLOGICHE SULL'ETICA PROCEDURALE

La comprensione del possibile impatto dei *bias* cognitivi nella valutazione di dati ed eventi può incidere positivamente sulla standardizzazione dei PROs per le malattie rare. Lo sviluppo di strumenti per la standardizzazione o, perlomeno, per la corretta interpretazione dei PROs nelle malattie rare è parte centrale della realizzazione di *trial* clinici che consentano lo sviluppo di farmaci efficaci e con il minor numero di effetti collaterali per patologie particolarmente problematiche, come le malattie rare.

Obiettivo è tutelare il paziente come *persona*, tenendo insieme diverse dimensioni di valore (pertinenti all'etica medica per un verso e all'etica della ricerca per l'altro) tra le quali possono crearsi tensione e conflitto, che generano una difficoltà di composizione nell'interpretazione dell'efficacia di un trattamento, di una prestazione, di una tecnologia sanitaria. La questione teorica di cosa debba intendersi per “giusta” considerazione delle preferenze mostra, in realtà, una complessità inattesa che ha sollecitato lo sviluppo di un catalogo di metodi per la classificazione delle preferenze da parte del *Medical Device Innovation Consortium* (MDIC), che è divenuto ben presto una linea guida di riferimento:

The objective of the Catalog is to identify and provide an overview of a range of available patient-preference methods. The Catalog is intended to be a resource for researchers, industry sponsors, and FDA staff to consult when considering which patient-preference methods could be used when such data would be helpful in supporting development, regulatory, and postmarketing decisions related to medical technologies. Although the Catalog was developed, at least in part, in response to recent CDRH guidance (1), it is intended to be general enough to be a useful resource for sponsors, FDA staff, and other researchers considering the use of patient-preference methods in benefit-risk assessments of pharmaceuticals, biologics, and other health care products and services<sup>14</sup>.

---

<sup>14</sup> Medical Device Innovation Consortium (MDIC). “Medical Device Innovation Consortium (MDIC) Patient Centered Benefit-Risk Project (PCBR). Appendix A: Catalog of Methods for Assessing Patient Preferences for Benefits and Harms of Medical Technologies?”. April 22, 2015; <https://www.fda.gov/media/95591/download>, 3.



Nella stessa valutazione degli *outcome*, possono essere presi in considerazione criteri a ben vedere molto differenti tra loro quali il carico della malattia e i bisogni sanitari insoddisfatti, l'efficacia del trattamento in riferimento all'ipotesi iniziale, la percezione del miglioramento da parte del paziente, ma anche la significatività e il valore del miglioramento. Tali parametri fanno riferimento a criteri differenziati per livello di standardizzazione, complessità, natura e metodo di validazione, nonché per il valore che a essi è attribuito dai pazienti. La composizione di tali criteri richiede un'azione di *advocacy* da parte delle associazioni dei pazienti che, tuttavia, non può prescindere dal riconoscimento di esigenze di tipo epistemologico e metodologico che rimandano alla competenza della comunità scientifica e al lavoro degli sperimentatori. Nel tentativo di comporre le due prospettive, è stata ad esempio proposta la seguente scala di priorità in cui sono ricompresi fattori di valutazione relativi alle percezioni e alle preferenze dei pazienti (punti 3 e 4):

- 1) To characterize the disease burden and the level of unmet needs: use generic, well-validated, widely used measures of HRQoL.
- 2) To measure treatment impact and test specific hypotheses on drug efficacy: use well-validated measures, highly specific to a selected body function, for example, hand functioning, visual functioning, and cognitive functioning.
- 3) To assess patient perception of change: use study specific diaries that capture variations in symptom frequency and severity and the impact of these variations on patients' daily lives.
- 4) To document meaningfulness of change: ask patients about their individual, personal appraisal of benefits vs. risks using innovative approaches such as qualitative interviewing in the context of clinical trials (Lanar et al., 2020).

Per quanto detto sinora, le associazioni potrebbero avvalersi di una procedura deliberativa complessa basata sull'integrazione di criteri morali pertinenti ai due diversi piani – quello delle valutazioni biomediche/cliniche e quello delle valutazioni/preferenze – e ai diversi *stakeholder*. Un possibile metodo è fondato sull'etica procedurale, ovvero sulla condivisione di principi e regole che guidano il conseguimento di una scelta comune. Tale procedura decisionale, diretta ad attribuire il “giusto peso” a dimensioni morali differenti, assume la possibilità teorica di una convergenza sul linguaggio morale e sui presupposti e le regole della discussione, secondo il modello deliberativo proposto da Norman Daniels (Daniels, 2016).

Un ulteriore sviluppo dell'etica procedurale è rappresentato dal metodo definito *Multi Criteria Decision Analysis* (Baltussen et al., 2019; Marsh

et al., 2016; Thokala et al., 2016). Tale metodo è diretto a comporre interessi potenzialmente divergenti in contesti complessi, tra cui tipicamente l'allocazione delle risorse sanitarie e la valutazione delle prestazioni e delle tecnologie sanitarie, attraverso la determinazione della pertinenza morale e del peso relativo dei diversi interessi e del tipo di deliberazione perseguita (ad esempio, compositiva, di *trade off*, reversibile o meno). Il *Multi Criteria Decision Analysis* (MCDA) può essere definito alla stregua di «an umbrella term to describe a collection of formal approaches which seek to take explicit account of multiple criteria in helping individuals or groups explore decisions that matter» (Baltussen et al., 2019: 1284). Un impiego particolarmente promettente dell'MCDA è, ad esempio, relativo all'individuazione dei rischi che i pazienti considerano accettabili a fronte dei benefici attesi, valutazione nella quale le preferenze e priorità individuali giocano un ruolo importante accanto a considerazioni di carattere biomedico.

L'etica procedurale può rivelarsi di grande utilità nella definizione degli *endpoint* secondari in cui gli aspetti valoriali relativi alla qualità della vita assumono particolare significato. Più controverso appare, invece, nella definizione degli *endpoint* primari, il bilanciamento tra la definizione clinica, che rimanda al piano biomedico in cui sono ricompresi i bisogni e le esigenze dei pazienti, e l'accoglimento delle preferenze individuali che rimandano al piano esperienziale, difficilmente quantificabile. Tale difficoltà riguarda in primo luogo la questione epistemologica relativa alla standardizzazione di criteri in grado di tradurre le preferenze in dati coerenti e sufficientemente stabili, difficoltà che appare acuita dalla scarsa numerosità del campione dei pazienti potenzialmente interessati (Anderson e McCleary, 2016; Lanar et al., 2020).

## 8. ALCUNE RIFLESSIONI CONCLUSIVE

Il ruolo delle associazioni dei pazienti per la ricerca sulle malattie rare rappresenta il punto di caduta di un complesso percorso che ha avuto il suo avvio con iniziative di *Patient Empowerment* e *Patient Engagement*. Come discusso nei paragrafi precedenti, tale percorso, che è giunto a una fase di riconosciuta azione politica o di *Patient Advocacy*, trova una delle sue applicazioni più significative, nel caso delle malattie rare, nel sostegno alla ricerca

sui farmaci orfani e nella partecipazione attiva dei pazienti alla definizione del disegno di un protocollo sperimentale.

La ricerca di criteri di standardizzazione dei PROs, come visto, costituisce una condizione ineludibile ai fini di una partecipazione qualificata e realmente competente dei pazienti affetti da malattie rare allo sviluppo di farmaci che rispondano effettivamente ai loro bisogni sanitari. Proprio tale ricerca, tuttavia, costituisce per questo gruppo di malattie una sfida sul piano epistemologico, clinico, etico e politico.

Sul piano dell'etica della ricerca, tale difficoltà si traduce nella necessità di definire un metodo in grado di contemperare il bene biomedico e il miglior interesse del paziente con le sue preferenze e valori, considerazione quest'ultima particolarmente problematica e non riconducibile all'ambito dell'etica medica focalizzata esclusivamente sul perseguimento del bene biomedico del paziente (Pellegrino e Thomasma, 1992).

Inoltre, la giusta valorizzazione dei PROs costituisce parte dell'impegno pubblico delle associazioni dei pazienti di porre il paziente al centro dell'interesse clinico in quanto persona. Si può osservare, infatti, come lo sforzo di sviluppare uno strumento tecnico per la valorizzazione dei PROs anche nelle malattie rare, a fronte delle difficoltà sinora evidenziate, non ha un significato esclusivamente clinico. Anch'essa, in quanto parte dell'azione di *advocacy* esercitata dalle associazioni dei pazienti, ha un profondo significato politico. Il ruolo dei rappresentanti dei pazienti all'interno dei comitati tecnici di istituzioni sanitarie di primo piano, impegnate nella ricerca di nuovi farmaci, ha quindi un significato che va oltre il semplice riconoscimento dell'azione politica delle associazioni dei pazienti per divenire un aspetto dell'avanzamento degli strumenti di partecipazione democratica dei cittadini alle decisioni sanitarie. Inoltre, il loro contributo di competenze, esperienze e conoscenze può costituire un fattore decisivo per la declinazione di nuovi paradigmi nella ricerca scientifica sui farmaci orfani e per delineare un nuovo modello di medicina.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Anderson, M., McCleary, K. K. (2016). On the path to a science of patient input. *Science Translational Medicine*, 8(336), 336ps11.  
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6730>
- Baltussen, R., et al. (2019). Multicriteria Decision Analysis to Support Health Technology Assessment Agencies: Benefits, Limitations, and the Way Forward. *Value in Health*, 22(11), 1283–1288.  
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.06.014>
- Benjamin, K., et al. (2017). Patient-Reported Outcome and Observer-Reported Outcome Assessment in Rare Disease Clinical Trials: An ISPOR COA Emerging Good Practices Task Force Report. *Value in Health*, 20(7), 838–855. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.05.015>
- Daniels, N. (2016). Accountability for Reasonableness and Priority Setting in Health. In E. Nagel e M. Lauerer (Eds.), *Prioritization in Medicine* (pp. 47–56). Springer International Publishing.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-319-21112-1\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-21112-1_4)
- Forman, J., et al. on behalf of the International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD). (2012). The need for worldwide policy and action plans for rare diseases: Worldwide policies on rare diseases. *Acta Paediatrica*, 101(8), 805–807.  
<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02705.x>
- Kahneman, D. (2012). *Pensieri lenti e veloci*. Mondadori.
- Lanar, S., et al. (2020). To what degree are orphan drugs patient-centered? A review of the current state of clinical research in rare diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15, 134.  
<https://doi.org/10.1186/s13023-020-01400-0>
- Mancini, E., Zagarella, R. M. (2018). Il concetto di “diagnosi fuzzy”: Una applicazione alla malattia di Anderson-Fabry. *Medicina e Morale*, 67(5), 507–524. <https://doi.org/10.4081/mem.2018.554>
- Marsh, K., et al. (2016). Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR

- MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health*, 19(2), 125–137.  
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.12.016>
- Mechler, K., et al. (2020). Disease awareness or subtle product placement? Orphan diseases featured in the television series “House, M.D.” - a cross-sectional analysis. *BMC Medical Ethics*, 21(1), 20.  
<https://doi.org/10.1186/s12910-020-0463-x>
- Morel, T., Cano, T. M. and S. J. (2017). Measuring what matters to rare disease patients – reflections on the work by the IRDiRC taskforce on patient-centered outcome measures. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 171. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0718-x>
- Nguengang Wakap, S., et al. (2020). Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: Analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics*, 28(2), 165–173.  
<https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
- Pellegrino, E. D., Thomasma, D. C. (1992). *Per il bene del paziente. Tradizione e innovazione nell’etica medica*. San Paolo Edizioni.
- Pomey, M.-P., Denis, J.-L., Dumez, V. (Eds.). (2019). *Patient Engagement: How Patient-provider Partnerships Transform Healthcare Organizations*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-14101-1>
- Regnault, A., Willgoss, T., Barbic, S., On behalf of the International Society for Quality of Life Research (ISOQOL) Mixed Methods Special Interest Group (SIG). (2018). Towards the use of mixed methods inquiry as best practice in health outcomes research. *Journal of Patient-Reported Outcomes*, 2(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s41687-018-0043-8>
- Richter, T., et al. (2015). Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value in Health*, 18(6), 906–914.  
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.05.008>
- Slade, A., et al. (2018). Patient reported outcome measures in rare diseases: A narrative review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1), 61.  
<https://doi.org/10.1186/s13023-018-0810-x>

Stoller, J. K. (2018). The Challenge of Rare Diseases. *Chest*, 153(6), 1309–1314. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.12.018>

Thokala, P., et al. (2016). Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health*, 19(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.12.003>

Vroom, E. (2012). Is more involvement needed in the clinical trial design & endpoints? *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7(Suppl 2). <https://doi.org/doi:10.1186/1750-1172-7-S2-A38>

# ASPETTI ETICI DELL'USO COMPASSIONEVOLLE DEI FARMACI: IL CASO DELLE MALATTIE RARE

Marco Annoni

«Improvvisamente fu chiaro come il sole:  
correvamo su binari paralleli ma completamente  
diversi, come se la ricerca per la scienza fosse una cosa,  
mentre la nostra lotta per la vita fosse un'altra.  
Come se noi fossimo nel mondo reale e loro in quello  
delle soluzioni astratte, e i due mondi,  
separati da una spessa lastra di cristallo,  
non potessero comunicare»

(A. Odone, 2011. *L'olio di Lorenzo. Una storia d'amore*. p. 91)

## 1. INTRODUZIONE

Per alcuni pazienti le terapie già approvate e disponibili in commercio non sono sufficienti a soddisfare le proprie necessità terapeutiche – o perché tali terapie si sono già rivelate inefficaci, o perché non possono essere somministrate a causa di altri fattori (ad es. altre comorbidità), o perché non esistono ancora delle terapie per trattare la particolare condizione patologica da cui sono affetti. Il caso delle “malattie rare” è, sotto questo aspetto, particolarmente significativo. A livello europeo si definisce “malattia rara” una malattia che colpisce non più di cinque persone ogni diecimila abitanti (Zagarella e Mancini, 2020).<sup>1</sup> Secondo gli studi, si stima che oggi vi siano oltre 350 milioni di persone (il 3.5%-5.9% della popolazione mondiale) affette da

---

<sup>1</sup> Nel presente capitolo userò la definizione adottata a livello europeo, e recepita anche dal recente DM 7/9/2017, secondo cui per “malattia rara” si intende una «malattia la cui prevalenza, intesa come il numero di casi presenti su una data popolazione, non superi la soglia di cinque casi su diecimila persone, e sia inclusa in una delle seguenti liste di riferimento: lista EMA (collegata ai pareri espressi dal Comitato medicinali orfani - COMP); lista del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore Sanità». In altri paesi si adottano differenti definizioni. Sulla difficile questione di definire cosa sia una “malattia rara”, però, si vedano Mancini e Zagarella (2018) e Zagarella e Mancini (2020).

malattie rare (Nguengang Wakap et al., 2019). La maggioranza (75%) di queste malattie colpisce i neonati e i bambini, il 30% dei quali muore entro i primi cinque anni di vita (Slade et al., 2018). Purtroppo, al momento per il 95% di tali malattie rare non esiste alcuna cura validata e approvata (Slade et al., 2018; Zagarella e Mancini, 2020). In molti casi i pazienti affetti da malattie rare sono dunque costretti a sostenere gravi rischi e sofferenze senza avere a loro disposizione alcuna terapia approvata per trattare la propria patologia. Per questi pazienti rimasti senza opzioni terapeutiche, l'unica strada praticabile consiste nel ricorrere a una terapia sperimentale.

