

La revisione della legislazione europea sui farmaci orfani e il diritto alla salute dei pazienti affetti da malattie rare: prime osservazioni*

Ludovica Durst**

L'intervento intende offrire alcune prime osservazioni in merito ai profili di revisione della legislazione farmaceutica europea che incidono sulla disciplina dei farmaci orfani e dunque sulla risposta normativa per la tutela delle persone affette da malattie rare (MR). A tal fine, ci si soffermerà – sia pur solo sinteticamente – su tre principali aspetti: 1. Un breve richiamo al contesto generale della revisione della legislazione farmaceutica europea; 2. Le esigenze alla base della riforma, con particolare riguardo al quadro regolatorio relativo alle malattie rare e ai farmaci orfani (nonché medicinali di uso pediatrico), in ragione anche delle criticità messe in luce dalle iniziative di consultazione pubblica avviate dal 2016 dalla Commissione europea; 3. Alcuni elementi essenziali della riforma in corso, con particolare riguardo alla posizione del Parlamento europeo del 10 aprile 2024¹, che pur apportando significativi emendamenti e modifiche al testo base della Commissione del 23 aprile 2023

* Il testo, con minime integrazioni e note, riproduce l'intervento introduttivo svolto in occasione del 4° WORKSHOP sulla revisione della *EU's Pharmaceutical Legislation*, presso la Facoltà di Giurisprudenza dell'Università Cattolica del Sacro Cuore (Milano) il 3 maggio 2024, nell'ambito del Prin "Il diritto costituzionale della salute e dell'organizzazione sanitaria dopo l'emergenza della pandemia", P.I. Prof. Renato Balduzzi.

** Ricercatrice (RTD-A) di Diritto pubblico e costituzionale, Sapienza Università di Roma, ludovica.durst@uniroma1.it.

¹ P9_TA(2024)0221 [Procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e norme che disciplinano l'Agenzia europea per i medicinali. Risoluzione legislativa del Parlamento europeo del 10 aprile 2024 sulla proposta di regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio che stabilisce le procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, definisce le norme che disciplinano l'Agenzia europea per i medicinali, modifica i regolamenti (CE) n. 1394/2007 e (UE) n. 536/2014 e abroga i regolamenti (CE) n. 726/2004, (CE) n. 141/2000 e (CE) n. 1901/2006 (COM(2023)0193 – C9-0144/2023 – 2023/0131(COD)) e P9_TA(2024)0220 [Codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano. Risoluzione legislativa del Parlamento europeo del 10 aprile 2024 sulla

non ne stravolge sostanzialmente l'impianto. L'appuntamento elettorale di giugno 2024 per il rinnovo del Parlamento europeo segna una inevitabile battuta d'arresto dell'iter di approvazione, e rimane da vedere in che modo la nuova composizione dell'assemblea di Strasburgo inciderà sulla ripresa dei lavori del trilogio per la conclusione della procedura di riforma del *pharmaceutical package* e sulla eventuale correzione dei profili di criticità lamentati dagli *stakeholders* coinvolti dall'impatto della futura normativa.

1. Vale preliminarmente richiamare il contesto e gli obiettivi generali della c.d. “strategia farmaceutica dell'Europa 2020”², che mira a modernizzare il quadro farmaceutico dell'UE mantenendo una prospettiva che assicuri la centralità del paziente: a tal fine, l'intervento in corso intende procedere alla revisione e alla “fusione” in un unico testo normativo³ della legislazione attualmente in vigore, ovvero la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 (noti come “legislazione farmaceutica generale”), il regolamento (CE) n. 1901/2006 relativo ai medicinali per uso pediatrico (“regolamento pediatrico”), e il regolamento (CE) n. 141/2000 sui medicinali per le malattie rare (“regolamento sui medicinali orfani”). A tale riguardo, e ancor più sulla scorta delle “lezioni apprese” dopo l'emergenza pandemica, la riforma farmaceutica si integra anche con il più ampio quadro di potenziamento della sicurezza sanitaria dell'UE, che comprende la nuova legislazione sulle minacce per la salute a carattere transfrontaliero; il rafforzamento dei mandati delle agenzie sanitarie dell'UE; l'istituzione dell'Autorità per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie (HERA); il piano europeo di lotta contro il cancro; lo spazio europeo di dati sanitari (EHDS).

