



## Farmaci orfani e malattie rare: un confronto internazionale delle normative di riferimento

S. Martina, C. Denti, L. Garattini<sup>1</sup>

### ABSTRACT

Orphan drugs are defined as medicines with low economic returns, so that their production is not a profitable business for pharmaceutical companies.

The present study analyses the main characteristics and the role of orphan drugs in four countries (United States of America, Japan, Australia and European Union), by considering the regulation and the market situation of each State.

All countries have introduced a specific legislation on orphan drugs to stimulate the research activity of pharmaceutical industry. The first law was the Orphan Drug Act of the United States of America in 1982. A common limit of all regulations is the strict correlation between "orphan drugs" and "rare diseases". In fact, the term "orphan" does not refer only to rare disease, but also to other elements that can determine low economic returns for the industry (e.g. drugs with high cost of research and development, drugs that cannot be patented).

### INTRODUZIONE

Il presente studio analizza le principali caratteristiche e il ruolo assegnato ai farmaci orfani nel settore farmaceutico di alcune realtà mondiali importanti, prendendo in esame le normative di riferimento e i conseguenti meccanismi di mercato che li caratterizzano.

I farmaci orfani sono medicinali caratterizzati, per definizione, da scarsi ritorni economici; per questo motivo, la loro produzione non risulta in generale conveniente per le imprese farmaceutiche (1). I farmaci orfani possono essere suddivisi concettualmente in varie categorie (nella realtà spesso interrelate), in funzione della motivazione alla base della loro scarsa convenienza economica:

1. farmaci per malattie rare; 2. farmaci utilizzati durante calamità naturali; 3. farmaci per malattie diffuse nei paesi poveri; 4. farmaci dai costi di ricerca e sviluppo molto elevati; 5. farmaci non brevettabili. Nei primi due casi la non redditività è legata a un'insufficiente domanda di mercato: i volumi di vendita non assicurano ricavi in grado di coprire le spese complessive di produzione, ricerca e sviluppo. La scarsità della domanda è dovuta nel primo caso a un numero esiguo di pazienti, nel secondo a una bassa frequenza dell'evento per cui il medicinale si rende necessario (2).

Per quanto riguarda la terza tipologia, la spiegazione del mancato raggiungimento di un punto di equilibrio fra domanda e offerta è da ricercare nell'"incapacità di pagare" da parte dei pazienti e dei rispettivi governi (in caso di copertura pubblica dell'acquisto dei medicinali).

Nel caso, invece, dei farmaci caratterizzati da costi di ricerca e sviluppo elevati, la non convenienza economica dipende dalle caratteristiche particolari dell'offerta.

<sup>1</sup> *Laurea in Economia e Commercio. CESAV (Centro di Economia Sanitaria A. e A. Valenti) dell'Istituto per le Ricerche Farmacologiche M Negri*

Infine, l'elemento che ostacola le imprese farmaceutiche a investire nello sviluppo di farmaci non brevettabili è dato dalla mancanza di diritto di esclusività. In assenza di brevetto le imprese innovatrici non sono in grado di fissare un prezzo sufficientemente elevato, in grado di recuperare i costi fissi iniziali (3), a causa della possibile concorrenza di imprese imitatrici free rider. Esistono due categorie differenti di farmaci che incontrano difficoltà a essere brevettati: farmaci già conosciuti su cui è scaduto il brevetto e i cosiddetti prodotti biotecnologici. Nel primo caso si tratta di farmaci approvati da tempo, ma ancora efficaci sotto il profilo terapeutico. Successivamente alla scadenza del brevetto, il prezzo di vendita potrebbe subire una brusca diminuzione e, di conseguenza, le aziende non sarebbero più in grado alla lunga di coprire le spese di produzione e distribuzione. La brevettabilità dei prodotti biotecnologici, invece, pone il problema che questi farmaci duplicano sostanze già presenti in natura: si tratta, quindi, di brevettare qualcosa che esiste già, con un processo difficoltoso, lungo e incerto (4).