Esistono due modalità principali attraverso cui un paziente può ricevere un farmaco sperimentale. La prima modalità, che è anche la più comune, consiste nel partecipare a uno studio clinico. Lo scopo primario degli studi clinici, infatti, è precisamente quello di accertare i profili di efficacia e sicurezza di terapie non ancora approvate e, pertanto, definite sperimentali (Annoni e Nardini, 2019). Tuttavia, non tutti i pazienti possono partecipare agli studi clinici. Ogni sperimentazione clinica, infatti, prevede dei precisi criteri di inclusione e selezione dei propri partecipanti. Tali criteri sono fondamentali per garantire che la sperimentazione possa avere un esito quanto più possibile oggettivo, mitigando vari fattori confondenti che altrimenti ne comprometterebbero il risultato (Annoni e Boniolo, 2020).<sup>2</sup> A causa della selettività di tali criteri, però, spesso i pazienti gravi, affetti da malattie rare, terminali o che presentano più comorbidità sono esclusi dalle sperimentazioni cliniche.

Per i pazienti che sono rimasti senza opzioni terapeutiche, ma che non possono partecipare agli studi clinici, l'unica possibilità residuale è ricevere un farmaco sperimentale per “uso compassionevole” (UC). In generale, l'UC prevede che un medico chieda a una casa farmaceutica, in via del tutto eccezionale, l'accesso a una terapia sperimentale al di fuori degli studi per ragioni “di compassione” nei confronti di un paziente. In alternativa, le stesse case farmaceutiche possono prevedere dei programmi di UC da affiancare alle sperimentazioni cliniche o nel momento che separa la fine della sperimentazione dall'immissione in commercio, così da espandere l'accesso

---

<sup>2</sup> Ad esempio, se una sperimentazione arruolasse solo pazienti terminali per testare un farmaco salvavita, sarà molto difficile determinare in che proporzione la mortalità misurata alla fine dello studio sia dovuta all'inefficacia del farmaco sperimentale o alla semplice presenza di pazienti in condizioni già terminali.



a una terapia sperimentale che si è dimostrata promettente attraverso un protocollo standardizzato per più pazienti. In teoria, l'UC permette dunque a pazienti in condizioni gravi o terminali – che hanno esaurito tutte le opzioni terapeutiche, ma che non possono accedere agli studi clinici – di ricevere terapie sperimentali che, pur non essendo ancora state autorizzate, si ritiene possano comunque offrire loro dei benefici.<sup>3</sup>

Tuttavia, l'UC solleva anche profondi interrogativi etici perché implica un potenziale conflitto tra due istanze morali *prima facie* legittime: da una parte vi è il desiderio di migliorare o estendere la vita di persone affette da patologie gravi o terminali tramite il ricorso a terapie sperimentali; dall'altra vi è, invece, la necessità di mantenere efficiente il sistema della sperimentazione clinica, il quale produce benefici per un numero assai maggiore di persone (Caplan e Bateman-House, 2015).

Il presente capitolo intende offrire una panoramica delle principali questioni etiche che pertengono l'UC di farmaci non approvati, con un particolare riferimento al contesto italiano e al caso delle malattie rare.<sup>4</sup> A questo fine quanto segue è suddiviso in sette sezioni. Nella prima (i) sarà brevemente introdotta la storia e il contesto normativo dell'UC. Nelle successive sezioni saranno quindi prese in considerazione sei questioni bioetiche fondamentali riguardo all'UC: (ii) il problema del bilanciamento tra benefici e rischi dei programmi di UC; (iii) il rapporto tra UC, autonomia e consenso informato; (iv) il ruolo professionale del medico di fronte alla possibilità di proporre ai pazienti il ricorso all'UC; (v) il ruolo dei comitati etici nel mediare le richieste di UC; (vi) il problema dell'equità di accesso all'UC; (vii) il ruolo dei programmi di UC nel contribuire al progresso della ricerca scientifica.

---

<sup>3</sup> Per queste tipologie di pazienti, dunque, l'UC rappresenta spesso l'unica possibilità terapeutica residua. Inoltre, l'UC può rappresentare l'unica possibilità di ricevere una terapia anche per le persone affette da malattie “orfane” per cui non è previsto l'avvio di alcuna sperimentazione clinica. Esiste poi un altro caso, anche se meno frequente, ed è quello in cui l'UC «enables access to treatment when an intervention lacks approval within a country whose market is too small to provide an incentive for manufacturers to seek registration» (Walker, Rogers e Entwistle, 2014, p. 3).

<sup>4</sup> Questo capitolo si concentrerà solo sui farmaci sperimentali, e dunque non saranno trattati se non marginalmente le terapie avanzate e i dispositivi medici, i quali seguono in parte regole e normative diverse. Inoltre, utilizzerò la dicitura generale “terapia non approvata” per riferirmi sia alle terapie del tutto nuove, sia alle terapie utilizzate “off-label”, e cioè che vengono utilizzate per patologie o secondo modalità per le quali non sono state originariamente testate e/o approvate.

## 2. L'USO COMPASSIONEVOLLE: CENNI STORICI E NORMATIVI

Storicamente, le prime norme per consentire l'UC risalgono agli anni '60 (Bhules, 2011).<sup>5</sup> Il dibattito bioetico internazionale sull'UC ha poi subito una svolta fondamentale negli anni '80, quando alcuni attivisti per i diritti dei malati di AIDS organizzarono una serie di proteste per chiedere l'accesso alle terapie allora in sperimentazione (Caplan e Bateman-House, 2015; Darrow et al., 2015). Il termine stesso "uso compassionevole" fu introdotto in questa occasione proprio per indicare i programmi di accesso "compassionevole" per le persone malate di AIDS – malattia per la quale, al tempo, non esistevano ancora terapie efficaci e approvate (Caplan e Bateman-House, 2015). Successivamente, altri programmi simili di UC furono aperti anche per i malati di cancro (Bazell, 1998; Burke, 2002). Più recentemente, il dibattito bioetico internazionale ha riguardato l'utilizzo di terapie sperimentali per prevenire e contrastare la pandemia di Ebola in Africa (Shah, Wendler e Danis, 2015; CNB, 2015; WHO, 2015).<sup>6</sup>

Infine, in Italia, il dibattito intorno all'UC si è intensificato a seguito dei noti casi che hanno riguardato le presunte cure "Di Bella" e "Stamina", come sottolineato anche dal Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB, 2015; Annoni e Zagarella, 2018; Zagarella e Annoni, 2019).

Oggi l'UC di terapie non approvate è previsto da tutte le principali linee guida bioetiche. La *Dichiarazione di Helsinki*, ad esempio, sancisce che «In the treatment of an individual patient, where proven interventions do not exist or other known interventions have been ineffective, the physician ... may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering». Le norme che regolano l'UC variano però considerevolmente da paese a paese. Leggi specifiche per l'UC sono presenti negli Stati Uniti, in Canada, Australia e Brasile (Bedell, 2010; Walker, Rogers e Entwistle, 2014; Balasubramanian et al., 2016; Borysowski, Ehni e Górski, 2017). Oggi più della metà dei paesi

---

<sup>5</sup> Negli Stati Uniti, ad esempio, l'accesso ai medicinali non sperimentati era già praticato su base informale fin alla creazione della FDA nel 1906. Tale pratica rimase senza una normativa precisa fino al 1962, quando furono introdotte le prime procedure per utilizzare le "investigational new drug" (IND) con scopi terapeutici.

<sup>6</sup> [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130997/WHO\\_HIS\\_KER\\_GHE\\_14.1\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130997/WHO_HIS_KER_GHE_14.1_eng.pdf).

europei possiede norme dedicate per l'UC (De Panfilis, Satolli e Constantini, 2018).<sup>7</sup> Vi sono poi diversi paesi, come ad esempio il Giappone e la Cina, in cui è possibile somministrare trattamenti su base compassionevole anche in assenza di norme apposite (Bedell, 2010; Balasubramanian et al., 2016; Tsuyuki et al., 2016).

In Italia, la normativa di riferimento per l'UC è il DM 7/9/2017 “Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”.<sup>8</sup> A livello generale, il DM 7/9/2017 (art.1) definisce “uso compassionevole” l'uso terapeutico di: (i) medicinali non ancora autorizzati, sottoposti a sperimentazione clinica; (ii) medicinali provvisti dell'autorizzazione all'immissione in commercio per indicazioni diverse da quelle autorizzate (definiti medicinali per usi “off label”); (iii) medicinali autorizzati ma non ancora disponibili sul territorio nazionale. Accanto a questa definizione, il DM 7/9/2017 distingue due modalità di UC: “l'uso terapeutico nominale” e “i programmi di uso espanso”.<sup>9</sup> Il primo si riferisce all'«impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole su base nominale per un singolo paziente, in base alle evidenze scientifiche e non nell'ambito di un protocollo clinico definito»; mentre il secondo si riferisce all'«impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole in più pazienti, sulla base di un protocollo clinico definito e identico per tutti i pazienti». Se l'uso nominale riguarda quindi un paziente singolo e prevede un'applicazione terapeutica personalizzata, il programma di uso espanso consiste invece nell'estensione di uno stesso protocollo terapeutico standardizzato a più pazienti, spesso in concomitanza a una sperimentazione clinica.

---

<sup>7</sup> A livello europeo, l'articolo 83 della Regulation (EC) No 726/2004, stabilisce che «Member States may make a medicinal product for human use ... available for compassionate use ... to a group of patients with a chronically or seriously debilitating disease or whose disease is considered to be life-threatening, and who can not be treated satisfactorily by an authorised medicinal product. The medicinal product concerned must either be the subject of an application for a marketing authorisation ... or must be undergoing clinical trials».

<sup>8</sup> Questa legge sostituisce il precedente DM 8/5/2003 “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”, il quale è stato a lungo giudicato manchevole sotto più aspetti (cfr. CNB, 2015).

<sup>9</sup> Dall'inglese “expanded access programs”; in altri casi vengono anche chiamati “special access programs” (SAPs) (Walker, Rogers, and Entwistle, 2014).

### 3. RISCHI E BENEFICI DEI PROGRAMMI DI USO COMPASSIONEVOLLE

Esistono diverse ragioni morali che possono giustificare l'istituzione (o l'estensione) di “percorsi o programmi di UC” (da ora in poi PUC) per terapie non approvate.<sup>10</sup> Tra queste, le principali riguardano, rispettivamente, considerazioni di compassione o beneficenza, il rispetto dell'autonomia personale e l'equità nell'accesso alle cure (Raus, 2016).<sup>11</sup> In questa sezione sarà presa in esame solo la prima di queste giustificazioni mentre le altre due saranno affrontate nelle sezioni successive (cfr. Sezioni 3 e 5).

Come notato in precedenza, per alcune persone affette da malattie gravi, terminali o rare, l'istituzione di un PUC può rappresentare l'unica alternativa per migliorare o prolungare la propria vita. Inoltre, anche prescindendo da possibili benefici clinici, la possibilità di ricevere farmaci sperimentali tramite un PUC può comunque offrire ai pazienti almeno una speranza – o la consapevolezza che niente sia stato lasciato “di intentato”. Combinate insieme, queste ragioni offrono una robusta giustificazione morale *prima facie* a favore dell'istituzione dei PUC e/o di una loro ulteriore estensione a pazienti rimasti privi di opzioni terapeutiche (Bunnik, Aarts e van de Vathorst, 2018).

Chiaramente, però, la forza di tale giustificazione è proporzionale ai benefici che i PUC possono realmente offrire ai pazienti. Attualmente non esiste un registro di tutti i PUC avviati.<sup>12</sup> Inoltre, spesso i PUC non prevedono la raccolta sistematica di dati in quanto la loro finalità primaria è terapeutica e non conoscitiva (Walker, Rogers e Entwistle, 2014). Tuttavia, esiste la possibilità di stimare tali rischi e benefici indirettamente a partire dai dati che riguardano le terapie non approvate durante le varie fasi di sperimentazione. Gli studi suggeriscono che in media il tempo minimo che separa il primo

---

<sup>10</sup> Nel resto del capitolo con la sigla “PUC” mi riferirò indistintamente sia a programmi ad accesso nominale, sia a programmi ad accesso espanso, distinguendo poi nel testo tra i due ove necessario.

<sup>11</sup> Un'altra possibile giustificazione morale riguarda il contributo che i PUC possono avere per la conoscenza e dunque “per i beni comuni”; (Walker, Rogers e Entwistle, 2014; Caplan e Bateman-House, 2015; cfr. la sezione 2.5; inoltre occorre sottolineare che esistono approcci bioetici diversi che non declinano la compassione o la solidarietà all'interno del quadro di riferimento meta-etico proprio del princialismo classico proposto da Beauchamp e Childress (2017).

<sup>12</sup> Spesso tali registri non esistono nemmeno per i singoli paesi come USA o Italia (cfr. Caplan e Bateman-House, 2015). In questo senso una parziale eccezione è quella della Francia (cfr. Bunnik, Aarts e van de Vathorst 2018).

studio clinico sull'uomo (fase 0 o I) dall'entrata in commercio di un farmaco è superiore a 7 anni (Raus, 2016; Kaitin, 2010). Come è noto, solo una piccola percentuale di tutte le terapie farmacologiche supera tutte le diverse fasi di sperimentazione clinica. Alcuni studi suggeriscono che i fallimenti delle terapie sperimentali sono dovuti a ragioni di sicurezza (inclusa la tossicità) nel 20.5% dei casi e alla mancanza di efficacia nel 35.3% dei casi (DiMasi, 2001); la probabilità di benefici clinicamente significativi da studi clinici a uno stadio iniziale non supera il 10% (Darrow et al., 2015).<sup>13</sup> Un'analisi su 1442 farmaci sperimentali sviluppati da 50 compagnie farmaceutiche ha concluso che la probabilità di un farmaco di essere approvato è rispettivamente del 11,83% (fase I-II), 35.52% (fase II-III) e 61,95% (fase III e successive procedure di approvazione) (DiMasi et al., 2016). Di tutte le terapie oncologiche che entrano in fase I, ad esempio, solo il 26% viene infine approvato, mentre le percentuali sono rispettivamente del 34% e del 57% per le fasi II e III (Hay et al., 2014). In sintesi, la maggioranza delle terapie sperimentali non raggiunge il mercato, o perché inefficace o perché giudicata troppo pericolosa.