Dunque, nell'ottica di raggiungere per un verso un elevato livello di sanità pubblica dei pazienti dell'UE, grazie a medicinali di qualità, sicuri ed efficaci, e per altro verso armonizzare il mercato interno della sorveglianza e del controllo dei medicinali e il ruolo delle

proposta di direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano e che abroga le direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE (COM(2023)0192 – C9-0143/2023 – 2023/0132(COD)).

² Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato Economico e Sociale Europeo e al Comitato delle Regioni, *Strategia farmaceutica per l'Europa*, COM(2020)761 final.

³ Più specificamente si tratta di due proposte legislative, una nuova direttiva [proposta di “Direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano e che abroga le direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE”, COM(2023) 192 final, 2023/132 (COD)], che abroga e sostituisce le direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE del Parlamento europeo e del Consiglio e integra parti pertinenti del regolamento pediatrico (regolamento (CE) n. 1901/2006); un nuovo regolamento [proposta di “Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio che stabilisce le procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, definisce le norme che disciplinano l'Agenzia europea per i medicinali, modifica i regolamenti (CE) n. 1394/2007 e (UE) n. 536/2014 e abroga i regolamenti (CE) n. 726/2004, (CE) n. 141/2000 e (CE) n. 1901/2006”, COM(2023) 193 final, 2023/131 (COD)], che abroga e sostituisce il regolamento (CE) n. 726/2004, abroga e sostituisce il regolamento orfano (regolamento (CE) n. 141/2000) e abroga e integra parti pertinenti del regolamento pediatrico (regolamento (CE) n. 1901/2006).

autorità competenti, la Commissione europea ha definito una serie di obiettivi specifici volti a garantire un quadro farmaceutico più *equo, competitivo e resiliente*⁴.

In primo luogo, fissando l'obiettivo di un accesso tempestivo ed equo a medicinali sicuri, a prezzi accessibili e in misura uguale in tutti gli stati membri (a fronte dei prezzi elevati dei farmaci innovativi), anche al fine di rispondere a cruciali problematiche quali le esigenze mediche insoddisfatte (*unmet clinical needs*), le malattie rare, la resistenza antimicrobica: rilevano a tale riguardo la tempestività dell'AIC (autorizzazione all'immissione in commercio) e gli incentivi alla commercializzazione in tutti gli Stati membri per prodotti destinati a esigenze mediche insoddisfatte, da agevolare tramite l'immissione in commercio di biosimilari e generici (ampliamento della «clausola Bolar»), la garanzia della trasparenza dei finanziamenti pubblici e dei dati clinici comparativi, la cooperazione fra autorità nazionali. Un secondo obiettivo si riferisce alla necessità di sopperire alle carenze di medicinali tramite la sicurezza dell'approvvigionamento e la disponibilità dei medicinali ovunque sul territorio UE, da perseguire tramite l'ampliamento del mandato dell'EMA e lo sviluppo del sistema di notifica anticipata delle carenze e dei ritiri, nonché tramite l'istituzione dell'Autorità per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie (HERA) e le prescrizioni in tema di medicinali critici.

Ancora, la promozione di un contesto attraente, favorevole all'innovazione e alla competitività per la ricerca, lo sviluppo e la produzione di medicinali in Europa, tramite l'individuazione del giusto equilibrio tra promozione dell'innovazione, accesso ai medicinali e loro accessibilità economica, grazie anche a un adeguato sistema di proprietà intellettuale (IPR) e incentivi. Si tratta di aspetti imprescindibili, come noto, per attrarre investimenti e garantire il ruolo di leader mondiale dell'UE nello sviluppo di farmaci, anche tramite la riduzione degli oneri amministrativi e la semplificazione delle procedure, nonché l'adattamento alla trasformazione digitale e alle nuove tecnologie. Infine, vengono in rilievo la sostenibilità ambientale dei medicinali e l'approccio *one health* alla resistenza antimicrobica (salute umana, animale e ambiente).

2. Tali obiettivi generali valgono a maggior ragione con riferimento ai farmaci orfani, laddove il problema dell'accesso a farmaci di alta qualità, a prezzi accessibili e in modo equo rispetto ai pazienti non affetti da malattie rare si accompagna all'esigenza di ridurre i tempi di attesa per ottenere terapie sicure ed efficaci in relazione alle specifiche esigenze dei pazienti con MR e pediatrici, intercettando i bisogni non ancora risolti e superando la frammentazione regolatoria presente a livello di Stati membri.