In realtà, la legislazione statunitense (la prima introdotta in ordine di tempo) e le normative adottate in seguito negli altri paesi associano il concetto di farmaci orfani a quello delle malattie rare, poiché assegnano la qualifica di "orfano" prevalentemente in base al criterio epidemiologico. Si definisce rara una patologia caratterizzata da una prevalenza epiderniologica (cioè dal numero di casi registrati su base annua) inferiore a un dato limite. In accordo con le stime della World Health Organization (WHO), sono state identificate circa 5.000 malattie rare che attualmente rappresentano il 10% delle patologie che affliggono l'umanità (5).

Nel caso dei farmaci per le malattie rare, la scarsa redditività del prodotto è, come già sottolineato, legata alla presenza di una domanda insufficiente sotto il profilo economico. In altri termini, il numero ristretto di pazienti non permette alle imprese farmaceutiche di ammortizzare, attraverso le vendite, gli investimenti effettuati in ricerca, sviluppo e produzione. Collateralmente al problema principale legato al numero troppo esiguo di consumatori, ne scaturisce uno specifico che ostacola gli investimenti nel settore. Per ottenere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), anche le imprese produttrici di farmaci destinati alla cura di malattie scarsamente diffuse devono soddisfare gli stessi requisiti di efficacia e sicurezza richiesti per qualsiasi altro farmaco (6). In questo caso, però, l'adeguamento ai requisiti rappresenta un onere rilevante, ancora dovuto alla scarsa diffusione della malattia cui il farmaco è destinato.

Con l'obiettivo di incentivare le aziende a sviluppare la ricerca per la cura delle malattie rare, alcune realtà nazionali e sovranazionali hanno adottato normative specifiche in materia.

## **MATERIALI E METODI**

Obiettivo principale del lavoro seguente è quello di confrontare le varie normative esistenti in materia a livello internazionale, cercando di trarre delle indicazioni di sintesi.

La scelta delle quattro realtà mondiali esaminate (Stati Uniti, Giappone, Australia e Unione Europea) è stata motivata dall'introduzione di una normativa specifica in materia che consente di effettuare confronti sistematici in merito al livello di dettaglio con cui il legislatore ha affrontato le principali problematiche di un segmento sanitario così peculiare. In particolare, la normativa statunitense, essendo stata la prima ad essere approvata, costituisce il parametro internazionale di riferimento per l'intervento pubblico a sostegno della produzione dei farmaci orfani. Le altre realtà mondiali analizzate hanno poi adottato una propria normativa specifica sulla scia dell'esperienza americana; per questo motivo, vengono di seguito esaminati solamente i punti che le caratterizzano, con particolare riferimento agli incentivi di carattere economico introdotti per facilitare la ricerca e lo sviluppo dei farmaci orfani.

Particolare attenzione è stata prestata alla definizione stessa del problema: poiché le malattie rare colpiscono un numero ristretto di persone, viene utilizzato un criterio di classificazione basato sul livello di prevalenza della malattia in ciascun paese.

Per quanto riguarda il materiale utilizzato, le informazioni necessarie allo studio sono state raccolte mediante un'analisi della letteratura internazionale e dei testi legislativi originali relativamente alle quattro realtà mondiali considerate.

## **STATI UNITI**

La prima iniziativa volta a stimolare la ricerca nel campo dei trattamenti per le malattie rare risale al 1982, con la creazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) dell'Ufficio per lo sviluppo dei farmaci orfani (Office of Orphan Products). Il 14 gennaio 1983 il Congresso degli Stati Uniti ha approvato l'Orphan Drug Act (ODA), una legge che prevede incentivi di diverso tipo per stimolare le aziende farmaceutiche a produrre medicinali di scarso interesse commerciale.

I farmaci orfani vengono definiti come "farmaci utilizzati per il trattamento di malattie la cui manifestazione è così poco frequente da non giustificare alcuna ragionevole previsione di copertura dei costi di ricerca e sviluppo e dei costi di commercializzazione, anche in seguito alla loro vendita sul territorio degli Stati Uniti" (7).

