

## **Farmaci orfani nel panorama europeo e nazionale: alla ricerca di un delicato equilibrio**

di Lucia Scaffardi e Giulia Formici\*

26 luglio 2017

SOMMARIO: 1. Malattie rare e farmaci orfani: nozioni introduttive e rilievi problematici – 2. L'azione dell'Unione Europea in materia di farmaci orfani: un valore – 3. La risposta dell'Italia alla sfida dei farmaci orfani: soluzioni nazionali a problemi comuni – 4. Osservazioni conclusive e interrogativi ancora aperti.

### **1. Malattie rare e farmaci orfani: nozioni introduttive e rilievi problematici**

“Nessuna malattia è così rara da non meritare attenzione”: è lo slogan, certamente efficace, che compare nella pagina di apertura del portale Orphanet, uno dei più rilevanti database dedicati alle malattie rare e farmaci orfani, frutto di un progetto europeo di grande successo<sup>1</sup>. Nella versione in lingua inglese lo slogan titola “*Rare diseases are rare, but rare disease patients are numerous*”, a sottolineare l'entità ed il peso tutt'altro che trascurabile delle malattie rare: nel mondo ne sono state identificate dalle 6.000 alle 7.000, che affliggono un numero stimato compreso tra 27 e 36 milioni di cittadini in Europa e di 350 milioni di individui in tutto il mondo<sup>2</sup>.

---

\* Nell'ambito di una riflessione comune Lucia Scaffardi ha scritto e curato i paragrafi 1 e 4; Giulia Formici i paragrafi 2 e 3.

<sup>1</sup> Orphanet è un database che raccoglie e cataloga informazioni relative a malattie rare e medicinali orfani, al fine di fornire dati quantitativamente significativi, attendibili e di qualità, per aumentare la conoscenza in tale campo. Riunendo dati relativi a ricerca, attività di diagnosi e *feedback* delle associazioni dei pazienti, questo portale coadiuva l'attività di legislatori, *policy makers*, medici e compagnie farmaceutiche, oltre a garantire un facile accesso alle informazioni per i pazienti. Nato nel 1997 da un progetto del Ministero francese per la salute e la ricerca medica (INSERM), dal 2000 Orphanet ha potuto ampliare la sua portata d'azione, estendendosi a numerosi Paesi europei, grazie allo stanziamento di fondi da parte della Commissione Europea; oggi è divenuto dunque un sito di riferimento per le malattie rare, coordinando un consorzio di 40 Paesi, in Europa e nel mondo, e sostenendo numerosi progetti in tale ambito. Più ampiamente si veda il sito [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanet.php?lng=IT](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanet.php?lng=IT).

<sup>2</sup> Cifre tratte dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (d'ora in poi OMS), Orphanet ed Eurordis (Rare Diseases Europe), nonché dal *Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016* del Ministero della Salute Italiano ([http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2153\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2153_allegato.pdf)). Va evidenziato sin da ora comunque che le peculiarità di queste malattie (gli strumenti diagnostici utilizzati ed il rischio di parcellizzazione delle patologie se considerate dal punto di vista genetico molecolare) non consentono stime del tutto precise. Sulla base degli studi al momento disponibili, si può rilevare comunque che circa l'80% delle malattie rare diagnosticate sono di origine genetica e che possono consistere in patologie tumorali, infettive, sindromi autoimmuni o malformazioni congenite. La cifra di tali patologie aumenta regolarmente con il progresso scientifico e medico, ed alcune criticità, cui le varie organizzazioni non governative, istituzioni, organizzazioni e centri di ricerca stanno cercando di porre rimedio, sono legate proprio alla loro difficile catalogazione: infatti nella

Non bisogna dunque pensare che le cifre, visto il numero poco elevato di pazienti per ogni singola patologia rara, si traducano in uno scarso interesse sociale, politico, economico ed anche legislativo e giuridico. Grande infatti è stata – ed è ancor oggi – l'attenzione in tale ambito: basti pensare, a livello internazionale, alla istituzione, nel novembre dello scorso anno, della Organizzazione non governativa<sup>3</sup> "Committee for Rare Diseases"<sup>4</sup> e a livello europeo al recente intervento della Commissione in materia di farmaci orfani<sup>5</sup>, nonché, a livello nazionale, alla recentissima nascita dell'Ossfor<sup>6</sup> e dell'Alleanza per le malattie rare<sup>7</sup>.