L'intervento di revisione normativa previsto, infatti, pur puntando alla semplificazione e alla "maggiore coerenza" della legislazione applicabile, tramite l'incorporazione dei diversi

⁴ *Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato Economico e Sociale Europeo e al Comitato delle Regioni.* Bruxelles, 26.4.2023 COM(2023) 190 final.

atti legislativi in un unico regolamento e direttiva, non può non mantenere – sulla scorta del regolamento sui medicinali orfani del 2000 – specifiche prescrizioni necessarie per sostenere lo sviluppo e la produzione di tali farmaci (così come anche nel caso di quelli pediatrici), grazie prevalentemente a un sistema di incentivi basato sui tempi di protezione dei dati e sui diritti di proprietà intellettuale, e articolato in due fasi: quella della qualifica di farmaci orfani per sostenerne ricerca e sviluppo, prima di ottenere l'AIC, e la protezione normativa (*market protection e data protection*) una volta ottenuta l'AIC. È noto in fatti come una questione nodale per i farmaci orfani⁵ sia rappresentata dalla necessità di prevedere misure di sostegno a R&S, in ragione della non remuneratività di tali farmaci a fronte degli investimenti da sostenere; altresì, proprio tali meccanismi di protezione incidono sulla rimborsabilità e possibilità di accesso ai farmaci, nonché sulla loro sostenibilità per i sistemi sanitari nazionali, in ragione in particolare della ritardata disponibilità di farmaci meno costosi (generici e biosimilari)⁶.

Ebbene, alla luce delle peculiarità dei farmaci orfani, la revisione della legislazione farmaceutica prevede l'abrogazione espressa del Regolamento 141/2000 (nonché del Reg. 1901/2006), integrandone la disciplina all'interno del nuovo regolamento generale, mentre il quadro per l'autorizzazione e il riconoscimento di premi per tali medicinali è definito nella nuova direttiva. Per un verso dunque si stabilisce che trovino applicazione le stesse disposizioni di qualsiasi altro medicinale in relazione a qualità, sicurezza ed efficacia, ad esempio con riguardo alle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio, alla farmacovigilanza e ai requisiti di qualità; tuttavia, per altro verso, permangono requisiti specifici per lo sviluppo dei farmaci orfani, in quanto non sostenibili solo attraverso meccanismi di libero mercato, con l'intento di intercettare e bilanciare una serie di specifiche esigenze, legate in particolare alla necessità di accelerare i tempi per introdurre sul mercato farmaci generici e biosimilari non appena termina il periodo di esclusiva di mercato, nonché di assicurare la permanenza sul mercato dei farmaci orfani e del sistema di incentivi, intervenendo sull'esclusiva di mercato e sulla semplificazione delle procedure (e riduzione degli oneri amministrativi) anche grazie alla riforma della *governance* dell'EMA. Quanto a quest'ultima si segnala in particolare la semplificazione della struttura dei Comitati scientifici, ridotti a due: il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) integrato con rappresentanti dei pazienti (anche per MR e pediatriche), e il comitato di valutazione

⁵ In quanto destinati a pazienti affetti da malattie rare, ovvero malattie che hanno un grado di incidenza bassissimo sulla popolazione (5 su 10.000) e la cui identificazione e diagnosi risultano particolarmente difficili, tanto che per il 95% delle malattie rare non esistono ancora cure autorizzate, mentre i trattamenti disponibili per il 5% delle malattie rare non sono necessariamente trasformativi o curativi.

⁶ I risultati positivi derivanti dall'applicazione del regolamento europeo sui farmaci orfani emergono in particolare dai dati sull'aumento del numero di AIC annuo, passato da 3,7 a 12,2 dal quinquennio 2000-2005 a quello 2012-2017. Cfr. VII Rapporto Annuale Ossfor 2023. V. anche la valutazione della Commissione europea (2020) sui due regolamenti del 2000 e del 2006, *Commission Staff Working Document Executive Summary of the Impact Assessment Report*. Brussels, 26.4.2023 SWD(2023) 193 final.

dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) in veste di principale comitato per la sicurezza. Le competenze degli altri comitati, tra cui il Comitato per i farmaci orfani (COMP), vengono riorganizzate in gruppi di lavoro e un gruppo di esperti ad hoc, nominati dagli stati membri, con il coinvolgimento rappresentanti pazienti, dei prestatori di assistenza e degli operatori sanitari, con funzione di fornire anche contributi ai due comitati scientifici (CHMP e PRAC).