Dopo il 1983 sono stati approvati diversi emendamenti che hanno maggiormente specificato, ma anche parzialmente modificato, tale definizione. Vengono riconosciuti gli incentivi previsti solo nel caso di:

- ? malattie che affliggono complessivamente meno di 200.000 persone negli Stati Uniti ( ovvero sia un tasso di prevalenza inferiore a 7,5 casi su 10.000);
- ? trattamenti di patologie che affliggono anche più di 200.000 persone, qualora l'azienda richiedente possa dimostrare che non è ragionevolmente prevedibile una copertura dei costi di sviluppo e produzione in base alle sole vendite del farmaco negli Stati Uniti.

Uno degli incentivi primari proposti alle industrie farmaceutiche, con l'obiettivo di facilitare le aziende nel prendere decisioni di investimento, riguarda l'esclusività di mercato estesa a sette anni. L'esclusività di mercato può permettere, infatti, alle società farmaceutiche di sfruttare al meglio i propri investimenti e, conseguentemente, di realizzare possibili profitti dalla commercializzazione di questa tipologia di prodotti. Secondo quanto disposto dall' ODA, l'impresa farmaceutica, nel momento in cui ottiene l'assegnazione della qualifica di "orfano" per un determinato prodotto, ha diritto, a partire dalla data di immissione in commercio del farmaco stesso, a un'esclusiva di mercato della durata di sette anni. In questo periodo di tempo la FDA, quindi, è impossibilitata a concedere l'autorizzazione commerciale a un qualsiasi altro farmaco con la stessa indicazione. Peraltro, al fine di mitigare la portata "vessatoria" di questa clausola nei confronti di altre aziende, è stata introdotta nel dicembre del 1992 la possibilità di assegnare la qualifica di "orfano" a un farmaco analogo a uno già approvato, ma giudicato "clinicamente superiore". Un farmaco deve ritenersi clinicamente superiore quando si è dimostrato più efficace o più sicuro su un numero significativo di pazienti, oppure quando apporta un contributo significativo in termini di facilità di somministrazione. Un altro incentivo introdotto dalla normativa americana riguarda la possibilità per le aziende di ottenere un credito d'imposta del 50% sui costi diretti per i test clinici sostenuti nell'anno fiscale in corso (Orphan Drug Tax Credit).

La legge prevede anche aiuti finanziari specifici per imprese impegnate nella ricerca clinica e pre-clinica nel campo dei farmaci orfani: circa ottanta milioni di dollari di contributi sono stati versati per supportare 302 studi su potenziali farmaci orfani dal 1983 al 1995 (8).

Secondo quanto disposto dall'ODA, inoltre, la FDA è tenuta, a fronte di una richiesta esplicita, a fornire assistenza alle imprese impegnate nello sviluppo di un farmaco orfano nel disegno degli studi clinici necessari per ottenere l'AIC. Il fatto di poter contare su un'assistenza continua da parte della FDA durante il processo di sviluppo del farmaco dovrebbe garantire alle imprese un risparmio non indifferente di risorse. Inoltre, un rapporto di scambio informativo continuativo fra impresa e FDA dovrebbe comportare anche l'effetto positivo di ridurre il tempo necessario per ottenere l'approvazione commerciale (9).

Infine, l'ODA prevede che i farmaci designati come "orfani" siano sottoposti a una procedura di autorizzazione prioritaria e accelerata all'interno della FDA.

## **GIAPPONE**

Nell'ottobre del 1993 il Giappone ha approvato una normativa specifica sui medicinali orfani, molto simile a quella statunitense. Di seguito, si riassumono il campo di applicazione e le principali misure previste.