Esiste poi un caso a parte, e cioè quello delle terapie che hanno già superato la fase di sperimentazione clinica ma che non sono state ancora approvate dalle autorità competenti per essere immesse sul mercato. A seconda del paese considerato il tempo che separa la fine della sperimentazione dall'immissione in commercio può infatti variare considerevolmente, arrivando fino a un anno in quei paesi in cui i prezzi sono il risultato dell'accordo tra i produttori e i servizi sanitari nazionali (come Francia e Italia)(Hyry et al., 2015). Chiaramente, per queste terapie i profili di rischio ed efficacia sono in genere molto più definiti rispetto a quelli delle terapie ancora sperimentali (Hyry et al., 2015).

Oltre ai rischi personali dovuti alla scelta di assumere terapie non approvate, però, vi è una seconda serie di argomenti che possono mettere in questione la giustificabilità morale dei PUC o, se non altro, offrire degli argomenti per limitarne l'utilizzo solo a dei casi specifici. Questi argomenti – che costituiscono il vero fuoco problematico del dibattito sulla giustificabilità morale dei PUC – riguardano la tensione fondamentale che si crea tra la

---

<sup>13</sup> Un recente studio su 640 terapie farmacologiche in stadio di sviluppo avanzato ha concluso che la maggioranza ha fallito dopo o durante uno studio clinico decisivo per ragioni di inefficacia (57%) e sicurezza (17%) (Hwang et al., 2017).

finalità *clinico-terapeutica* (e, nel caso dei PUC nominali, *individuale*) dell'UC e la finalità *epistemica* (e di *popolazione*) propria della ricerca biomedica.<sup>14</sup>

Un primo argomento in questo senso è che l'esistenza dei PUC (o una loro eccessiva estensione) può disincentivare i pazienti dall'arruolarsi negli studi clinici, rallentando così la ricerca scientifica. A parità di condizioni, infatti, vi possono essere dei vantaggi concreti per chi assume una terapia attraverso un PUC invece che in uno studio clinico. Negli studi clinici, infatti, i partecipanti vengono di solito randomizzati in gruppi differenti, almeno uno dei quali è un gruppo di controllo (Annoni e Nardini, 2019). Chi viene assegnato a un gruppo di controllo può ricevere un *placebo* al posto della terapia sperimentale, di fatto azzerando le proprie probabilità di ottenere un beneficio clinico significativo. Chi riceve la terapia attraverso un PUC ha, invece, almeno la certezza di non ricevere un placebo. Alcuni studiosi hanno sostenuto che il contrasto tra PUC e studi clinici sia evidente a partire da alcuni casi esemplari (Walker, Rogers e Entwistle, 2014). Negli anni '80, per esempio, gli studi per testare la desossinosina come trattamento per l'HIV hanno subito un forte rallentamento dovuto al fatto che lo stesso farmaco fosse disponibile attraverso un PUC. Uno studio più recente ha suggerito che, in generale, gli studi randomizzati in doppio cieco con controllo placebo (RCTs) per cui sono previsti dei PUC impiegano più tempo sia per essere completati, sia per arruolare il numero sufficiente di pazienti rispetto ad altri RCTs per i quali i PUC non sono previsti (Hamilton, Lyman, and Peppercorn, 2010). D'altra parte, altri studi suggeriscono conclusioni in parte divergenti. Una revisione di 36 studi pubblicati sulla sclerosi amiotrofica laterale, ad esempio, ha concluso che l'arruolamento non era stato rallentato dal fatto che il farmaco fosse disponibile anche al di fuori della sperimentazione (Bedlack et al., 2008). Inoltre, scegliendo con cura i criteri di inclusione, in alcuni casi è stato possibile organizzare contemporaneamente RCTs e PUC con la stessa terapia farmacologica senza che i secondi abbiano sottratto volontari ai primi (Rabourn e Bedlack, 2014).

Un secondo argomento contro i PUC (o a favore di una loro limitazione) riguarda poi l'impatto che i risultati clinici – per quanto provvisori e parziali – ottenuti in tali programmi possono avere per la ricerca biomedica dal punto

---

<sup>14</sup> Su questo aspetto un caso che ha avuto un grosso impatto sul dibattito americano è stato quello che ha portato alla sentenza *Abigail Alliance v. von Eschenbach*; cfr. [https://www.scotusblog.com/archives/07-444\\_ob.pdf](https://www.scotusblog.com/archives/07-444_ob.pdf); *Abigail Alliance*: <http://www.abigail-alliance.org/story.php>

di vista delle aziende farmaceutiche. Un risultato clinico negativo ottenuto in un PUC (ad. es. un mancato beneficio clinico), potrebbe infatti tradursi nell'abbandono di una determinata linea di ricerca, nella necessità di dover intraprendere maggiori test inizialmente non previsti, in una cattiva pubblicità per l'azienda produttrice o in un danno economico significativo (Caplan e Bateman-House, 2015; Walker, Rogers e Entwistle, 2014; Bedlack, 2011; Ross, 2009; Zettler e Greely, 2014; Carrieri, Peccatori e Boniolo, 2018). I costi dei PUC, anche in assenza di eventi avversi significativi, possono essere particolarmente onerosi per le piccole aziende produttrici.<sup>15</sup> Inoltre, la pressione mediatica esercitata sulle case farmaceutiche può, in alcuni casi, portare i produttori a dover accettare l'avvio di un PUC – a volte anche in mancanza di fondate ragioni basate sulle evidenze disponibili –, sottraendo così risorse preziose che sarebbero altrimenti investite in ricerca.

In sintesi, la giustificazione bioetica principale a sostegno dell'istituzione (o estensione) dei PUC riguarda i benefici che tali programmi potrebbero avere per le persone malate che sono rimaste senza opzioni terapeutiche. Per quanto riguarda gli *outcome* clinici, attualmente i dati che riguardano i rischi e benefici dei PUC sono scarsi; pertanto, maggiori ricerche sono necessarie prima di poter stimare quali benefici e rischi può realisticamente aspettarsi chi decide di accedere a un PUC. Inoltre, esistono delle perplessità per quanto riguarda l'impatto che i PUC (o una loro eccessiva estensione) potrebbero avere sul sistema complessivo della ricerca scientifica. Anche in questo caso, però, le opinioni esistenti sono contrastanti; in parte perché i dati e gli studi disponibili su tale questione sono ancora scarsi, e in parte anche perché le norme che regolano l'UC variano comunque da paese a paese in modo significativo.

#### 4. AUTONOMIA, CONSENSO INFORMATO E USO COMPASSIONEVOLE

Come tutte le scelte importanti che riguardano la propria salute, la decisione di entrare in un PUC dovrebbe essere frutto di un processo deliberativo autonomo, e cioè libero da pressioni esterne e adeguatamente informato (Beauchamp e Childress, 2017).

---

<sup>15</sup> Ad esempio, secondo una stima dell'FDA americana, la preparazione di un protocollo di UC per una popolazione di pazienti di medie dimensioni richiede circa 120 ore di lavoro ripartite tra il responsabile della ricerca clinica (60 ore), il responsabile dei "regulatory affairs" (24 ore) e un ricercatore associato (36 ore) (Darrow et al., 2015).

Su questa base, un secondo argomento possibile a favore dei PUC (o di una loro estensione) riguarda il rispetto dell'autonomia dei pazienti. Chi sostiene questa posizione argomenta che i pazienti dovrebbero avere il diritto di scegliere per sé e decidere in autonomia *se* entrare in un PUC per una serie di ragioni. Primo, perché (in quasi tutti i paesi) i pazienti hanno già il diritto di sospendere o rifiutare terapie salva-vita. Come è stato argomentato, il diritto dei pazienti di arruolarsi in un PUC, per quanto rischioso ciò possa essere, è già compreso nel diritto a scegliere riguardo al proprio fine vita (Cohen-Kurzrock et al., 2016). Secondo, perché per i pazienti che accedono a tali percorsi non esiste comunque altra opzione terapeutica. Per quanto siano improbabili i benefici e significativi i rischi, in tali condizioni scommettere su una piccola possibilità di miglioramento può essere una scelta razionale (Walker, Rogers e Entwistle, 2014; Edwards, 2006). Infine, il solo fatto che *l'opzione* di partecipare a un PUC sia disponibile può contribuire a promuovere l'autonomia dei pazienti a fronte di una condizione – quella dell'esaurimento di altre opzioni terapeutiche – che può invece indurre a sentirsi impotenti.

Come razionale di per sé sufficiente a giustificare i PUC, queste argomentazioni risultano meno convincenti di quelle fondate sulla beneficenza esaminate nella sezione precedente (Raus, 2016). Dal fatto che una persona abbia il diritto di scegliere tra più opzioni in modo autonomo, infatti, non discende necessariamente che qualcun altro (specialmente se si tratta di un attore non pubblico ma privato come una casa farmaceutica) abbia *il dovere* di rendere tali opzioni disponibili. La possibilità di *scegliere* in modo autonomo di entrare in un PUC, infatti, non va confusa con *il diritto* ad avere tale opzione, perché ciò implicherebbe *un dovere* da parte delle case farmaceutiche di fornire tali terapie sperimentali (cfr. Sezione 5). In sintesi, tali argomentazioni rischiano di confondere il diritto a scegliere in modo autonomo tra più opzioni con *il diritto* ad avere tali opzioni per sé disponibili.

D'altra parte, anche se un argomento fondato sul rispetto dell'autonomia non può rappresentare di per sé una giustificazione necessaria e sufficiente per giustificare i PUC, la decisione di avviare/unirsi a un PUC presenta comunque dei profili bioetici rilevanti dal punto di vista del rispetto dell'autonomia. Ogni paziente che richiede/si unisce a un PUC, infatti, deve prima firmare un



consenso informato.<sup>16</sup> Tuttavia, nel caso dell'UC, è evidente che diversi fattori possono concorrere a compromettere le capacità dei pazienti di compiere scelte davvero autonome – riducendo così la *chances* di ottenere un consenso informato valido. Il primo di tali fattori è che l'UC riguarda per definizione solo pazienti in gravi condizioni, in imminente pericolo di vita e già privi di altre opzioni terapeutiche. Di conseguenza, la scelta di entrare o meno in un PUC viene inevitabilmente compiuta da pazienti che vivono in una condizione di profonda fragilità, la quale può rendere difficile una valutazione bilanciata e obiettiva dei rischi e dei benefici che comporta l'avvio o l'arruolamento in un PUC.

Inoltre, nel caso dell'UC, spesso le informazioni necessarie a compiere tale scelta sono scarse e difficili da valutare. Dato che l'UC riguarda solo terapie non approvate, i dati sull'efficacia e la sicurezza della terapia oggetto di UC sono spesso limitati, oppure non disponibili perché coperti da segreto industriale e non ancora pubblicati su riviste scientifiche. La mancanza di dati utili a prendere una decisione adeguatamente informata può essere ancora più rilevante nel caso delle malattie rare, per le quali è possibile chiedere l'accesso a medicinali che non hanno ancora raggiunto la fase II di sperimentazione (o, in alcuni contesti, che sono stati sperimentati solo su modelli animali).<sup>17</sup> A ciò si aggiunge che, anche nel caso in cui tali informazioni fossero disponibili, i pazienti potrebbero non possedere le competenze necessarie per comprenderle e saperle interpretare nel modo corretto.

A questi due fattori se ne somma poi un terzo, e cioè il rischio da parte di chi partecipa a una sperimentazione clinica (anche fuori da un PUC) di sovrastimare la possibilità di ottenere dei benefici terapeutici – un fenomeno diffuso e noto come “fraitendimento terapeutico”. Anche se nel caso dei PUC lo scopo primario è *davvero terapeutico* – a differenza dei normali RCTs

---

<sup>16</sup> Sul tema del consenso informato prima di una ricerca sperimentale si rimanda qui al documento della Commissione per l'Etica e l'Integrità nella Ricerca del CNR “Il consenso informato nella ricerca scientifica: *Ethical Toolkit?*”: [https://www.cnr.it/sites/default/files/public/media/doc\\_istituzionali/ethics/cnr-ethics-consenso-informato-nella-ricerca-scientifica.pdf?v=01](https://www.cnr.it/sites/default/files/public/media/doc_istituzionali/ethics/cnr-ethics-consenso-informato-nella-ricerca-scientifica.pdf?v=01)

<sup>17</sup> «In caso di malattie rare o tumori rari, per i medicinali di cui all'art. 1 devono essere disponibili studi clinici sperimentali almeno di fase I, già conclusi e che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del medicinale, ad una determinata dose e schedula di somministrazione, in indicazioni anche diverse da quella per la quale si richiede l'uso compassionevole. In tal caso la possibilità di ottenere un beneficio clinico dal medicinale deve essere ragionevolmente fondata in base al meccanismo d'azione ed agli effetti farmacodinamici del medicinale» (DM 7/9/2017 art. 3).

–, ciò nonostante la condizione di partenza dei pazienti e l'assenza di dati possono indurre a sottovalutare i rischi delle terapie sperimentali, dando così origine a false speranze e a scelte controproducenti.

La scelta di “tentare ad ogni costo” la via terapeutica tramite un PUC può infatti rivelarsi infelice perché, in diversi casi, «[it] may well not be in the interests of patients, however sick they may be, to have easier access to products that are ineffective and may actually worsen their clinical status» (Darrow et al. 2015, p. 285). Un primo aspetto riguarda i rischi per la salute e la qualità della vita che può comportare il percorso di UC (ad es. maggiore dolore, eventi avversi, maggiori test diagnostici, limitazione della libertà, etc.). La minore qualità di vita può essere un fattore determinante, specialmente quando si considera che in diversi casi, anche quando si hanno dei benefici terapeutici “statisticamente significativi”, tali benefici possono tradursi alla fine in una maggiore sopravvivenza di solo pochi giorni o settimane. Un secondo rischio è quello di rimandare oltre il tempo utile altre decisioni cliniche fondamentali, in particolare quella che riguarda il pianificare il passaggio alle cure palliative. Diversi studi hanno mostrato che i benefici delle cure palliative dipendono in modo significativo da quando vengono introdotte nel percorso clinico del paziente. I pazienti che ricevono prima le cure palliative hanno una sopravvivenza media più alta rispetto ai pazienti che le ricevono solo quando tutte le altre opzioni terapeutiche sono esaurite (Temel et al., 2010; De Panfilis, Satolli e Constantini, 2018). Un approccio tempestivo alle cure palliative può inoltre avere un impatto positivo anche sulla qualità della vita del paziente e sui sintomi depressivi (Temel et al., 2010). Esiste, infine, anche la possibilità di strutturare programmi combinati di cure palliative e PUC (De Panfilis, Satolli e Constantini, 2018) – eventualità, questa, ancora oggi poco esplorata e applicata.