3. Più nello specifico, la proposta di regolamento dedica l'intero Capo VI (artt. 63-73) ai farmaci orfani, con una disciplina senz'altro più articolata rispetto al precedente regolamento. Al riguardo si intendono evidenziare solo alcuni elementi, anche alla luce dell'intervento emendativo del Parlamento europeo.

In primo luogo, rispetto ai precedenti criteri per la qualifica di medicinale orfano, il testo della Commissione ha eliminato il riferimento alla redditività del capitale investito, in quanto mai utilizzato (cfr. cons. 90), richiamando solo una condizione clinica potenzialmente letale o cronicamente debilitante, che riguarda non più di cinque persone su 10000, per cui non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, prevenzione o trattamento autorizzati nell'Unione o in cui si assicura che il medicinale avrebbe effetti benefici significativi. All'intervento del Parlamento si deve in particolare la soppressione della possibilità di adottare atti delegati, da parte della Commissione, a vantaggio di una maggior prevedibilità delle definizioni.

L'art. 64 (par. 4) stabilisce la procedura di decisione della qualifica di medicinale orfano (in fase di sviluppo), la cui validità dura 7 anni, che consente di beneficiare degli incentivi di assistenza per l'elaborazione di protocolli e sostegno alla ricerca (di cui all'art. 68), mentre l'art. 69 ne disciplina l'autorizzazione alla immissione in commercio. I farmaci qualificati come orfani (il cui registro è stabilito dall'art. 67) sono considerati inoltre rispondere a un'esigenza medica insoddisfatta (art. 83 par. 2 della nuova direttiva) ai fini della applicazione della disciplina sulla protezione normativa dei dati (su cui si rinvia agli ulteriori contributi, in particolare alla relazione introduttiva di D. Servetti).

Al riguardo, il Parlamento è intervenuto per modificare la procedura di richiesta di consulenza all'Agenzia prima della AIC (art. 68 par. 1), rendendola obbligatoria, nonché aggiungendo l'impatto ambientale agli ambiti di consulenza (oltre qualità, sicurezza, efficacia; beneficio significativo; similarità e superiorità clinica) e includendo fra i destinatari delle misure di aiuto alla ricerca, oltre alle piccole e medie imprese, i soggetti che non esercitano un'attività economica.

Attenzione particolare, anche da parte del Parlamento, meritano inoltre gli articoli relativi ai requisiti di elevati bisogni medici insoddisfatti (art. 70) e all'esclusiva di mercato (artt. 71-72).

Oltre all'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata (artt. 3 e ss.)⁷, per un medicinale che potrebbe rispondere a un'esigenza medica insoddisfatta (conformemente all'articolo 83, paragrafo 1, lettera b), della direttiva 2001/83/CE riveduta) è infatti possibile ottenere dalla Commissione una autorizzazione alla immissione in commercio condizionata, ovvero prima della presentazione di dati clinici completi, a condizione che il beneficio della disponibilità immediata sul mercato di tale medicinale sia superiore al rischio inerente al fatto che sono comunque necessari ulteriori dati (art. 19).

Assume dunque nella riforma farmaceutica un valore-guida l'obiettivo di rispondere a bisogni medici insoddisfatti (e ancor più, per i farmaci orfani, a elevati bisogni medici insoddisfatti), per i quali la ricerca è maggiormente necessaria e gli investimenti sono più rischiosi: a questi si collega direttamente la disciplina dei farmaci orfani e la relativa modulazione della durata della esclusiva di mercato, oltre che la possibilità di ricevere un supporto scientifico e normativo rafforzato (PRIME), prima dell'autorizzazione EMA⁸.

Nella riformulazione da parte del Parlamento dell'art. 70, i requisiti per medicinali orfani che rispondono a un'elevata esigenza medica insoddisfatta sono da ricondurre al fatto che non vi è alcun medicinale autorizzato nell'Unione che tratti la condizione clinica in questione, oppure che, se un medicinale è autorizzato per la condizione in questione, oltre ad avere un beneficio significativo si tradurrà in progressi terapeutici eccezionali e l'impiego del medicinale orfano comporta una riduzione significativa della morbilità o della mortalità della malattia per la popolazione di pazienti interessata (affiancando in un unico requisito beneficio significativo, progressi terapeutici eccezionali e riduzione di mortalità e morbilità).

Soprattutto, il Parlamento interviene sulla modifica della diversa durata della esclusiva di mercato per i farmaci orfani, punto dolente dei negoziati e oggetto di rilievi sensibili da parte di diversi soggetti coinvolti⁹.