Viene definito "farmaco orfano" un prodotto destinato alla cura di malattie che affliggono meno di 50.000 persone (ovvero sia un tasso di prevalenza inferiore a 4 casi su 10.000), oppure, più in generale, alla cura di malattie per cui il mercato non è in grado di offrire un trattamento alternativo della stessa efficacia o sicurezza.

Il nuovo sistema introduce diversi incentivi mirati a incoraggiare le industrie farmaceutiche a promuovere lo sviluppo di questi prodotti:

1. finanziamenti pubblici per la ricerca e lo sviluppo dei farmaci designati "orfani" (fino al concorso del 50% delle spese in ricerca e sviluppo);
2. credito d'imposta del 6% sui costi di ricerca e sviluppo (entro un limite massimo pari al 10% delle imposte generali a carico delle aziende);
3. procedura accelerata di autorizzazione;
4. esclusività di mercato di dieci anni.

La normativa prevede, inoltre, che un'impresa farmaceutica è tenuta a restituire parte dei sussidi ottenuti qualora consegua profitti dalla vendita di un farmaco designato "orfano" (10).

A partire dall'approvazione nel 1993 del "Japanese Orphan Act", 119 farmaci sono stati designati come orfani, ma solamente 43 di questi hanno ottenuto l'AIC da parte del Ministero della Sanità (11).

## **AUSTRALIA**

L'autorità governativa australiana (Therapeutic Goods Administration) ha introdotto nel 1997 una normativa specifica in materia di farmaci orfani, denominata Orphan Drug Program. Tale normativa, anch'essa ispirata a quella statunitense, incoraggia le aziende a lanciare sul mercato farmaci orfani attraverso una riduzione dei tempi di approvazione e stabilendo un'esclusività di mercato estesa a cinque anni. L'attività di ricerca e sviluppo non viene però supportata da alcun incentivo finanziario e fiscale ad hoc.

Lo status di farmaco orfano viene assegnato ai prodotti medicinali utilizzati per trattare malattie con un'incidenza non superiore a 2.000 pazienti nella popolazione australiana (1 caso su 10.000), o anche superiore ai 2.000 pazienti qualora il richiedente dimostri che l'onere dei costi di sviluppo ne impedisca il lancio sul mercato.

La decisione in merito al riconoscimento dello status di "farmaco orfano" è basata su una valutazione di qualità, efficacia e sicurezza del medicinale stesso.

In Australia esistono approssimativamente 100.000 malati rari; fino al 1998 sono stati introdotti in Australia 40 farmaci orfani, peraltro tutti già approvati negli Stati Uniti (12).

## **UNIONE EUROPEA**

Con quasi vent'anni di ritardo rispetto agli Stati Uniti, l'Europa ha recentemente affrontato in modo istituzionale il problema dei farmaci orfani. L'introduzione di una normativa uniforme all'interno dell'Unione Europea (UE) è sicuramente un passo importante. Nel caso dei farmaci orfani, infatti, le imprese farmaceutiche difficilmente potrebbero limitarsi alla vendita del prodotto nel proprio mercato nazionale per poter recuperare i costi complessivi. Con una normativa a livello europeo, inoltre, è plausibile ipotizzare di mobilitare maggiori risorse finanziarie a favore dei farmaci orfani rispetto ai singoli stati membri (13,14,15). Il regolamento specifico sui farmaci orfani all'interno della UE è stato approvato il 16 dicembre 1999. Il criterio ideale a cui si ispira tale regolamento è quello di garantire ai pazienti affetti da malattie rare un trattamento qualitativamente uguale a quello riservato agli altri pazienti; più concretamente, gli obiettivi sono quelli di istituire una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinali orfani e di offrire incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio.

Ai fini dell'assegnazione della qualifica di "medicinale orfano", sono previsti due criteri alternativi e distinti:

1. uno epidemiologico: tasso di prevalenza della malattia inferiore a 5 casi su 10.000, oltretutto meno di 178.000 casi all'interno della UE;
2. uno economico: prevedibile non redditività del medicinale.