Naturalmente, la decisione finale se tentate un PUC spetta solo e soltanto al paziente. Tuttavia, tale decisione, per essere davvero autonoma, deve essere presa nella piena consapevolezza di quali sono le realistiche prospettive di miglioramento, dei rischi, e del fatto che esitano percorsi alternativi come quello delle cure palliative. A questo fine è fondamentale investire sulla preparazione del medico e dell'equipe sanitaria che assiste la persona con cui viene discussa l'opzione di accedere/avviare un PUC.

## 5. USO COMPASSIONEVOL E RUOLO PROFESSIONALE DEL MEDICO

In tutte le legislazioni la richiesta alle autorità sanitarie e/o alle case farmaceutiche di avviare un PUC dipende dal parere vincolante del medico curante. Senza il parere favorevole del medico è *de facto* impossibile per un paziente ricevere una terapia sperimentale attraverso un PUC. Il ruolo centrale del medico (e delle *equipe* sanitarie) nei percorsi di UC, però, presenta alcuni profili problematici che riguardano la preparazione del medico stesso e le sue competenze cliniche e bioetiche.

In primo luogo, la valutazione che riguarda la proposta stessa di avviare un PUC dipende dalle conoscenze dei medici riguardo alle caratteristiche di questi percorsi terapeutici. Molti medici non sono a conoscenza del fatto che è possibile avviarne un PUC per casi singoli (programmi nominali); di quali procedure debbano essere seguite; o di quali PUC siano già avviati (Bateman-House, 2016; Bunnik e Aarts, 2019). Inoltre, anche per un medico i dati disponibili su di una terapia possono essere insufficienti per valutare se e in quali termini essa debba poi essere presentata al paziente. Inoltre, vi sono altri fattori che potrebbero influire sulla decisione di proporre o meno l'opzione dell'UC. Da una parte, il personale sanitario potrebbe essere riluttante a intraprendere un percorso burocratico complesso che può sottrarre tempo e risorse alla cura di altre persone. Di contro, a volte il medico potrebbe invece sentirsi spinto a dover offrire un'ulteriore opzione al paziente – anche laddove non vi sono evidenze sufficienti a supporto di una terapia sperimentale (De Panfilis, Satolli e Constantini, 2018).

In secondo luogo, diversi studiosi hanno osservato che, almeno idealmente, il medico che propone l'avvio di un programma di accesso nominale deve essere altamente qualificato sul piano clinico (Boniolo e Sanchini, 2016; Borysowski, Ehni e Górski, 2017). Primo, perché i pazienti che ricevono terapie per UC sono per definizione affetti da patologie gravi o terminali. Secondo, perché la natura sperimentale del trattamento può richiedere una maggiore attenzione da parte del medico rispetto a possibili effetti avversi che potrebbero verificarsi. Terzo, perché la specializzazione del medico curante potrebbe non coincidere con le competenze richieste per somministrare al meglio la terapia sperimentale. Quest'ultimo elemento

è importante soprattutto nel caso di neonati e bambini per i quali non è noto che non è sufficiente applicare in forma ridotta gli stessi protocolli previsti per gli adulti.

Infine, oltre alle competenze cliniche, diversi studiosi hanno sottolineato l'importanza per il medico di possedere anche adeguate competenze bioetiche (Boniolo e Sanchini, 2016; Borysowski, Ehni e Górski, 2017; Carrieri, Peccatori e Boniolo, 2018). Come notato in precedenza, l'accesso a un PUC è di solito vincolato alla firma di un consenso informato valido;<sup>18</sup> tuttavia, nel caso dell'UC – per la ragioni sopra esposte – a volte può essere difficile garantire che la scelta del paziente sia sufficientemente informata, libera e dunque autonoma. In mancanza di una competenza bioetica adeguata, può essere difficile per un singolo medico curante (o un'*équipe* sanitaria) garantire le condizioni necessarie affinché il processo di consenso informato raggiunga il proprio fine: la protezione del paziente da abusi e manipolazioni e la promozione della sua autonomia. Inoltre, la decisione di proporre, pianificare e implementare un PUC – soprattutto se nominale – richiede la capacità di saper identificare e gestire i dilemmi etici che possono presentarsi lungo tutto il percorso decisionale e deliberativo (Boniolo e Sanchini, 2016; Annoni e Boniolo, 2018; Annoni e Blease, 2020; De Panfilis, Satolli e Constantini, 2018). A questo riguardo è utile sottolineare che tale competenza etica è invece richiesta nei contesti di ricerca in cui si testano terapie sperimentali. La *Dichiarazione di Helsinki*, ad esempio, prescrive che «medical research involving human subjects must be conducted only by individuals with the appropriate ethics and scientific education, training and qualifications» (par. 12).

Per ovviare a questi problemi, diversi studiosi concordano sul fatto che occorra investire maggiormente nella preparazione dei medici e del personale sanitario, promuovendo una maggiore consapevolezza rispetto alle diverse possibilità e modalità di avvio dei PUC, nonché rispetto alle competenze cliniche e bioetiche che potrebbero essere necessarie durante questi percorsi.

---

<sup>18</sup> Possono però esserci nei casi in cui possa essere giustificabile l'avvio di un PUC in assenza di consenso informato: ad esempio per quei pazienti che raggiungono strutture sanitarie dopo un trauma o una malattia e non sono quindi in grado di esprimere le proprie volontà in modo autonomo.

## 6. RUOLO E FUNZIONI DEI COMITATI ETICI E DI ALTRI ORGANI DI GARANZIA

Normalmente tutte le ricerche biomediche con soggetti umani devono essere approvate da un comitato etico (o da un altro organo di garanzia, a seconda dei contesti) (Annoni e Nardini, 2019).<sup>19</sup> La necessità di prevedere un processo di supervisione etica indipendente è ormai un principio etico e legale largamente accettato in biomedicina, tanto da comparire in tutte le principali linee guida, tra cui la *Dichiarazione di Helsinki* (World Medical Association); il *Protocollo addizionale alla Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina, relativo alla ricerca biomedica* (Consiglio d'Europa); e le *International Guidelines for Health-Related Research Involving Humans* (Council for International Organizations of Medical Sciences with the World Health Organization) (Kass et al., 2013; Borysowski, Ehni e Górski, 2017).

Se ciò è vero per la ricerca biomedica, la questione è però più complessa nel caso dell'UC, dato che la sua finalità non è di ricerca ma terapeutica (cfr. sezione 7). Significativamente, una delle principali differenze a livello normativo nei vari paesi riguarda proprio la necessità di ottenere un'autorizzazione da parte di un comitato etico per accedere all'UC. Attualmente, questo passaggio è obbligatorio solo in alcuni stati, tra i quali la Spagna e l'Italia e alcuni ospedali in UK (Bunnik e Aarts, 2019). Nel 2018 il dibattito bioetico intorno alla necessità di prevedere forme di supervisione etica indipendente prima di avviare un PUC si è intensificato dopo l'entrata in vigore di una nuova legge federale negli Stati Uniti a favore del "diritto a tentare" (o "right to try" - RTT). Questa legge ha avuto origine presso il Goldwater Institute, un *think tank* di inclinazione conservatrice e libertaria dedicato alle politiche pubbliche, e nelle campagne mediatiche lanciate negli ultimi anni presso l'opinione pubblica a sostegno di casi di pazienti singoli (Okie, 2006; Bateman-House et al., 2015; Carrieri, Peccatori e Boniolo, 2018; Bunnik, Aarts e van de Vathorst, 2018). La nuova legge sul RTT permette ai pazienti terminali

---

<sup>19</sup> Per esempio, un *Research review board* (o REC) o un *Institute review board* (o IRB) negli USA. Occorre sottolineare che negli ultimi anni sono state proposte diverse forme di supervisione etica per l'UC, tra cui l'istituzione di comitati multicentrici dedicati solo alle richieste di UC, o di comitati indipendenti e multidisciplinari presso istituzioni universitarie (Borysowski, Ehni e Górski, 2017).

(su indicazione del proprio medico e dopo aver firmato un consenso informato) di chiedere l'accesso a terapie sperimentali (che abbiamo superato la fase I e siano almeno entrate in fase II) direttamente alle case farmaceutiche, seguendo un percorso alternativo e parallelo a quello dell'“expanded access” supervisionato dall'FDA (Bunnik, Aarts e van de Vathorst, 2018; Carrieri, Peccatori e Boniolo, 2018; Chapman, Eckman e Bateman-House, 2020).<sup>20</sup>

In generale, i sostenitori delle iniziative legislative a favore di un “diritto a tentare” argomentano che esse permettono di: (i) rimuovere barriere burocratiche inutili; (ii) difendere l'autonomia individuale, dato che è il paziente che deve decidere a quale livello di rischio è disposto a sottoporsi, non l'FDA o un comitato di esperti; (iii) permettere un accesso tempestivo a terapie che hanno già dimostrato un certo grado di sicurezza ed efficacia; (iv) ridurre le diseguaglianze nell'accesso alle terapie sperimentali (cfr. prossima sezione); (v) migliorare la comunicazione medico-paziente offrendo la possibilità di discutere più opzioni terapeutiche e mantenendo viva la speranza (Kase, 2015; Cohen-Kurzrock et al., 2016; Carrieri, Peccatori e Boniolo, 2018; Bunnik, Aarts e van de Vathorst, 2018).

D'altra parte, la legge americana del 2018 sul RTT ha suscitato diverse critiche da parte di studiosi, bioeticisti e giuristi. Tali obiezioni si dividono in due classi principali. Nella prima si trovano le critiche che ruotano attorno alla questione teoretica, oggi controversa, di cosa si debba intendere con l'espressione “diritto a tentare” o “diritto alla speranza” (CNB, 2015). Secondo alcuni, tra cui il CNB, esiste solo il “sentimento umano” della speranza che «non può mai tradursi in un “diritto”»; di conseguenza, l'«unico modo che le istituzioni hanno di garantire la “speranza” del paziente di trovare una soluzione terapeutica è il controllo su “come” questi venga curato e su “coloro a cui si affida”» (CNB, 2015, p.18). Secondo altri, invece, se con l'espressione “diritto a tentare” si intende il diritto di potersi assumere dei rischi, per quanto grandi, rispetto alla propria salute, allora tale diritto riguarda fundamentalmente

---

<sup>20</sup> Il primo caso riportato di UC ottenuto tramite la nuova legge federale è avvenuto a inizio del 2019 quando un paziente ha ottenuto l'accesso a una terapia sperimentale allora in fase II (Chapman, Eckman e Bateman-House, 2020). Inoltre, la nuova legge federale può essere utilizzata solo da pazienti singoli e non per chiedere l'avvio di programmi di accesso espanso.

l'espressione di una scelta su di sé e, come tale, non solo esiste ma rientra appieno nel perimetro del rispetto dell'autonomia personale.<sup>21</sup>

Nella seconda classe si collocano invece le obiezioni più generali che riguardano i presunti vantaggi e rischi associabili a un modello di accesso ai PUC che non prevede un processo di revisione etica obbligatoria e indipendente. Per quanto riguarda i presunti vantaggi, i critici tendono a sottolineare che le attuali leggi sul RTT prevedono solo un diritto *formale* ma non *sostanziale*. Leggi come quella americana, infatti, permettono di evitare la mediazione dell'FDA ma non impongono alcun dovere positivo alle aziende farmaceutiche di accogliere la richiesta del paziente (Carrieri, Peccatori e Boniolo, 2018). Al "diritto a tentare" di un paziente non corrisponde alcun dovere da parte dei produttori dei farmaci di avviare o estendere un PUC. La decisione finale se rendere disponibile il farmaco sperimentale dipende solo dalle aziende in questione, alcune delle quali potrebbero non essere disponibili in questo senso. Come notato in precedenza, infatti, dal punto di vista di chi produce le terapie sperimentali, aprire un PUC può rivelarsi un investimento in negativo a causa del numero delle richieste, dei costi e delle possibili conseguenze che potrebbero derivarne. In modo paradossale, le attuali leggi sul RTT, quindi, non darebbero alcun reale potere al singolo paziente, ma lo conferirebbero, invece, alle case farmaceutiche cui spetta in ogni caso l'ultima decisione.

Inoltre, negli ultimi anni, le agenzie di supervisione come l'FDA hanno già introdotto procedure facilitate o di "fast track" per chiedere l'accesso in situazioni critiche, riducendo molti dei passaggi necessari ad avviare procedure di UC (Borysowski, Ehni e Górski, 2017; Montanaro et al., 2017). Quasi tutte le richieste che sono state sottoposte alle agenzie negli ultimi anni sono state accolte. Pertanto, il guadagno in termini di tempo e passaggi burocratici in molti casi è ridotto o addirittura nullo.

---

<sup>21</sup> Su questo tema è interessante leggere la "postilla" in calce al documento del CNB dove si nota che «Il "diritto alla speranza", in quest'ottica, viene quindi a significare il diritto all'assunzione personale di un rischio in vista di una possibile soluzione positiva (dove la categoria del "possibile", è diversa da quella di "probabile" in senso statistico: "possibile" significa che può accadere anche una sola volta, anche se non è mai successo prima, e non è ragionevole escludere che avvenga, mentre "probabile" indica una certezza misurabile e quantificabile in base a eventi accaduti o comunque prevedibili secondo modelli)» (CNB, 2015, p. 24).

Per quanto riguarda invece i rischi, i sostenitori della necessità di una supervisione etica argomentano che il parere e le competenze di un solo medico o di una sola *équipe* sanitaria potrebbero essere insufficienti per offrire ai pazienti un'informazione adeguata e assicurare la migliore assistenza possibile. La revisione da parte di un comitato etico indipendente e competente potrebbe invece: (i) impedire protocolli di UC laddove non esiste un razionale scientifico sufficiente (Chapman, Eckman e Bateman-House, 2020; ma si veda De Panfilis, Satolli e Constantini, 2018); (ii) mitigare i rischi di eventi avversi tramite il suggerimento di modificare il protocollo terapeutico (Chapman, Eckman e Bateman-House, 2020); (iii) mitigare il rischio di possibili abusi o condotte scorrette dal parte del medico o delle aziende produttrici; (iv) garantire standard qualitativi maggiori per quanto riguarda la formulazione e l'ottenimento di un consenso informato valido; (v) offrire supporto per affrontare i dilemmi etici che riguardano l'UC e il fine vita (Wendler e Johnson, 2016; Bunnik, Aarts e van de Vathorst, 2018). A ciò si aggiunge poi che sempre più spesso i PUC presentano significativi profili di ricerca clinica (cfr. sezione 7); in questi casi sarebbe comunque opportuno sottoporli a una revisione etica come qualsiasi altra ricerca biomedica (Bunnik, Aarts e van de Vathorst, 2018; De Panfilis, Satolli e Constantini, 2018).