---

classificazione internazionale delle malattie attualmente in uso (ICD-10), istituita dall'OMS e certamente la più utilizzata su scala mondiale, moltissime tipologie di malattie rare sono assenti. Proprio per ovviare alle difficoltà di catalogazione che ne derivano, la Commissione europea, tramite il Gruppo di Lavoro sulla codifica e classificazione delle malattie rare (istituito nel 2004), sta fornendo grande supporto all'OMS per addivenire ad una nuova e più completa catalogazione (CD-11), per garantire l'inserimento, all'interno della nomenclatura internazionale, del maggior numero possibile di patologie rare conosciute (più dettagliatamente sul tema si vedano le Joint Actions n. 2008 22 91 e n. 2011 22 11). Al momento dunque la fonte più completa ed attendibile di catalogazione di malattie rare rimane Orphanet e i codici Orpha (un sistema di codificazione che utilizza i dati Orphanet). Più approfonditamente: S. AYMÉ, B. BELLET, A. RATH, *Rare diseases in ICD11: making rare diseases visible in health information systems through appropriate coding*, in *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2015, pagg. 10-35.

<sup>3</sup> D'ora in avanti ONG.

<sup>4</sup> La dimensione internazionale della sfida sanitaria rappresentata dalle malattie rare è stata più volte sottolineata durante il meeting inaugurale della neonata ONG, cui hanno significativamente partecipato rappresentanti provenienti da tutto il mondo e al quale hanno contribuito anche esponenti di svariate agenzie dell'Organizzazione delle Nazioni Unite. Come si legge nel *Report from the inauguration of the Committee for Rare Diseases* ([http://download.eurordis.org.s3.amazonaws.com/ngocommittee/ngocommittee\\_report.pdf](http://download.eurordis.org.s3.amazonaws.com/ngocommittee/ngocommittee_report.pdf)), lo scopo di questa organizzazione è quello di attribuire alle malattie rare il titolo di *global health priority*, nella consapevolezza che le sfide ad esse legate necessitano di una soluzione a livello globale; un'azione comune in tale ambito rientrerebbe inoltre in molti degli obiettivi di sviluppo sostenibile (SDGs), individuati dall'Agenda 2030 dell'Organizzazione delle Nazioni Unite, il cui principio fondamentale è proprio "Leave no one behind" – che ben richiama lo slogan di Orphanet. Approfondimenti sono disponibili alla pagina <http://www.ngocommitteerareddiseases.org>.

<sup>5</sup> Ci si riferisce alla *Comunicazione della Commissione sull'applicazione degli articoli 3,5 e 7 del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani*, del 18.11.2016 – di cui si parlerà in seguito più ampiamente – che rivela, ancora una volta, la sensibilità e la forte attenzione dell'UE in tema di malattie e farmaci orfani. Tale attenzione è stata peraltro riaffermata durante il turno di Presidenza del Consiglio dell'UE da parte del Governo Maltese (gennaio-giugno 2017), che ha incluso queste patologie tra le priorità sanitarie dell'agenda politica europea, incoraggiando e collaborando a varie iniziative sul tema, tra cui la riunione informale dei Ministri della Sanità degli Stati Membri dell'UE (21 marzo 2017 – [www.eu2017.mt/en/Events/Pages/Informal-Meeting-of-Health-Ministers.aspx](http://www.eu2017.mt/en/Events/Pages/Informal-Meeting-of-Health-Ministers.aspx)) e la Conferenza sullo sviluppo e l'accesso ai farmaci per malattie rare (21 marzo 2017 – [www.eu2017.mt/en/Events/Pages/MMA-EURORDIS-COMP-IMI-CONFERENCE.aspx](http://www.eu2017.mt/en/Events/Pages/MMA-EURORDIS-COMP-IMI-CONFERENCE.aspx)).