Le domande di assegnazione della qualifica di medicinale orfano vengono esaminate da un comitato istituito in seno alla European Medicines Evaluation Agency (EMEA), composto da un membro nominato da ogni stato, tre membri che rappresentano le associazioni di pazienti e tre membri nominati su indicazione dell'Agenzia stessa. Il Committee of Orphan Medicinal Products (COMP) dovrà emettere un parere entro novanta giorni dal ricevimento della domanda. Una volta ottenuta la qualifica di "orfano", il medicinale viene iscritto nel Registro comunitario dei farmaci orfani. La cancellazione avviene su richiesta dell'azienda produttrice, oppure d'ufficio nel caso in cui al farmaco vengano a mancare i requisiti richiesti, o ancora, in modo naturale, alla scadenza del periodo di esclusività di mercato (vedi sotto).

Sulla scia dell'esperienza della legge americana del 1983, anche l'UE ha introdotto incentivi di carattere economico per lo sviluppo di farmaci orfani. È prevista, innanzitutto, una copertura brevettuale speciale di dieci anni per i farmaci che hanno ottenuto l'AIC. Ciò significa che, una volta concessa l'esclusività di mercato a un medicinale, "la Comunità e gli Stati Membri non accetteranno altre domande per l'autorizzazione al commercio, o non concederanno altre autorizzazioni al commercio o non accetteranno estensioni di un'esistente autorizzazione al commercio per un farmaco simile e per la stessa indicazione terapeutica" (16). Il divieto potrà essere derogato in tre casi:

1. consenso da parte del detentore dell'AIC del farmaco orfano originale;
2. impossibilità da parte del detentore dell' AIC di fornire quantità sufficienti di prodotto;
3. maggiore sicurezza e efficacia da parte del secondo farmaco per cui è stata inoltrata la richiesta rispetto al farmaco orfano già autorizzato.

Infine, viene anche previsto che, qualora un medicinale orfano sia caratterizzato da livelli di profitto "eccessivi", i singoli Stati membri possano richiedere la revoca dell'esclusività di mercato alla scadenza del sesto anno dal rilascio dell'AIC.

È importante sottolineare che l'AIC dei farmaci qualificati come orfani segue la cosiddetta "procedura centralizzata" a livello UE: questa procedura comunitaria rende la commercializzazione del farmaco più rapida e automatica in tutti i Paesi dell'Unione (17). È previsto anche l'esonero totale o parziale del pagamento delle tasse di registrazione da versare all'EMEA; queste tasse verranno sostituite da un contributo annuo all'Agenzia, a carico del bilancio comunitario.

Infine, l'EMEA assiste l'azienda nell'elaborazione dei protocolli: prima di presentare una domanda di AIC, il proponente di un medicinale orfano può richiedere un parere all'Agenzia sull'effettuazione dei diversi test necessari per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del prodotto.

	<b>Stati Uniti</b>	<b>Giappone</b>	<b>Australia</b>	<b>Unione Europea</b>
<b>Anno di introduzione</b>	1983	1993	1997	1999
<b>Autorità competenti</b>	Food and Drug Administration	Ministero della Sanità	Therapeutics Goods Administration	European Medicines Evaluation Agency
<b>Prevalenza</b>	7,5/10.000 abitanti	4/10.000 abitanti	1/10.000 abitanti	5/10.000 abitanti
<b>Durata esclusiva di mercato</b>	7	10	5	10
<b>Incentivi finanziari</b>	Aiuti finanziari specifici per la ricerca	Credito d'imposta del 6% sui costi di ricerca e sviluppo (entro il limite del 10% delle imposte generali a carico delle aziende)  Finanziamenti pubblici per la ricerca e lo sviluppo dei farmaci orfani (fino al concorso del 50% delle spese in ricerca e sviluppo)		Esonero totale o parziale del pagamento delle tasse di registrazione da versare all'EMA  I sussidi diretti alla ricerca sono demandati alle singole autorità nazionali degli Stati membri
<b>Incentivi non finanziari</b>	Assistenza della FDA nell'elaborazione dei protocolli			Assistenza dell'EMA nell'elaborazione dei protocolli
	Procedura accelerata di autorizzazione	Procedura accelerata di autorizzazione	Procedura accelerata di autorizzazione	Procedura comunitaria centralizzata
<b>Numero di designazioni</b>	1.044*	119*	11**	43***
<b>Numero di autorizzazioni commerciali</b>	209*	43*	N.D.	