#### 7. USO COMPASSIONEVOL E ED EQUITÀ NELL'ACCESSO ALLE TERAPIE SPERIMENTALI

L'UC solleva diversi interrogativi etici che riguardano l'equità nell'accesso a farmaci sperimentali. Da una parte, i PUC possono essere strumenti utili per eliminare alcune disuguaglianze esistenti nell'accesso alle terapie sperimentali. Come notato nelle sezioni precedenti, alcune persone con patologie gravi non possono accedere agli studi clinici per via dei criteri di inclusione troppo selettivi oppure perché abitano in zone o paesi dove non si svolgono studi clinici (o non possono muoversi). Nel caso delle malattie rare "orfane" spesso non esistono nemmeno gli studi clinici a cui partecipare, perché i costi del loro sviluppo si stima che supererebbero il loro ritorno economico (Slade et al., 2018). Infine, i PUC possono consentire l'accesso a terapie sperimentali che sono già approvate in altri paesi, ma



non ancora in quello in cui si trova attualmente il paziente. Esistono quindi delle buone ragioni *prima facie* fondate su considerazioni di giustizia per supportare la creazione o l'espansione dei PUC a più pazienti.

Dall'altra parte, l'accesso stesso ai PUC solleva a sua volta diversi problemi di equità. Come hanno osservato diversi studiosi e bioeticisti, i pazienti che sono “ricchi, assicurati, o ben connessi” hanno di norma maggiori *chance* di accedere a un PUC rispetto agli altri, e «[a]t the moment, access to investigational products is available only to the lucky few who knows about it, can draw attention to their plight, navigate the process of requesting it, and who are given access by drug companies, either by the company's own decision or as a result of pressure brought by an advocacy campaign or powerful person» (Caplan e Bateman-House, 2015). Nel dibattito sull'UC, il problema dell'equità si sposta quindi dall'accesso alle teorie sperimentali nella ricerca biomedica a quello dell'accesso ai PUC.

Diversi fattori possono far sì che alcune diseguaglianze di partenza tra i pazienti si traducano poi in un accesso iniquo alle terapie non approvate somministrate nei PUC. Un primo aspetto di equità riguarda l'accesso alle informazioni su quali PUC sono già stati avviati (programmi di uso espanso) o sulla possibilità di avviarne uno contattando un'azienda farmaceutica (Bunnik e Aarts, 2019). Come è già stato notato, in questo senso l'accesso a un PUC dipende, in primo luogo, dalla disponibilità di tale informazione al medico e quindi al paziente. Non tutti i medici sono però informati allo stesso modo riguardo all'UC e, pertanto, pazienti in condizioni simili possono poi avere percorsi terapeutici diseguali a seconda del medico curante a cui si rivolgono (Bunnik, Aarts e van de Vathorst, 2017). La mancanza di informazione può essere in particolare un problema per i pazienti affetti da malattie rare, per i quali può essere problematico anche solo ricevere una diagnosi corretta (Bunnik e Aarts, 2019).

Recentemente diverse iniziative pubbliche e private stanno provando a espandere il numero ristretto di pazienti in grado di accedere ai PUC (Bunnik, Aarts e van de Vathorst, 2017). Gli strumenti messi in campo sono differenti. Alcuni, come i già citati movimenti in America a supporto del RTT, hanno l'obiettivo di promuovere nuove iniziative legislative per cambiare le norme in materia di UC. Altre associazioni di pazienti, invece, hanno creato nuovi strumenti e servizi per facilitare la ricerca e il processo

di richiesta, come ad esempio “Kids v. Cancer” che mette a disposizione un apposito “Compassionate Use Navigator” (Bunnik, Aarts e van de Vathorst, 2017). Vi sono poi associazioni come Eurordis nate con lo scopo di supportare i pazienti affetti da malattie rare. Infine, negli ultimi anni, sono emerse diverse iniziative commerciali, come MyTomorrow o Clinigen, il cui scopo è di informare e mettere in contatto i pazienti con i programmi di accesso espanso avviati nel mondo.<sup>22</sup>

Un secondo aspetto riguarda poi il fatto che le richieste di UC sono di solito compiute dal medico o dall'*équipe* curante e quindi dipendono dalla loro valutazione clinica iniziale. La condizione stessa di “imminente rischio di morte” o “gravità” per alcuni casi e patologie può, però, essere soggetta a interpretazione, tanto che due medici potrebbero classificare lo stesso paziente in modi diversi – per esempio, manipolando l’eleggibilità di una persona a un RCT per passarla a un PUC (Caplan, 2007; Darrow et al., 2015; Walker, Rogers e Entwistle, 2014). Similmente, è possibile anche “interpretare” – più o meno in buona fede – il possesso dei criteri di inclusione nelle sperimentazioni, facendo sì che a parità di condizioni alcuni pazienti siano arruolati nei RCTs, mentre altri siano invece inseriti nei PUC (e, dunque, non rischiano di ricevere un placebo). Pazienti con patologie e condizioni simili potrebbero quindi essere trattati in modo diverso a seconda dei medici con cui si trovano a interagire. Nei casi più estremi, «patients with greater social and economic resources are likely to be more able to pursue [PUCs] interventions by virtue of their capacity to “shop around” for a physician willing to authorize particular unapproved interventions and to fund these» (Walker, Rogers e Entwistle, 2014: 10).

Un terzo fattore riguarda poi le disuguaglianze economiche che possono essere particolarmente significative per quanto riguarda i costi delle terapie non approvate. Una delle differenze maggiori tra i diversi sistemi nazionali consiste, naturalmente, in come vengono coperti i costi delle terapie somministrate attraverso i PUC. Nei sistemi in cui i costi delle terapie sperimentali devono essere coperti o dai pazienti stessi o dalle assicurazioni private ciò può tradursi nel fatto che solo alcuni pazienti

---

<sup>22</sup> myTomorrows. Lowering the barrier to accessing pre-approval medicines; 2017 (ultimo accesso 01.03.2021) <https://www.mytomorrows.com/en>; Clinigen Group. Unlicensed medicines: early access; 2017 (ultimo accesso 01.03.2021) <https://www.clinigengroup.com/>

possono pagare le terapie sperimentali. Nei sistemi in cui i costi sono coperti o dalle aziende produttrici o dai sistemi sanitari nazionali, invece, esiste il rischio che la collettività debba pagare costose terapie sperimentali di scarsa efficacia, sottraendo così risorse ad altri trattamenti per altre persone. Su questo aspetto, in l'Italia, il DM 7/9/2017 prevede che siano le stesse aziende produttrici ad avviare i programmi di uso espanso per somministrare gratuitamente una terapia tramite UC.<sup>23</sup>

In ultimo, può esistere una disparità nelle capacità dei pazienti di esercitare pressione sulle case farmaceutiche per avviare o essere inclusi nei PUC. La decisione finale se istituire o allargare un PUC rimane, infatti, all'azienda produttrice della terapia sperimentale. Come è stato notato (Hyry et al., 2015), le aziende farmaceutiche possono decidere di avviare un PUC per diverse ragioni, tra cui il fatto che ciò: (i) rientri nella loro missione di “responsabilità sociale d'impresa”; (ii) possa generare dati utili (cfr. Sezione 5); (iii) possa generare dei guadagni legittimi laddove le terapie sperimentali siano rimborsate o pagate dai pazienti; (iv) permetta di stabilire e consolidare la propria presenza in un nuovo mercato. Tuttavia, a oggi solo pochi studi clinici prevedono programmi di accesso espanso. Ad esempio, dei 32.304 studi clinici riportati sul portale americano ClinicalTrials.gov nel 2014 solo 86 prevedevano programmi di accesso espanso (Darrow et al., 2015). Come evidenziato da alcuni casi di cronaca negli ultimi anni, dunque, l'avvio di un programma, soprattutto di “uso nominale” può in parte dipendere dalla capacità dei singoli pazienti e della loro rete di supporto di portare l'attenzione sul proprio caso e di mobilitare l'opinione pubblica al fine di esercitare una “pressione” sulle aziende produttrici per avviare un PUC, includere un paziente escluso, o rendere disponibile la terapia gratuitamente (Darrow et al., 2015). Naturalmente, non tutti i pazienti hanno però le medesime capacità o possibilità di influenzare l'opinione pubblica (Caplan e Bateman-House, 2018).

---

<sup>23</sup> Art. 5 “Le aziende farmaceutiche che intendono attivare programmi di uso compassionevole in Italia informano preventivamente l'AIFA sulla data di attivazione nonché di chiusura del programma, indicando il medicinale che intendono mettere a disposizione in forma gratuita ai sensi del presente decreto e dichiarando il periodo di presumibile disponibilità alla fornitura gratuita del medicinale, fatte salve situazioni regolatorie o di sicurezza che possono provocarne una precoce interruzione d'ufficio ... La comunicazione di chiusura del programma di uso compassionevole deve essere inoltrata all'AIFA almeno trenta giorni prima della data di chiusura.”

## 8. L'USO COMPASSIONEVOLLE TRA FINALITÀ TERAPEUTICA E CONTRIBUTO ALLA RICERCA

L'UC ha per definizione finalità terapeutica, in quanto si rivolge a persone prive di altre opzioni di cura. Per questo motivo sia l'FDA che l'EMA sottolineano che i PUC devono essere chiaramente distinti dagli studi clinici (Borysowski, Ehni e Górski, 2017). Se la finalità primaria di uno studio clinico è, infatti, produrre conoscenze generalizzabili riguardo i profili di efficacia e sicurezza di una terapia, la finalità primaria dell'UC è, invece, di produrre un beneficio terapeutico.<sup>24</sup>

D'altra parte, i programmi di UC sollevano comunque diverse domande che riguardano l'etica della ricerca. Secondo la *Dichiarazione di Helsinki*, per esempio, l'uso di terapie non ancora approvate nella pratica clinica «should subsequently be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information must be recorded and, where appropriate, made publicly available» (Paragrafo 37). Questo passaggio pone un problema fondamentale, e cioè quello di stabilire quali debbano essere i rispettivi obblighi e doveri morali da parte di chi richiede, di chi produce e di chi riceve una terapia tramite UC nei confronti della ricerca scientifica e, dunque, della società e delle generazioni future. Dato che l'UC prevede la somministrazione di terapie sperimentali, in che modo tali programmi possono (o devono) contribuire al progresso conoscitivo?

Attualmente le raccomandazioni delle diverse agenzie tendono a convergere attorno a due punti generali. Il primo è che i dati raccolti tramite UC non possano essere utilizzati per sostituire i dati delle sperimentazioni cliniche. Le garanzie epistemiche (ad es., randomizzazione e/o presenza di gruppi di controllo) offerte da una sperimentazione clinica, infatti, sono superiori rispetto a quelle dei PUC – e questo proprio in virtù della differenza di finalità (epistemica vs. terapeutica) che li orienta.<sup>25</sup> Naturalmente, tale differenza è più ampia nel caso di PUC nominali, mentre è minore nel caso di programmi di uso espanso con molti pazienti e protocolli standardizzati.

---

<sup>24</sup> Su questo punto anche la normativa italiana è molto esplicita dal momento che definisce il c.d. “uso compassionevole” come l’“uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione”.

<sup>25</sup> Tuttavia, come notano tra gli altri Walker, Rogers e Entwistle (2014), ciò non significa che i dati ottenuti tramite UC siano inutili dato che, almeno in alcuni casi, «such data may be comparable to data collected via patient registry databases, or retrospective cohort studies».

Il secondo aspetto consiste nel generale obbligo a riportare eventuali eventi avversi riscontrati durante la somministrazione per UC.<sup>26</sup>

Negli ultimi anni si è però assistito a un progressivo indebolimento della separazione tra finalità terapeutiche e conoscitive dei PUC. Come notato da più studiosi, sono infatti aumentati di studi clinici che, a partire da dati raccolti nei PUC, hanno generato nuova conoscenza sugli effetti di alcune terapie ancora in sperimentazione o in fase di approvazione (Borysowski, Ehni e Górski, 2017). In particolare, di recente diversi programmi per l'UC sono stati utilizzati non solo per permettere un accesso espanso a terapie sperimentali, ma anche per testare l'efficacia e la sicurezza delle terapie in "contesti reali". La minore rigidità dei criteri di inclusione nei programmi di accesso espanso, infatti, consente di testare le terapie in contesti molto più simili alla realtà clinica nella quale potrebbero essere impiegate - seppure secondo standard epistemici meno rigorosi (Borysowski, Ehni e Górski, 2017).

Per questo motivo, alcuni studiosi hanno proposto di bilanciare i rischi che un ricorso eccessivo all'UC può causare al sistema della ricerca biomedica rendendo obbligatoria la condivisione dei propri dati da parte dei pazienti che ricevano terapie nei PUC. Secondo Walker, Rogers e Entwistle (2014) in questo modo si potrebbero non solo ribilanciare i rischi derivanti dall'uso dei PUC (come la possibilità di diminuire l'arruolamento nei normali RCTs), ma anche sottolineare la natura "sperimentale" delle terapie somministrate, contribuendo a prevenire false speranze riguardo ai loro benefici.<sup>27</sup>

Recentemente, si è assistito a un'ulteriore ibridazione tra gli scopi terapeutici dei PUC e le loro finalità di ricerca nel contesto degli studi clinici iniziati a seguito della pandemia da Covid-19. La mancanza di una terapia efficace e approvata per la SARS-CoV-2, unitamente alla severità della condizione di ricovero di molti pazienti, ha infatti determinato l'esigenza di nuove procedure per condurre rapidamente studi clinici e, al contempo, facilitare l'accesso dei pazienti a farmaci somministrati tramite UC. Per

---

<sup>26</sup> La normativa italiana tramite il DM 7/9/2017 incorpora entrambi questi punti, in quanto prevede (art.6) che «I dati relativi all'uso del medicinale ... non sostituiscono i dati necessari per la procedura di autorizzazione all'immissione in commercio ... ma possono essere utilizzati come dati a supporto della suddetta procedura» e che (art.7) i «medici e gli altri operatori sanitari, nell'ambito della propria attività, sono tenuti a segnalare ... le sospette reazioni avverse».