⁷ Si prevede inoltre un Registro dell'Unione comprensivo di tutti i medicinali, inclusi i farmaci orfani, che hanno ricevuto AIC centralizzata.

⁸ Ovvero, meccanismi di valutazione e autorizzazione accelerate per i medicinali che offrono progressi terapeutici eccezionali nei settori nei quali si registrano esigenze mediche insoddisfatte, compresi i medicinali orfani, in particolare per le elevate esigenze mediche insoddisfatte. Cfr. art. 60, par. 1: "L'Agenzia può offrire un sostegno scientifico e normativo rafforzato, compresa, se del caso, la consultazione di altri organismi di cui agli articoli 58 e 59 e meccanismi di valutazione accelerata, per determinati medicinali che, sulla base di evidenze preliminari presentate dallo sviluppatore, soddisfano le condizioni seguenti: a) possono rispondere a un'esigenza medica insoddisfatta di cui all'articolo 83, paragrafo 1, della [direttiva 2001/83/CE riveduta]; b) sono medicinali orfani e possono rispondere a un'elevata esigenza medica insoddisfatta di cui all'articolo 70, paragrafo 1; c) sono considerati di grande interesse dal punto di vista della sanità pubblica, in particolare per quanto concerne l'innovazione terapeutica, tenendo conto della fase precoce di sviluppo, o gli antimicrobici che presentano una qualsiasi delle caratteristiche di cui all'articolo 40, paragrafo 3".

⁹ V. al riguardo anche le criticità rinvenute dal Governo italiano nella relazione di accompagnamento, con particolare riguardo alla "durata variabile dell'esclusiva di mercato, che potrebbe durare anche fino a 13 anni, contro i 12 della protezione massima attualmente prevista, comporterebbe tempi meno prevedibili per l'immissione in mercato di farmaci generici e biosimilari, con un conseguente minore accesso dei pazienti ed una spesa più elevata per i servizi sanitari nazionali", come riportato nel dossier "La revisione della legislazione farmaceutica dell'Unione europea", 14 novembre 2023 (a cura di Camera dei Deputati e Senato della Repubblica), p. 34; nonché il documento finale approvato dalla XII

Nella proposta della Commissione, si stabiliva infatti una durata standard dell'esclusiva di mercato, fissata a nove anni, fatta eccezione per: *i*) i medicinali orfani destinati a rispondere a un'elevata esigenza medica insoddisfatta (ai sensi dell'art. 70), per i quali la durata prevista è pari a dieci anni, e *ii*) i medicinali orfani di impiego ben noto (ovvero di uso consolidato e su base bibliografica, autorizzati a norma dell'articolo 13 della [direttiva 2001/83/CE riveduta]) cui sono concessi cinque anni di esclusiva di mercato. Inoltre, si prevedeva una proroga "bonus" dell'esclusiva di mercato di un anno, sulla base dell'accesso dei pazienti in tutti gli Stati membri interessati, e la possibilità di "premiare" le prime due nuove indicazioni di un medicinale orfano già autorizzato con un anno di esclusiva ciascuna.

Il Parlamento, confermata la durata standard a nove anni, ha modificato le tempistiche per le altre condizioni con una estensione della prima (farmaci orfani per elevati bisogni medici insoddisfatti) a 11 anni, e una riduzione della seconda (medicinali orfani di uso consolidato) a 4 anni. Inoltre, interviene per agevolare la possibilità di immissione in commercio di generici o biosimiliari, modificando il par. 5 nel senso che "La presentazione, la convalida e la valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e il rilascio di detta autorizzazione per un medicinale generico o biosimilare rispetto a un medicinale di riferimento non sono impediti dall'esclusiva di mercato di un prodotto simile al medicinale di riferimento" e prevedendo anche la possibilità di rilascio di tale autorizzazione nel caso in cui la durata residua dell'esclusiva di mercato iniziale è inferiore a due anni (par. 6). Quanto alle possibilità di proroga dell'esclusiva di mercato, per ulteriori 12 mesi, viene consentita, a seguito degli emendamenti del Parlamento, per i medicinali orfani di cui all'articolo 71, paragrafo 2, lettere a) e b), "se almeno due anni prima della scadenza del periodo di esclusiva il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio come medicinale orfano ottiene un'autorizzazione all'immissione in commercio per una o più nuove indicazioni terapeutiche per un'affezione orfana diversa" (senza tuttavia beneficiare anche dell'ulteriore periodo supplementare di protezione normativa).