\* Al 2000  
 \*\* Al 1999  
 \*\*\* Al giugno 2001

**Tabella 1 Sintesi delle normative di riferimento.**

Rispetto alla normativa americana, non sono previsti sussidi finanziari diretti alla ricerca; inoltre, eventuali crediti d'imposta e esenzioni fiscali sono di competenza esclusiva di ciascuno stato membro.

Infine, una peculiarità interessante della normativa europea riguarda l'estensione dello status di farmaci orfani anche alle malattie tropicali che, diversamente dalle malattie rare, possono affliggere milioni di persone.

## **ANALISI COMPARATIVA**

L'ODA rappresenta storicamente il primo intervento pubblico al mondo in materia di farmaci orfani ed è, quindi, diventato un termine di riferimento imprescindibile per le normative adottate successivamente negli altri paesi presi in esame; proprio per questo motivo, tali legislazioni possiedono molti punti in comune. Il confronto internazionale ha comunque permesso di evidenziare alcuni elementi che caratterizzano ciascuna di esse (Tabella I).

Per quanto riguarda l'assegnazione della qualifica di farmaco orfano, in tutte e quattro le realtà mondiali considerate viene utilizzato prioritariamente un criterio epidemiologico, il tasso di prevalenza, per definire una patologia rara. Tuttavia, il valore di riferimento di tale parametro risulta tutt'altro che univoco: il numero di casi registrati su base annua varia da 7,5 casi su 10.000 abitanti negli Stati Uniti a un solo caso su 10.000 abitanti in Australia. Peraltro, in tutte e quattro le realtà analizzate il "vincolo" epidemiologico non viene utilizzato rigidamente nella definizione di farmaco orfano: esso, infatti, viene sempre integrato da un criterio di natura economica, più flessibile, correlato a una prevedibile scarsa redditività del prodotto in questione.

Un ulteriore aspetto distintivo riguarda gli incentivi economici introdotti per facilitare la commercializzazione di farmaci orfani da parte delle aziende. L'analisi ha evidenziato che le politiche ritenute più efficaci risultano quelle basate su incentivi di ricerca e sviluppo da parte delle autorità competenti. In particolare, l'incentivo ritenuto più efficace per indurre l'industria a investire nello sviluppo e nella commercializzazione di questa tipologia di prodotti sembra essere la prospettiva di ottenere un'esclusiva di mercato (rivedibile, peraltro, nel caso mutino le condizioni di mercato) per un determinato numero di anni; si ipotizza, inoltre, che gran parte degli investimenti possano essere recuperati in tale lasso di tempo. Gli standard di riferimento non sono, però, omogenei nemmeno in questo caso: si passa, infatti, dai cinque anni previsti in Australia al doppio di anni per Giappone ed Unione Europea.

Per quanto riguarda gli incentivi finanziari ad hoc, il credito d'imposta è stato introdotto, peraltro con aliquote differenti, solo negli Stati Uniti e in Giappone. Anche eventuali aiuti finanziari specifici per la ricerca e lo sviluppo dei farmaci orfani sono previsti solamente negli Stati Uniti e in Giappone, mentre non è stata introdotta alcuna forma di incentivo all'interno della normativa australiana; per questo aspetto, la normativa UE si limita a demandare la questione ai singoli Paesi aderenti.