<sup>6</sup> L'Ossfor è l'osservatorio sui farmaci orfani, istituito nel dicembre 2016, da un'iniziativa dell'Omar (Osservatorio Malattie Rare) e del Centro di ricerca C.R.E.A. Sanità (Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità): l'Ossfor nasce come *think-tank* in tema di malattie rare, allo scopo di sviluppare studi e ricerche con particolare riguardo alle scelte di *policies* e *governance* legate proprio alla sostenibilità dei farmaci orfani.

<sup>7</sup> Istituita il 4 Luglio 2017, con un Memorandum di Intesa siglato alla Camera dei Deputati tra Ossfor e l'Intergruppo Parlamentare Malattie Rare, l'Alleanza ha lo scopo di garantire un rapporto continuo tra legislatore e Ossfor e più in generale un canale di comunicazione costante e privilegiato tra istituzioni ed associazioni di pazienti.

Proprio la crescente sensibilità per le malattie rare ha portato le istituzioni pubbliche di vario livello, il mondo accademico e gli operatori del settore sanitario, a riflettere su come assicurare ai pazienti affetti da tali particolari patologie una efficace tutela della salute. Sono state così rilevate le criticità, legate alle peculiarità intrinseche delle malattie rare, che rendono difficoltosa la garanzia di un livello adeguato di cure e, a volte, persino l'accesso alle stesse. Tra tali fattori critici<sup>8</sup>, quello che ha attirato l'attenzione e maggiormente coinvolto il legislatore, tanto europeo quanto nazionale, è stato la disponibilità di farmaci specificamente rivolti alla cura delle malattie rare: i cosiddetti farmaci orfani.

Il triste nome attribuito, riflette – o forse, come avremo modo di vedere più avanti, per certi versi, rifletteva – l'infausto destino di tali medicinali: orfani di genitori, cioè di sponsor, vale a dire le compagnie farmaceutiche disposte ad investire ingenti somme di denaro e lunghi anni di ricerca, con elevato rischio di insuccesso<sup>9</sup> e difficoltà di non poco conto in termini di *trial* clinici<sup>10</sup>, per produrre un farmaco destinato a curare un numero modesto di malati. Questo sintetico quadro, in termini economici, si traduce, nelle normali condizioni di mercato, in scarse probabilità di trarre profitto da tale genere di medicinali o anche solo, a volte, di rientrare nei costi investiti in termini di sviluppo e ricerca<sup>11</sup>. Di fronte alla mancanza di ottenere guadagni, le compagnie farmaceutiche, prive di interessi in tale campo, si sono

---

<sup>8</sup> Come emerge anche da un interessante comunicato del Comitato Nazionale per la Bioetica, del 25 novembre 2011, che si è occupato di questa delicata tematica, le difficoltà riscontrate dai soggetti affetti da patologie rare risiedono nella problematicità di addivenire ad una diagnosi in tempi rapidi, di individuare una corretta e tempestiva terapia, di accedere ad informazioni e dati sulla malattia, di trovare personale qualificato e centri specializzati per la presa in carico del paziente, oltre al problema delle forti disuguaglianze di trattamento tra diversi stati e tra regioni ([http://bioetica.governo.it/media/170711/p99\\_2011\\_farmaci\\_orfani\\_malattie\\_rare\\_it.pdf](http://bioetica.governo.it/media/170711/p99_2011_farmaci_orfani_malattie_rare_it.pdf)).

<sup>9</sup> Si consideri che in media lo sviluppo di un farmaco richiede 12-13 anni tra la fase di ricerca e quella dei *trial* clinici e della commercializzazione, per un costo stimato tra i 2 e i 3 miliardi di dollari (si veda in proposito uno studio del *Tufts Center for the Study of Drug Development*, 2014, relativo alle compagnie farmaceutiche americane). Si consideri inoltre che per una specifica patologia, approssimativamente 250 “*new chemical entities*” su 10.000 arrivano alla fase di test clinico su animali, di cui solo dalle 5 alle 10 vengono testate sugli esseri umani e solo uno di questi diventerà un farmaco commerciabile (C. H. VOLMAR, C. WAHLESTEDT, S. P. BROTHERS, *Orphan diseases: state of the drug discovery art*, in *Wien Med Wochenschr*, pubblicato online il 27.01.2016-<https://miami.pure.elsevier.com/en/publications/orphan-diseases-state-of-the-drug-discovery-art>)