<sup>27</sup> Alcuni commentaries all'articolo di Walker, Rogers e Entwistle (2014), però, sottolineano come la raccolta obbligatoria di tali dati possa rappresentare un onere significativo per i medici in termini di tempo e di risorse (cfr. Chapman, 2014).

questo motivo, l'AIFA ha dotato procedure straordinarie e semplificate per la presentazione e l'approvazione delle sperimentazioni e per la definizione delle modalità di adesione agli studi e di acquisizione dei dati tramite una circolare apposta a seguito del DL 17/03/2020.<sup>28</sup> In questa circolare si dispone che le richieste per l'avvio di programmi di uso terapeutico espanso presentati da parte dell'industria farmaceutica devono essere inviate all'AIFA e al Comitato Etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive (INMI) Lazzaro Spallanzani di Roma, il quale è stato precedentemente designato come comitato etico unico a livello nazionale per le sperimentazioni di terapie per la SARS-CoV-2 (DL 17 marzo 2020 n. 18 all'Art. 17, comma 5). Secondo la stessa circolare, i programmi di uso terapeutico nominale, invece, sono rimasti di competenza dei comitati etici locali.

## 9. CONCLUSIONI

L'istituzione di "programmi di uso compassionevole", o PUC, è dovuto al fatto che alcuni pazienti si trovano in una situazione particolare, definita da tre condizioni: (i) la presenza di una patologia grave o terminale; (ii) l'assenza di opzioni terapeutiche; (iii) la mancanza dei requisiti minimi per partecipare a degli studi clinici. Per questi pazienti, i PUC possono rappresentare l'unica *chance* di migliorare o allungare la propria vita. D'altra parte, l'istituzione e la diffusione dei PUC solleva diverse questioni bioetiche che riguardano il bilanciamento tra rischi e benefici di tali programmi sia a livello individuale, sia per la società, il rispetto dell'autonomia dei pazienti, il ruolo dei medici e dei comitati etici di supervisione, nonché diversi interrogativi in merito all'equità nell'accesso alle cure sperimentali.

In tale contesto, negli ultimi anni lo statuto etico, epistemologico e normativo dell'UC è cambiato in modo significativo. La maggiore capacità dei pazienti di informarsi in modo autonomo e la nascita di nuove associazioni a supporto dei pazienti e servizi commerciali hanno determinato un aumento dell'interesse nei confronti dei PUC (Bunnik, e Aarts, 2019). In alcuni paesi come gli USA, ciò ha favorito iniziative

---

<sup>28</sup> [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/circolare\\_procedure\\_semplificate\\_studi\\_usi\\_compassionevoli\\_emergenza\\_da\\_covid-19\\_06.04.2020.pdf/770dc82f-0c67-216a-fe20-0fa75a631ac5](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/circolare_procedure_semplificate_studi_usi_compassionevoli_emergenza_da_covid-19_06.04.2020.pdf/770dc82f-0c67-216a-fe20-0fa75a631ac5)

legislative volte a facilitare l'accesso alle terapie sperimentali a scapito dell'obbligo di prevedere una mediazione da parte di una istituzione o di un comitato etico indipendente. Infine, sempre più spesso i PUC vengono utilizzati come strumenti utili per raggiungere scopi non solo di natura terapeutica ma anche conoscitiva e, perciò, come dispositivi in grado di affiancare – o di sostituire, come avvenuto durante la pandemia da SARS-CoV-19 – le tradizionali sperimentazioni cliniche.

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Abigail Alliance v. von Eschenbach, 495 F.3d 695 (D.C. Cir. 2007). Disponibile presso [www.scotusblog.com/archives/07-444\\_ob.pdf](http://www.scotusblog.com/archives/07-444_ob.pdf)
- Annoni, M., Boniolo, G. (2018). La consulenza etica in ambito clinico. In A. Fabris (a cura di), *Etiche applicate. Una guida*, 59-70. Carocci.
- Annoni, M., Boniolo, G. (2020). Learning by difference: placebo effects and specific efficacy in RCTs. In A. La Caze, B. Osimanni (a cura di) *Uncertainty and the philosophy of Pharmacology. Epistemology, Methods and Decisions*, 211-230. SpringerNature.
- Annoni, M., Nardini, C. (2019). La sperimentazione clinica con soggetti umani. In G. Boniolo e P. Maugeri (a cura di), *Etica alle frontiere della biomedicina, per una cittadinanza consapevole*, 103-120. Mondadori Università. Prima edizione (2014).
- Annoni, M., Zagarella, R.M. (2018). Conspiracy Ideations in Healthcare: A Rhetorical and Argumentative Analysis. In S. Oswald e D. Maillat (a cura di) *Argumentation and Inference: Proceedings of the 2nd European Conference on Argumentation*, 973-988. College Publications.
- Balasubramanian, G., et al. (2016). An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states. *Intractable Rare Dis Res.*, (5), 244-254.
- Bateman-House, A. (2016). How a physician can work with a not yet approved drug through compassionate use. *The health care blog*.  
<https://thehealthcareblog.com/blog/2016/04/17/far-from-evidence-based-prescribing-the-world-of-compassionate-use/>

- Bateman-House, et al. (2015). Right-to-try laws: hope, hype, and unintended consequences. *Ann. Intern. Med.*, 163(10), 796–797.
- Bazell, R. (1998). Her-2: the making go Herceptin, a revolutionary treatment for breast cancer. Random House.
- Beauchamp, T. L., Childress, J. F. (2017). Principles of biomedical ethics. Oxford University Press.
- Bedell, E. (2010). Global access to medicinal products: compassionate use procedures. *Regulatory Focus*
- Bedlack, R. S. (2011). Compassionate use of stem cells for ALS: Popovers and hot air. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, (12), 313–314.
- Boniolo, G., Sanchini, V. (2016). Ethics consultation services: the scenario. In G. Boniolo e V. Sanchini (a cura di), *Ethical Counselling and Medical Decision-Making in The Era of Personalised Medicine*, 3-13. Springer International Publishing.
- Borysowski, J, Ehni, H,J, Górski, A. (2017). Ethics review in compassionate use. *BMC Medicine*, (15), 136.
- Bhules, W. C. (2011). Compassionate use: a story of ethics and science in the development of a new drug. *Perspective in Biology of Medicine*, 54(3), 304-15.
- Bunnik, E. M., Aarts N., van de Vathorst S. (2017). The changing landscape of expanded access to investigational drugs for patients with unmet medical needs: ethical implications. *J Pharm Policy Pract.*, (10), 10.
- Bunnik, E. M., Aarts, N., van de Vathorst, S. (2018). Little to lose and no other options: ethical issues in efforts to facilitate expanded access to investigational drugs. *Health Policy*, (122), 977–83.
- Bunnik, E.M., Aarts, N. (2019). What do patients with unmet medical needs want? A qualitative study of patients' views and experiences with expanded access to unapproved, investigational treatments in the Netherlands. *BMC Medical Ethics*, (20), 80.



- Burke, M.C. (2002). Oncology compassionate use, single patient exemptions and expanded access: a discussion of policies and programs. Master thesis, Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences.
- Caplan, A. (2007). Is it sound public policy to let the terminally ill access experimental medical innovations? *American Journal of Bioethics*, 7(6), 1-3.
- Caplan, A. L., Bateman-House, A. (2015). Should patients in need be given access to experimental drugs? *Expert Opin. Pharmacother*, 16(9), 1275-1279.
- Carrieri, D., Peccatori, F. A., Boniolo, G. (2018). The ethical plausibility of the “Right to Try” Laws. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, (122), 64-71.
- Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) (2015). *Cura del caso singolo e trattamenti non validati (c.d. “uso compassionevole”)*. 27 febbraio 2015.
- Chapman, A. (2014). Proposal for Patient Obligations for Access to Unapproved Medical Interventions: Both Too Much and Not Enough. *The American Journal of Bioethics*, 14(11), 25-26.
- Chapman, C. R., Eckman, J., Bateman-House, A. S. (2020). Oversight of Right-to-Try and Expanded Access Requests for Off-Trial Access to Investigational Drugs, *Ethics & Human Research*, 42(1), 2-13.
- Cohen-Kurzrock, B. A., Cohen, P. R., Kurzrock, R. (2016). Health policy: the right to try is embodied in the right to die. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 13(7), 399-400.
- Darrow, J. J., Sarpatwari, A., Avorn, J., Kesselheim, A. S. (2015). Practical, legal, and ethical issues in expanded access to investigational drugs. *N Engl J Med.*, (372), 279-86.
- Declaration of Helsinki - *Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*.  
<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- DM 7/9/2017. *Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica*. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/11/02/17A07305/SG>
- De Panfilis, L., Satolli, R., Constantini M. (2018). Compassionate use programs in Italy: ethical guidelines. *BMC Medical Ethics*, (19), 22.

- DiMasi, J. A. (2001). Risks in new drug development: approval success rated for investigational drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, (69), 297-307.
- DiMasi, J. A., Grabowsky, H. G., Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, (47), 20-33.
- European Medicine Agency (EMA). *Compassionate use*.  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>
- Edwards, S. J. L. (2006). Restricted treatments, inducements, and research participation. *Bioethics*, 20(2), 77-91.
- Hamilton, E., Lyman, G., Peppercorn, J. (2010). Availability of experimental therapy outside oncology randomized clinical trials in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 28(34), 5067–5073.
- Hay, M., et al. (2014). Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol.*, (32), 40-51.
- Hyry, H. I., Manuel, J., Cox, T. M., Roos J. C. P. (2015). Compassionate use of orphan drugs. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, (10), 100.
- Hwang, T. J., et al. (2017). Failure of investigational drugs in late-stage clinical development and publication of trial results. *JAMA Internal Medicine*, (1176), 1826-33.
- Kaitin, K. (2010). Deconstructing the drug development process: the new face of innovation. *Clin Pharmacol Ther.* (87), 356-61.
- Rabourn, J., Bedlack, R. S. (2014). SAPs: A Different Perspective. *The American Journal of Bioethics*, 14(11), 19-20.
- Mancini, E., Zagarella, R. M. (2018). Dare voce ai pazienti nella ricerca sulle malattie rare e sui farmaci orfani. *Medicina e Morale*, (1), 25-40.
- Montanaro, N., et al. (2017). Six years activity on approval of compassionate use of medicines by the ethics Committee of the University Hospital of Bologna (Italy): time to update rules and recommendations. *J Clinical Pharmacy*, (73), 479-85.

- Nguengang Wakap, D., et al. (2019). Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics*, 28(5).
- Okie, S. (2006). Access before approval—A right to take experimental drugs? *New England Journal of Medicine*, (355), 437-440.
- Ross, E. (2009). Unapproved drug use: Compassionate or cause for concern? *The Lancet Neurology*, 8(2), 136-137.
- Raus, K. (2016). An analysis of common ethical justifications for compassionate use programs for experimental drugs. *BMC Medical Ethics*, (17), 60.
- Shah, S. K., Wendler, D., Danis, M. (2015). Examining the Ethics of Clinical Use of Unproven Interventions Outside of Clinical Trials During the Ebola Epidemic. *American Journal of Bioethics*, 15(4), 11-16.
- Slade, A., Isa, F., Kyte D., Pankhurst, T., Kerecuk L. (2018). Patient reported outcome measures in rare diseases: a narrative review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, (13), 61.
- Temel, J. S., et al. (2010). Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, (363), 733-742.
- Tsuyuki, K., et al. (2016). Compassionate use of drugs and medical devices in the United States, the European Union and Japan. *Regener Ther.*, (4), 18–26.
- Walker, M. J., Rogers, W. A., Entwistle, V. (2014). Ethical Justifications for Access to Unapproved Medical Interventions: An Argument for (Limited) Patient Obligations. *American Journal of Bioethics*, 14(11), 3-15.
- Wendler, D., Johnson, R. (2016). When clinical care is like research: the need for review and consent. *Theor Med Bioeth*, (37), 193–209.
- World Health Organization (WHO) (2014). *Ethical Considerations for Use of Unregistered Interventions for Ebola Virus Disease (EVD)*. <https://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/ethical-considerations/en/>
- Kase, N. M. (2015). Do right to try laws undermine the FDA'S authority? An examination of the consequences of unlimited access to unapproved drugs. *J. Legal Med*, 36(3-4), 420-441.

- Kass, N., Faden R. R., Goodman, S. N., Pronovost. P., Tunis, S., Beauchamp T. L. (2013). The research–treatment distinction: A problematic approach for determining which activities should have ethical oversight. In Special report: Ethical oversight of learning healthcare systems. *Hastings Centre Report*, S4–S15.
- Zagarella, R. M., Annoni, M. (2019). A rhetorical perspective on conspiracies: the Stamina case. *Journal of Argumentation in Context*, 8(2), 262-283.
- Zagarella, R. M., Mancini, E. (2020). Ethical aspects of rare diseases research: best practices for expert patient engagement. *Notizie di Politeia*, 34(140), 44-63.
- Zettler, P. J., Greely, H. T., (2014). The strange allure of state ‘right-to-try’ laws. *JAMA Internal Med*, 174(12), 1885-1886.

## COMUNICARE LE MALATTIE RARE: UN IMPEGNO ISTITUZIONALE, UNA SFIDA CHE RIGUARDA TUTTI

Daniela de Vecchis e Mirella Taranto

Avvicinarsi al mondo delle malattie rare ha decisamente il sapore di una sfida. Tale è, infatti, da qualunque angolo si tenti l'approccio: una sfida, e al tempo stesso una prova di umiltà, per medici e ricercatori impreparati di fronte a quadri clinici talmente complessi da rendere, a volte, il paziente più unico che raro; lo è per i pazienti stessi, costretti a prove di coraggio quotidiano per trasformare l'ordinario in qualcosa di straordinario; lo è per chi, come noi, è chiamato a "comunicare" ciò che sui giornali stenta a trovare spazio, perché, nella logica spietata ma anche giustificata della comunicazione di massa, la rarità non va d'accordo con la "notiziabilità".

È vero, infatti, che, secondo i criteri giornalistici del "che cosa fa notizia", non può rientrare una malattia che colpisce non più di una persona ogni diecimila (la prevalenza richiesta in Europa perché una patologia possa definirsi rara), che non è perciò di pubblico interesse (anche se poi le malattie rare sono tante: se ne contano dalle sette alle ottomila, per una stima di circa due milioni di pazienti in Italia e trenta milioni in Europa), tantomeno qualcosa di cui si sa poco o nulla, se non che l'origine è, nell'80% circa dei casi, genetica e per il restante 20% multifattoriale. Accertarle, tuttavia, è difficile, poiché spesso i sintomi si possono confondere con quelli di altre malattie e possono volerci anni prima di giungere a una diagnosi. In un caso su quattro, addirittura, la malattia può restare senza nome. Altrettanto difficile è mettere a punto le terapie: i pazienti su cui poter condurre le sperimentazioni sono pochi e i farmaci scarsi e costosi, orfani di sponsor, perché il loro mercato non riesce a ripagare le spese per il loro eventuale sviluppo.