Infine, mentre l'assistenza nell'elaborazione dei protocolli caratterizza solo la normativa statunitense e quella della UE, la procedura accelerata di autorizzazione è stata introdotta in tutte le quattro realtà mondiali considerate. L'ultimo elemento di confronto fondamentale, seppur di difficile valutazione in assenza di un'analisi approfondita di merito, riguarda i risultati ottenuti. Il paese con il maggior numero di farmaci orfani designati e di autorizzazioni commerciali risulta sicuramente gli Stati Uniti, con più di 1.000 designazioni e 209 autorizzazioni. In Giappone sono stati designati 119 farmaci orfani, di cui 43 sono già stati autorizzati. Negli altri due paesi, invece, si incomincia solo ora a intravedere la crescita del numero di questi prodotti. Peraltro, si tratta di un risultato ampiamente prevedibile alla luce della "primogenitura" storica di lunga data degli Stati Uniti in materia, nonché della potenza economica della nazione e dell'industria farmaceutica americana.

## **DISCUSSIONE**

Il confronto internazionale ha evidenziato le problematiche comuni relative allo sviluppo di questa tipologia di prodotti. Illimitato numero di pazienti affetti da malattie rare rende improbabile l'investimento in ricerca e sviluppo di farmaci orfani da parte delle aziende. L'istituzionalizzazione di incentivi economici viene, quindi, giudicata necessaria da parte delle autorità pubbliche per incoraggiare le aziende farmaceutiche e biotecnologiche allo sviluppo di tali medicinali. L'emanazione di normative specifiche in materia mira a favorire lo sviluppo di medicinali prima trascurati dalle imprese farmaceutiche perché economicamente non redditizi, contribuendo positivamente alla salute e al benessere di molte persone colpite da gravi malattie precedentemente prive di terapie efficaci.

Le normative esistenti sembrano comunque presentare alcuni punti deboli sotto il profilo tecnico. Ad esempio, il credito d'imposta, previsto negli Stati Uniti e in Giappone, dev'essere riconfermato anno dopo anno prima della scadenza del termine, disincentivando così le società a prendere le imprescindibili decisioni di medio-lungo periodo necessarie per lo sviluppo e la produzione di nuovi farmaci. Tale credito non si applica, inoltre, ai costi sostenuti prima delle sperimentazioni cliniche, ma è circoscritto alla fase degli studi sui pazienti, cioè a una fase già avanzata della ricerca. La normativa giapponese prevede, inoltre, la restituzione di una parte dei sussidi ottenuti nel caso in cui le imprese farmaceutiche conseguano profitti dalla vendita dei farmaci designati "orfani". Risulta, però, difficile immaginare come si possa in pratica misurare correttamente l'entità di tali profitti eccedentari (una fattispecie simile si presenta anche nella normativa europea). Infatti, è operazione ardua definire il costo complessivo di un solo prodotto, poiché l'attività delle imprese farmaceutiche si distribuisce abitualmente su una pluralità di prodotti.

Al di là degli aspetti più tecnici, merita di essere sottolineato un limite di carattere generale, comune a tutti i Paesi indagati. L'associazione automatica della qualifica di "farmaco orfano" al concetto di "malattia rara" può limitare aprioristicamente l'efficacia delle legislazioni. Infatti, la valenza di "orfano" non ha un'origine di natura esclusivamente epidemiologica, ma nasce da un bisogno più generale di rendere accessibile un determinato medicinale non disponibile in commercio (18). In tal senso, va sottolineata positivamente l'"apertura" della normativa UE ai farmaci per le malattie tropicali. Investire nello sviluppo di farmaci per i Paesi poveri del terzo mondo, oltre a rispondere a principi di natura etica, può in realtà costituire per i paesi ricchi un vantaggio in un'ottica planetaria. Se si vuole evitare che queste malattie inizino a diffondersi anche nei Paesi sviluppati, vista la sempre maggiore frequenza e la rapidità dei viaggi di uomini e donne in ogni parte del mondo, è necessario combattere queste patologie con farmaci e vaccini adeguati nei paesi d'origine (19). La salute, infatti, non è un bene individuale e divisibile; in quest'ottica, la maggiore equità globale nella distribuzione della salute può essere considerata un moltiplicatore di questo stesso bene (20).