Infine, in aggiunta al contributo finanziario dell'Unione relativo ai medicinali orfani, disposto dall'art. 73, il Parlamento inserisce la previsione di acquisti congiunti di medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata nonché di un quadro dell'Unione per le malattie rare: "Entro ... [24 mesi dalla data di entrata in vigore del presente regolamento] la Commissione, previa consultazione con gli Stati membri, le organizzazioni dei pazienti e gli altri portatori di interessi pertinenti, propone un quadro dell'Unione per le malattie rare orientato alle esigenze e basato sugli obiettivi volto a inquadrare e coordinare meglio le politiche e i programmi dell'Unione, nonché a sostenere gli Stati membri nell'elaborazione

Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati (19 dicembre 2023) con valutazione favorevole (e tra gli allegati la proposta alternativa di documento finale), in riferimento al regolamento (Proposta di regolamento sull'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano. COM(2023)192 final) e alla direttiva (Proposta di direttiva recante un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano. COM(2023)193 final).

di strategie nazionali per soddisfare meglio le esigenze insoddisfatte delle persone affette da malattie rare e di chi presta loro assistenza”.

Tale ultima previsione, che chiude il capo dei farmaci orfani, risponde al più generale contesto della strategia farmaceutica europea nella lotta alle malattie rare, laddove emerge la considerazione dei medicinali orfani come elemento *funzionale* alla lotta alle malattie rare (non fine in sé) e di conseguenza la necessità di procedere all'integrazione di tale approccio con interventi onnicomprensivi, in un quadro di tutele ampio e integrato¹⁰: profili su cui – insieme ai temi della trasparenza, al coinvolgimento delle associazioni di pazienti, e agli incentivi per le PMI – si rileva una maggiore attenzione del Parlamento, anticipato anche con il nuovo considerando 105-ter del regolamento, proposto per tenere specificamente conto della situazione dei pazienti affetti da malattie rare, tramite un quadro generale, in grado di collegare fra di loro le diverse strategie normative, politiche e programmi, da sviluppare in sinergia con gli stati membri, le organizzazioni dei pazienti e le altre parti interessate¹¹.

¹⁰ V. ad es. finanziamenti a programmi di ricerca; le reti europee di ricerca (ERNS); lo spazio europeo dei dati sanitari (EHDS); la Risoluzione ONU 2021. Per un inquadramento normativo delle malattie rare sia consentito il rinvio a L. Durst, *Il quadro normativo sulle malattie rare in Italia, tra principi costituzionali e futuro del sistema sanitario*, in *federalismi.it*, n. 30/2020. Con particolare riguardo ai farmaci orfani e innovativi, A. Cauduro, *Il paradigma del farmaco orfano*, in *Costituzionalismo.it*, n. 1/2018.

¹¹ (105 ter) *Uno degli obiettivi generali del presente regolamento è contribuire a soddisfare le esigenze mediche dei pazienti affetti da malattie rare, al fine di migliorare l'accessibilità economica dei medicinali orfani e l'accesso dei pazienti a tali medicinali in tutta l'Unione e incoraggiare l'innovazione nei settori in cui è necessaria. Benché a tali obiettivi contribuiscano anche altri programmi e politiche dell'Unione, le persone affette da una malattia rara continuano a far fronte a sfide comuni, numerose e multifattoriali, tra cui ritardi nelle diagnosi, mancata disponibilità di trattamenti in grado di trasformare la loro vita e difficoltà nell'accesso ai trattamenti nelle loro zone di residenza, che riflettono la frammentazione del mercato nei diversi Stati membri. Dal momento che il valore aggiunto dell'Unione nel rispondere alle esigenze delle persone affette da una malattia rara è eccezionalmente elevato, a causa della scarsità dei pazienti, degli esperti, dei dati e delle risorse, è opportuno che la Commissione integri il presente regolamento sviluppando un quadro apposito per le malattie rare inteso a collegare le normative, le politiche e i programmi pertinenti e a sostenere strategie nazionali per rispondere meglio alle esigenze insoddisfatte delle persone affette da una malattia rara e dei loro prestatori di assistenza. Tale quadro dovrebbe essere orientato alle esigenze e basato sugli obiettivi ed essere sviluppato in consultazione con gli Stati membri e le organizzazioni dei pazienti, nonché, se del caso, con altre parti interessate.*