Al massimo, quindi, ciò che riesce a passare sui media è la singola storia, clamorosa, straziante, che accende sì i riflettori sul tema ma lo relega all'eccezionalità, lo separa dalla vita "normale", quando, invece, mai come in

questo ambito, la malattia non viaggia disgiunta dalla vita, dal momento che ne coinvolge e ne modula tutti gli aspetti e le relazioni umane. Non camminano, la malattia e la vita, su due rette parallele che, come vuole la geometria, non si incontrano mai, piuttosto si legano come le maglie di una rete, a volte stringendo nodi forti, ben tirati (i punti fermi di tutto ciò che funziona e dà supporto: dai servizi territoriali all'associazionismo), altre volte, quando qualcosa viene meno, sfilacciandosi.

Ed è qui che comincia la nostra sfida, la sfida di un ente di ricerca che per *mission* si occupa anche di questa fetta di popolazione, e del suo ufficio stampa che, in nome della stessa *mission*, vuole rendere ragione di questo mondo, far emergere ciò, che pur essendo molto concreto (i problemi, i bisogni, i desideri di queste persone), è tuttavia invisibile (perché i pazienti sono pochi), attraverso una comunicazione che alterna i tradizionali comunicati stampa a forme diverse, alternative di informazione e di racconto. Una comunicazione, in ogni caso, istituzionale, che vuole “contare” e “raccontare”.

#### 1. “CONTARE” LE MALATTIE RARE

L'attività dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) sul tema delle malattie rare viene formalizzata nel 2001 con la nascita del Registro Nazionale Malattie Rare, importante strumento scientifico dedicato principalmente alla sorveglianza per comprendere l'epidemiologia di queste patologie e supportare la programmazione nazionale e regionale. Il Registro permette, infatti, di raccogliere dati sulle malattie, sul numero di ammalati, sulla loro distribuzione nelle varie regioni e sui fenomeni noti come “migrazioni sanitarie”. Contestualmente è stata istituita la Rete Nazionale Malattie Rare che collega tutti i centri clinici accreditati e individuati dalle Regioni, i cosiddetti presidi, che operano sul territorio nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e il trattamento delle malattie rare.

Nel 2008 viene costituito il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR)<sup>1</sup>, che integra le attività di ricerca scientifica con le attività di sanità pubblica, di sorveglianza e monitoraggio della Rete nazionale malattie rare. Il Centro opera in tutte le fasi della ricerca traslazionale, forma gli operatori del Servizio Sanitario Nazionale, promuove la qualità delle diagnosi e delle cure, fornisce

---

<sup>1</sup> <https://www.iss.it/centro-nazionale-per-le-malattie-rare>

informazione su servizi e normative di interesse, promuove l'inclusione sociale dei pazienti e il loro *empowerment* e partecipa allo sviluppo dei programmi comunitari e internazionali sulle malattie rare.

Il CNMR, inoltre, promuove una strategia di prevenzione primaria delle malformazioni congenite (che coinvolgono il 3% dei neonati e che possono avere effetti cronici e invalidanti), incentrata sulla riduzione dei fattori di rischio e l'aumento di quelli protettivi, quali, ma non solo, l'assunzione giornaliera di acido folico (vitamina B9) fin dal periodo periconcezionale (dal mese precedente al concepimento a tutto il primo trimestre di gravidanza). In merito alla prevenzione secondaria, il CNMR è il coordinatore scientifico del Centro di Coordinamento sugli Screening Neonatali istituito all'ISS e in tale contesto gestisce l'Archivio Nazionale Screening Neonatale Esteso, che raccoglie e rende disponibili i dati sugli esiti degli screening neonatali per una verifica dell'efficacia dei percorsi intrapresi e dei costi sostenuti; inoltre partecipa alle attività del Gruppo di Lavoro Screening Neonatale Esteso istituito al Ministero della Salute.

Il Centro partecipa allo sviluppo di programmi comunitari e internazionali sulle malattie rare, è co-fondatore, insieme agli USA, dell'*Undiagnosed Diseases Network International* (UDNI)<sup>2</sup>, una Rete dedicata alle malattie senza diagnosi che raccoglie e condivide tra medici, ricercatori, genetisti e pazienti stessi, i dati di quest'ultimi nel tentativo di trovare una diagnosi a chi ancora non l'ha ottenuta. Svolge, infine, attività relativa ai Controlli Esterni di Qualità (CEQ) dei test genetici, finalizzata a migliorare la qualità dei risultati dei test diagnostici utilizzati nella pratica clinica.

## 2. IL TELEFONO VERDE

Uno strumento importante, collegato anche alla rete dei Centri di riferimento e dei telefoni regionali, è il Telefono Verde Malattie Rare (TVMR)<sup>3</sup> 800 896949, istituito il 29 febbraio 2008 in occasione della prima Giornata di sensibilizzazione sulle malattie rare. Il servizio, gratuito su tutto il territorio nazionale, da telefono fisso e da cellulare, rappresenta un formidabile strumento di informazione al cittadino, e ha a sua disposizione anche un

---

<sup>2</sup> <https://www.udninternational.org/>

<sup>3</sup> <https://tinyurl.com/isstelverde>

indirizzo mail (tvmr@iss.it), un profilo social su facebook (@TelefonoVerdeMalattieRare) e un account Twitter @TVMR\_CNMR e uno su Instagram TelefonoVerdeMalattieRare\_ISS. Inoltre, per favorire l'accessibilità delle persone sorde al servizio del TVMR è stata aperta una mail dedicata: tvmrlis@iss.it. Dal 2008 sono state ricevute oltre 34 mila chiamate con richieste di aiuti di tipo sanitario e sociale: codici di esenzione, informazioni su invalidità, Legge n. 104, accompagnamento, associazioni di pazienti, medici e centri di riferimento ma anche supporto psicologico e emotivo. Per questo gli operatori sono specificatamente formati: la persona che si dedica al servizio di counseling telefonico deve avere capacità di ascolto attivo e competenze comunicative, peraltro peculiari della comunicazione telefonica, per assicurare il proprio sostegno e incoraggiare ad esplicitare la domanda reale che lo ha spinto a telefonare.

Il TVMR ha avviato collaborazioni in ambito nazionale e internazionale, per armonizzare le informazioni fornite dai diversi servizi, condividere le esperienze e le buone pratiche e facilitare al cittadino l'accesso alla rete assistenziale e socio-sanitaria: da oltre 10 anni è membro dell' European Network of Rare Disease Help Lines (ENRDHLs), promosso da Eurordis Federazione di associazioni non governativa, e dal 2017 è promotore e coordinatore della Rete Italiana di Centri di Ascolto&informazione per le Malattie Rare (R.I.C.A.Ma.Re).

### 3. "RACCONTARE" LE MALATTIE RARE: PROGETTI DI MEDICINA NARRATIVA E OLTRE

Un modo alternativo di parlare delle malattie rare passa attraverso l'arte. Perché anche l'arte, nelle sue varie forme e con i suoi molteplici linguaggi - musica, pittura, disegno, teatro, scrittura - può avere un impatto sulla salute, dalla prevenzione e promozione alla gestione e al trattamento. Su questa convinzione poggiano le *Health Humanities*<sup>4</sup> che si avvalgono dei metodi delle scienze psicologiche e sociali, unitamente alle arti e alle discipline umanistiche, per promuovere la conoscenza di aspetti riguardanti la salute e la malattia.

In tale contesto, da diversi anni il Centro Nazionale Malattie Rare si avvale di un laboratorio dedicato (già laboratorio di medicina narrativa) per progettare, realizzare e valutare attività di ricerca, formazione e comunicazio-

---

<sup>4</sup> <https://www.iss.it/health-humanities>



ne nell'ambito delle *Health Humanities*, una sorta di "officina virtuale" per lo scambio di saperi scientifici, artistici e umanistici.<sup>5</sup> Sono molteplici le attività portate avanti nel tempo attraverso il laboratorio di *Health Humanities*: dall'elaborazione di "Linee di indirizzo per l'utilizzo della medicina narrativa" con il progetto LIMeNar a progetti di ricerca internazionali come S.T.o.Re. (Story Telling on Record) per approfondire l'integrazione delle narrazioni di pazienti, familiari e professionisti sanitari nelle cartelle cliniche fino ai percorsi di arte e scienza con gli studenti delle scuole secondarie nell'ambito dell'ex Alternanza Scuola Lavoro, passando per il progetto di comunicazione "*Controvento*", la videofavola "Con gli occhi tuoi. Una storia d'amore e d'amicizia", fino al Concorso letterario, artistico e musicale "Il Volo di Pegaso".<sup>6</sup>

Relativamente alla pandemia da Covid-19, il CNMR, anche mediante il laboratorio, coordina insieme all'Università di Milano-Bicocca e all'ASL di Biella, il progetto "*PandemicaMente. Le narrazioni come risorsa in tempo di pandemia*" e ha collaborato all'indagine "Malattie rare al tempo del Covid-19: dall'emergenza alla ripartenza. Come i malati rari e le loro famiglie vivono la pandemia", promosso dall'Università di Catania e al progetto di raccolta e studio di narrazioni "R-Esistere. Respiro, ricordo, racconto" promosso dalla Società Italiana di Medicina Narrativa.

#### 4. "CONTROVENTO". I MALATI RARI RACCONTANO SOLITUDINE E CORAGGIO

Se raccogli storie di malattia per raccontarle, ti accorgi che la cosa più difficile non è descrivere i sintomi, l'invalidità, ciò che rende inabile, ma interpretare lo sforzo di ricondurre all'ordinario ciò che, a causa della malattia, diventa straordinario. E sono gli atti di ogni giorno, tutto ciò che è banale e scontato nei nostri gesti quotidiani che diventa una conquista quando la malattia irrompe nell'esistenza e la costringe a fare i conti con una dimensione che appare violenta, innaturale. "*Controvento*"<sup>7</sup> è nato proprio (nel 2011) per restituire spazio e voce alla malattia come dimensione dell'esistenza umana.

È difficile, infatti, spiegare di essere ammalati quando non si ha una diagnosi, quando per averla, a volte, servono quindici anni. È difficile per un medico

---

<sup>5</sup> Gentile, 2020.

<sup>6</sup> Polizzi, Gentile, Taruscio, 2018.

<sup>7</sup> Taranto e Taruscio, 2011.

prescrivere un farmaco per una malattia non riconosciuta e spiegare al “malato” che deve pagarselo da solo. Ed è complicato far capire all’insegnante che un bambino, per esempio, non è svogliato, ma soltanto ammalato di narcolessia. E come può, tutto questo essere considerato solo malattia e non intrecciarsi alla vita, alle relazioni che i “sani” hanno con i “malati” e che i “malati” hanno con i “sani”?

All’ISS abbiamo così provato a creare empatia intorno a malattie sconosciute, nelle quali, oltre al dolore, si prova l’isolamento, e dove la solidarietà rispetto a una condizione così rara rischia di farsi più debole. Abbiamo raccolto le storie e abbiamo, assieme al mondo del teatro, offerto a queste storie un palcoscenico. È nato un libro e uno spettacolo teatrale che è diventato anche un logo che concediamo quando si apre uno spazio di riflessione su questi temi e cioè sul rapporto tra scrittura e malattia. Tra vissuto della malattia ed elaborazione del dolore.

E abbiamo scoperto poi di non raccontare più solo le malattie rare, ma di raccontare una condizione, e cioè quella dell’essere malato, e che le parole diventano anche esse un modo, il più debole e il più forte insieme, per dominare il dolore, per addomesticarlo. Diventano segni che mettono un confine, che provano ad arginare ciò che disorienta, che sconvolge l’ordine quotidiano in cui cerchiamo di inscrivere la nostra vita. Alla fine, dopo aver ascoltato/ letto queste storie si impara a guardare il mondo da un’altra prospettiva, a scoprire una bellezza illuminata proprio, e soltanto, dalla malattia, a vedere insomma con altri occhi.

## 5. “CON GLI OCCHI TUOI”

Dalla fantasia di giovani alunni di II e III elementare di due scuole della Capitale, guidati dalle maestre, da esperti di comunicazione, da psicologi e da una pittrice di arte digitale, è nata nel 2014 una video-favola per grandi e piccoli che affronta il tema dell’inclusione e dell’integrazione attraverso la vicenda di un bambino fragile divenuto eroe grazie alla musica e ai suoi amici.

La video-favola<sup>8</sup>, disponibile online sul sito del Ministero della Salute, è stata realizzata nell’ambito di un accordo tra Istituto Superiore di Sanità e Ministero della Salute, in collaborazione con Ministero dell’Istruzione, dell’Università e della Ricerca, Uniamo – Federazione Italiana Malattie Rare,

---

<sup>8</sup> Taranto, 2014.

Ospedale pediatrico Bambino Gesù di Roma e con il patrocinio del Vicariato di Roma.

La progettazione di una video-favola per diffondere il tema delle malattie rare nasce da alcuni presupposti indicati chiaramente da un documento dell'*European Organisation for Rare Disease* (Eurordis) dove si spiega come una delle principali e specifiche difficoltà nella gestione di queste patologie sia rappresentata dall'isolamento dei malati nella vita affettiva, sociale e scolastica. Questo progetto intende dunque porre al centro dei suoi obiettivi il tema dell'inclusione, offrendo ai piccoli cittadini di domani l'opportunità di una riflessione che, attraverso un intervento metodologicamente creativo ed efficace, li aiuti a comprendere la bellezza del diverso e, ancor meglio, il valore umano di ogni singolo individuo, al di là di eventuali limiti o deficit.

I materiali video del progetto si compongono di:

- **La favola:** Robertino ha la testa grande e le gambe magre magre; non può correre, non può giocare a pallone e fa fatica a sentirsi accettato nella sua nuova scuola; ma quando il pony Musica lo porta con sé nel Regno della Generezza, dove tenerezza e generosità si tengono per mano, capisce la bellezza di essere quello che è, unico e raro come ciascuno di noi, e neanche la cattiveria di Zurlo può fargli più paura.
- **La compagnia della speranza:** finale realizzato da quella che all'epoca era la II B della scuola Pistelli, di Roma, nel quale la ricerca di una cura diventa un'avventura per tutto il gruppo di amici che affrontano pericoli incredibili pur di raggiungere un misterioso dottore tenuto prigioniero da un mostro.
- **I doni della generezza:** finale realizzato dalla ormai ex III D della Leopardi, di Roma, nel quale una gara sportiva sdogana la fragilità dei presunti vincitori e traduce la competizione in comprensione dell'altro, complici una canzone e l'amore per una carota molto speciale.
- **Un trailer** promozionale che spiega l'intento e la natura del progetto attraverso la voce dei protagonisti e di quanti vi hanno lavorato dietro le quinte.