In conclusione, è opinione diffusa che gli sforzi pubblici in materia siano stati a tutt'oggi insufficienti, nonostante i non trascurabili risultati ottenuti. La perdurante assenza di un'armonizzazione internazionale nel programma di sviluppo di questi farmaci sembra tuttora fungere da ostacolo a un uso ottimale delle risorse fisiche e monetarie del settore, per loro stessa natura scarse. Un ulteriore sforzo dovrebbe essere compiuto in tale direzione, al fine di minimizzare le duplicazioni nel campo della ricerca, abbreviare i tempi di sviluppo dei farmaci orfani e ridurre i relativi costi.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Schieppati A., Garattini S.: *Malattie rare e farmaci orfani. Informazione e ricerca*. In: *Malattie rare e farmaci orfani*, Pisa: Viccaro G Ed., Edizioni ETS, 2000; 31-51.
2. Boncinelli S., Lorenzi P., Marsili M., Pittino S., Fontanari P.: *Calamità, emergenze e farmaci orfani*. In: *Malattie rare e farmaci orfani*, Pisa: Viccaro G Ed., Edizioni ETS, 2000; 297-307.
3. Asbury C.H. and Stolley P.D.: *Orphan Drugs: Creating a Policy*, *Ann Int Med*, 1981; 221-4.



4. Kanavos P. and Mossialos E.: *Outstanding Regulatory Aspects in the European Pharmaceutical Market*, *Pharmaeconomics* 1999; 519-33.
5. Schieppati A., Daina E., Vasile B., Remuzzi G, Garattini S.: *A clinical research center for rare diseases*, *J. Rare Dis* 1996; 7-12.
6. Moran J.: *Towards an orphan drug policy for Europe*, *Scrip Magazine*, November 1996; 25-7.
7. Carson R. Reider, Ms., Ccrc: *The Orphan Drug Act: provisions and considerations*, *Drug Inf J* 2000; 34:295-300.
8. Shulman S. R. and Mannocchia M.: *The US Orphan Drug Problem*, *Pharmaeconomics* 1997; 312-26.
9. Asbury C.H.: *The Orphan Drug Act the first 7 years*, *Jama* 1991; 265(7):893-7.
10. Kosaku Uchida: *Orphan Drug in Japan*, *Drug Inf J* 1996; 30:171-75.
11. Makoto Shiragami, Kiyohito Nakai: *Development of Orphan Drugs in Japan: characteristics of orphan drugs developed in Japan*, *Drug Inf J* 2000; 34:839-46.
12. *Therapeutic Goods Administration Orphan Drug Program*, Commonwealth of Australia, 1998.
13. Benzi G, Ceci A.: *Drugs trying to get the parents: there will be incentives for the European scientific Community to develop research in the field of the orphan drugs*, *Pharmacol Res* 1997; 35(2): 89-93.
14. Gunnarson W.: *Orphan Drugs: the experience of an industrial organization*, in *Atti di Convegno Malattie Rare e Farmaci Orfani*, Firenze, 1999.
15. Baudryhaye N.: *Rare disorders and orphan therapy, the case of orphan medicinal products in Europe*, in *Atti di Convegno Malattie Rare e Farmaci Orfani*, Firenze, 1999.
16. Regolamento (CE) n.141/2000: *Parlamento Europeo e Consiglio*, 16 dicembre 1999.
17. Garattini L: *I farmaci generici nei principali paesi europei*, Milano: Kappadue, 1999.
18. Hillcoat B. L: *Rare diseases and orphan drugs*, *MIA* 1998; 169:69-70.
19. Bartolini A: *Farmaci orfani e malattie tropicali* in *Atti di Convegno Malattie Rare e Farmaci Orfani*, Firenze, 1999.
20. Berlinguer G: *Globalizzazione e salute globale*, *Salute e Territorio* 1998; 111:312-28.