- **Le riprese del backstage** che testimoniano il percorso laboratoriale nelle classi, le metodologie applicate e il coinvolgimento dei giovani studenti.
- **Rare perché:** alcuni dei personaggi inventati per la video-favola spiegano con un linguaggio semplice e divulgativo cosa sono le malattie rare, la difficoltà di trovare cure adeguate e quanto sia importante non isolare le persone malate, tanto più se bambini.
- **Dal disegno a...:** breve filmato con didascalie colorate in cui la pittrice digitale Vera Puoti spiega come è intervenuta nei disegni originali per realizzare il ricco e colorato corredo di immagini che dà corpo alla storia di Robertino.
- **Istruzioni per l'uso:** metodi e materiali per parlare di malattie rare nella scuola primaria. Il manuale, dedicato ai docenti, con schede e materiali consente di realizzare nella scuola primaria un percorso formativo ideato per agevolare l'uso della videofavola Con gli occhi tuoi. Una storia d'amore e d'amicizia.

## 6. LA NEWSLETTER SULLE MALATTIE RARE

Nata dalla collaborazione tra il Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS e Uniamo, RaraMente<sup>9</sup>, è uno strumento puntuale di informazione che raggiunge, ogni 15 giorni, tutti i suoi iscritti e chiunque si colleghi al Portale del Ministero della Salute dedicato appunto alle malattie rare, dove è pubblicata.

Un editoriale sul tema del momento, un focus che approfondisce uno degli argomenti di punta, tre o più news su iniziative, studi e temi giudicati di volta in volta interessanti e utili alla comunità delle malattie rare, una lista di eventi, infine, che si svolgono nei 15 giorni successivi alla pubblicazione. Tutto questo compone il “timone” di RaraMente, in cui convivono, in un certo senso, due anime, quella dell'informazione scientifica e quella che racconta la vita delle persone: da una parte, infatti, studi e ricerche che trattano di geni, che indagano su potenziali bersagli terapeutici, su strumenti e strategie di riabilitazione; dall'altra, informazioni su leggi ed esenzioni, sui diritti esigibili e su tutto l'operato, prezioso, dell'associazionismo mirato a migliorare la qualità di vita dei pazienti, unitamente ai racconti di chi vive la malattia, di chi al loro

---

<sup>9</sup> <https://www.malattierare.gov.it/newsletter/lista>

fianco ne vive la routine, di chi risponde ai telefoni verdi, di chi organizza campagne, spot e video per aumentare la consapevolezza sul tema.

La newsletter, che segue di qualche mese l'avvio del portale ministeriale, è solo l'ultimo strumento in ordine di tempo di una comunicazione mirata che comincia, come abbiamo scritto, con la nascita del Registro e della Rete Malattie Rare prima, del Centro Nazionale poi.

Di cammino, dunque, le malattie rare ne hanno fatto. Se nei primi anni del 2000 costituivano all'ISS solo un Registro tra i tanti Registri di patologia che hanno sede presso l'Ente, dopo oltre vent'anni costituiscono il 'motore', il 'cuore' pulsante di un Centro dal quale partono reti nazionali e internazionali. E se, quando fu messo in scena Controvento, di queste patologie se ne cominciava a parlare per creare intorno a loro un'istanza, oggi quell'istanza siede in tanti tavoli sanitari e contratta insieme ai pazienti, protagonisti eccellenti delle battaglie di tutti questi anni su bisogni e diritti.

Molta strada è stata fatta ma molta ne rimane ancora da fare. E oggi, forse, la sfida più grande, la più difficile, quella che richiede uno sforzo gigantesco in termini di raccolta e condivisione di dati a livello mondiale, è dare un nome a quelle migliaia di patologie che ancora non ce l'hanno. Se Dio, infatti, disordinò il mondo scompaginando le lingue, sottolineando così il valore del nominare un oggetto per poterlo comprendere, anche dare un nome a quelle malattie significherà avanzare di almeno un passo verso la loro conoscenza. E come spesso accade in medicina, nelle malattie rare ancor più, questa sfida non è solo scientifica ma anche umana e sociale. Per questo si giova di una comunicazione costante del suo stato dell'arte. Raccontare perciò queste malattie e i loro bisogni aiuta innanzitutto a ricordarci che esse esistono e a delinearne, al tempo stesso, un'identità difficile che comincia prima con la ricerca di una diagnosi e poi anche di uno spazio nelle nostre comunità. Raccontarle, parlarne, è l'ancora più forte che si possa lanciare perché chi convive con una di queste patologie, nel difficile cammino che deve percorrere, non si trovi stretto in un cerchio di solitudine ma venga accolto pienamente nella società e nel nostro quotidiano.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Gentile, AE. *Health Humanities. Una “officina virtuale” tra arti, discipline umanistiche e scientifiche per promuovere la salute*. SHANTHI Frontiere, Anno XXXV, n.1-2020, AMI, Milano.
- Polizzi, A., Gentile, A.E., Taruscio, D., *Competing to raise awareness of rare diseases*. *Lancet Neurol.* 2019 Aug;18(8):721-722. Epub 2018 Nov 14.
- Taranto, M. (2014). *Con gli occhi tuoi, storia d’amore e di amicizia*. Stampato in proprio.
- Taranto, M., Taruscio, D. (2011). *Controvento. I malati raccontano solitudine e coraggio*. Health Communication editore.

SITOGRAFIA

- Istituto Superiore di Sanità, Roma  
*Centro Nazionale Malattie Rare*  
<https://www.iss.it/centro-nazionale-per-le-malattie-rare>
- Undiagnosed Diseases Network International (UDNI),  
<https://www.udninternational.org/>
- Istituto Superiore di Sanità, Roma  
*Telefono Verde Malattie Rare*  
<https://tinyurl.com/isstelverde>
- Istituto Superiore di Sanità, Roma  
*Malattie Rare*  
<https://www.iss.it/health-humanities>
- Ministero della Salute – Istituto Superiore di Sanità, Roma  
*Insieme nel mondo delle malattie rare – Newsletter*  
<https://www.malattierare.gov.it/newsletter/lista>
- Ministero della Salute – Istituto Superiore di Sanità, Roma  
*Insieme nel mondo delle malattie rare*  
<https://www.malattierare.gov.it>

## *Gli autori*

MARCO ANNONI

CNR Centro Interdipartimentale per l'Etica e l'Integrità nella Ricerca (CID Ethics)

Si occupa etica e integrità nella ricerca, bioetica e filosofia morale. È coordinatore del Comitato Etico della Fondazione Umberto Veronesi, Direttore della rivista scientifica «The Future of Science and Ethics», membro della segreteria scientifica della Commissione per l'Etica e l'Integrità nella Ricerca del CNR e della Ethics and Regulatory Support Unit (ERSU) presso Human Technopole. Il suo ultimo libro è *Etica dei vaccini. Tra libertà e responsabilità* (Donzelli Editore 2021, a cura di).

marco.annoni@cnr.it

DANIELA DE VECCHIS

ISS Istituto Superiore di Sanità

Giornalista scientifica, si è sempre occupata, per varie testate, di temi inerenti la salute e la divulgazione scientifica. Lavora dall'aprile 2003 presso l'Ufficio stampa dell'Istituto Superiore di Sanità dove cura la redazione di comunicati, cartelle stampa e testi web, e collabora al Gruppo di Comunicazione Covid-19 sull'emergenza sanitaria. Dal 2020 segue per l'Ufficio Stampa dell'ISS la comunicazione relativa alle attività del Centro Nazionale Malattie Rare e i rapporti con il sito interistituzionale dedicato alle malattie rare [www.malattierare.gov.it/](http://www.malattierare.gov.it/) nel quale coordina la newsletter RaraMente.

daniela.devecchis@iss.it

LUDOVICA DURST

CNR Centro Interdipartimentale per l'Etica e l'Integrità nella Ricerca (CID Ethics)

Assegnista di ricerca del CNR, presso il Centro Interdipartimentale per l'Etica e l'Integrità nella Ricerca (CID-Ethics) (responsabile per il sotto-progetto "Salute e Società"). E' *dottore di ricerca in Teoria dello Stato e Istituzioni Politiche comparate* presso Sapienza Università di Roma, dove ha conseguito anche la *Laurea specialistica in Relazioni internazionali* e il *Master in Istituzioni parlamentari italiane ed europee e storia costituzionale*. Ha inoltre frequentato il *Corso di specializzazione sulla Tutela europea dei diritti umani* organizzato dall'Unione forense per la Tutela dei diritti umani (Roma). Si occupa di diritto pubblico e costituzionale, etica e scienze sociali applicate alla salute e alle medical humanities, incluso tematiche di privacy ed e-health, con collaborazioni a progetti nazionali ed europei.

ludovica.durst@ethics.cnr.it

ELENA MANCINI

CNR Centro Interdipartimentale per l'Etica e l'Integrità nella Ricerca (CID Ethics)

Primo tecnologo del CNR, coordina le attività della Segreteria scientifica della Commissione per l'Etica e l'Integrità nella Ricerca, ed è referente privacy del Centro Interdipartimentale per l'Etica e l'Integrità nella Ricerca. E' responsabile scientifico del sottoprogetto "*Ethical Clearance*" (Progetto: Commissione per l'Etica e l'Integrità nella Ricerca), del *WP Bioetica* del progetto CNCCS, "Centro per la ricerca di nuovi farmaci per le Malattie rare, trascurate e della povertà", e del sottoprogetto "Scienze, etica e metaetica" (Progetto: Etica della ricerca, bioetica e biodiritto). Collabora in qualità di cultore della materia con l'insegnamento Principi di bioetica e deontologia, principi di diritto ed economia aziendale, Corso di Laurea Magistrale in Biotecnologie Mediche della Sapienza, Università di Roma. È presidente delle Commissioni giudicatrici dei bandi di ricerca Gilead (edizione 2021) e *Ethics Mentor* per il progetto SerGenCovid, coordinato dal Dipartimento di Scienze Biomediche del CNR.

elena.mancini@cnr.it



ILJA RICHARD PAVONE

Ricercatore presso il Centro Interdipartimentale per l'Etica e l'Integrità nella Ricerca (CID Ethics) del CNR di Roma; Professore in Normative europee sulle biotecnologie, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma. Membro del *Coordinating Committee* dell'ESIL *Interest Group on International Biolaw*.

Il Dr. I.R. Pavone ha insegnato presso le Università di Macerata, Roma, Siena, Viterbo (La Tuscia) e svolto numerosi soggiorni di ricerca all'estero in qualità di *visiting scholar*, tra cui presso il Max Planck Institute for Comparative Public Law and International Law, Heidelberg.  
iljarichard.pavone@cnr.it

MIRELLA TARANTO

ISS Istituto Superiore di Sanità

Giornalista professionista, dal gennaio 2003 Capo ufficio stampa dell'Istituto Superiore di Sanità dove dirige la comunicazione delle attività dell'Ente a 360°. Responsabile del Gruppo di Comunicazione Covid-19, per coordinare la divulgazione delle informazioni sull'emergenza sanitaria alla stampa, ai cittadini, agli operatori sanitari. Ha promosso diverse iniziative per il Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS: è autrice del volume *Controvento* (2011) e del monologo teatrale *Giulia* tratto dall'omonimo volume e messo in scena in occasione della Giornata Mondiale delle Malattie Rare 2011. E' ideatrice della videofavola *Con gli occhi tuoi* (2014) per favorire inclusione e integrazione delle fragilità nella scuola primaria e coautrice del video *Più di ogni altra cosa al mondo*, Spettacolo di reading teatrale sulle malattie rare.  
mirella.taranto@iss.it

ROBERTA MARTINA ZAGARELLA

Dopo essersi laureata in filosofia, ha conseguito il dottorato di ricerca in "Filosofia del Linguaggio, della Mente e dei Processi Formativi" e in "Langues et Lettres" in co-tutela tra l'Università degli Studi di Palermo (Italia) e l'Université libre de Bruxelles (Belgio).

Dal 2015 ha svolto la propria attività di ricerca presso l'ITB-CNR e afferisce

al Centro Interdipartimentale per l'Etica e l'Integrità nella Ricerca del CNR dal momento della sua costituzione nel 2020. È componente della Segreteria scientifica della Commissione per l'Etica e l'Integrità nella Ricerca CNR, con l'incarico aggiuntivo di Responsabile della Segreteria Scientifica della Sottocommissione permanente per le *Ethical Clearance*. È, inoltre, caporedattrice della rivista scientifica "The Future of Science and Ethics", a cura del Comitato Etico della Fondazione Umberto Veronesi, e co-responsabile del "Medical Humanities Lab" dell'Università degli Studi di Palermo.

Presso il Centro svolge attività di ricerca nel campo delle teorie dell'argomentazione e della retorica, con un'attenzione particolare per il settore della biomedicina.

roberta.zagarella@ethics.cnr.it



Le riflessioni proposte in questo volume sono frutto delle attività di ricerca svolte nell'ambito del progetto Centro per la ricerca di nuovi farmaci per le malattie rare, trascurate e della povertà, progetto frutto di una convenzione operativa tra il Consiglio Nazionale delle Ricerche e il consorzio CNCCS (Collezione Nazionale Composti Chimici e Centro Screening). Il libro è dedicato a un'analisi dei principi etici, dei dispositivi giuridici e degli strumenti di governance a tutela dei diritti dei malati rari. Tale analisi avviene a seguito di una attenta ricostruzione del contesto in cui si inseriscono gli interventi di contrasto alle malattie rare, che ricomprende gli aspetti che maggiormente incidono sull'aspettativa e qualità di vita dei malati. In particolare, sono esaminati i profili etici relativi allo sviluppo di farmaci e alla sperimentazione clinica, le politiche sanitarie (europee e nazionali), la comunicazione scientifica, il ruolo delle associazioni dei pazienti, le iniziative internazionali per la lotta alle malattie rare.

ELENA MANCINI è Primo tecnologo presso il CNR, coordina le attività della Segreteria scientifica della Commissione per l'Etica e l'Integrità nella Ricerca, ed è referente privacy del Centro Interdipartimentale per l'Etica e l'Integrità nella Ricerca. Responsabile scientifico del sottoprogetto "Ethical Clearance" (Progetto: Commissione per l'Etica e l'Integrità nella Ricerca), del WP Bioetica del progetto CNCCS, "Centro per la ricerca di nuovi farmaci per le Malattie rare, trascurate e della povertà", e del sottoprogetto "Scienze, etica e metaetica" (Progetto: Etica della ricerca, bioetica e biodiritto). Collabora in qualità di cultore della materia con l'insegnamento Principi di bioetica e deontologia, principi di diritto ed economia aziendale, Corso di Laurea Magistrale in Biotecnologie Mediche della Sapienza, Università di Roma ed è presidente delle Commissioni giudicatrici dei bandi di ricerca Gilead (edizione 2021).