<sup>10</sup> I tipici *trial* clinici randomizzati sono molto difficili da condurre quando si tratta di medicinali orfani, a causa della scarsità di pazienti, della loro eterogeneità, dalla difficoltà di ottenere dati stabili e lineari o progressivi nel tempo e dall'età dei soggetti. Si veda sul tema: C. H. VOLMAR, C. WAHLESTEDT, S. P. BROTHERS, *Orphan diseases: state of the drug discovery art*, op. cit.

<sup>11</sup> La stessa UE, nel Regolamento concernente i medicinali orfani, afferma: “alcune affezioni si manifestano con tale rarità da non consentire che i costi di sviluppo e commercializzazione di un medicinale destinato alla relativa diagnosi, profilassi o terapia siano recuperati con le probabili vendite; l'industria farmaceutica non sarebbe disposta a sviluppare il medicinale alle normali condizioni di mercato” (Reg. (CE) n. 141/2000, 16.12.1999, considerando (1)). Uno dei fattori che determina la carenza di terapie, volte a curare una malattia rara, è proprio lo scarso interesse delle compagnie farmaceutiche ad investire nella ricerca di cure che comportano procedimenti lunghi ed onerosi a fronte di prospettive di profitto molto limitate, come si legge in A. SCHIEPPATI, J. HENTER, E. DIANA, A. APERIA, *Why rare diseases are an important medical and social issue*, in *The Lancet*, vol. 371, giugno 2008, pagg. 2039-2041. Si veda anche J. M. GRAN VON DER SCHULENBURG, M. FRANK, *Rare is frequent and frequent is costly: rare diseases as a challenge for health care systems*, in *Eur. Jour. Health Econ.*, n. 11/2015, pagg. 113-118.

astenute – e per molte patologie rare, ancora si astengono – dall'investire, lasciando i farmaci, appunto, orfani.

In soccorso di questa sfortunata categoria di medicinali, tuttavia, è accorso, primo fra tutti, il legislatore statunitense, successivamente seguito, fra gli altri, dal legislatore giapponese, australiano<sup>12</sup> ed infine da quello europeo. Quest'ultimo, come meglio si vedrà, seppur intervenuto con ritardo, ha provveduto ad elaborare un sistema normativo di promozione della ricerca, sviluppo e commercializzazione dei medicinali orfani, che ha permesso – nonostante ci sia certamente molto ancora su cui lavorare ed investire – notevoli passi avanti e miglioramenti<sup>13</sup>, tanto che uno degli interrogativi che ci si pone oggi è se non sia necessario rivedere e modificare, alla luce dei risultati raggiunti, le politiche adottate in tale settore.

Nonostante, e forse, anzi, proprio a causa dell'esiguo numero dei pazienti per ogni singola malattia rara e lo scarso interesse – quanto meno iniziale – per la ricerca di farmaci e cure in tale ambito, non deve stupire la complessità delle questioni che da esso sorgono e che si rivelano non solo estremamente interessanti ma anche di difficile soluzione. Non si ha, in questa sede, la pretesa di enuclearle tutte, ma si intende evidenziare il carattere multidisciplinare di questo settore nonché i diversi profili che entrano in gioco e che devono essere sempre valutati da legislatore, istituzioni ed operatori, oltre a quello strettamente medico-sanitario, risulta imprescindibile da ogni riflessione sul tema il discorso economico di sostenibilità finanziaria (spesso, anche se non sempre, tali cure hanno costi molto elevati)<sup>14</sup>, ma

---

<sup>12</sup> L'*Orphan Drug Act* americano risale al 4 gennaio 1983 (*Orphan Drug Act*, in *Pub L*, n. 97-414, 96 Stat, pagg. 2049-2057; per maggiore approfondimento sulla normativa americana, si leggano, tra gli altri, S.R. SHULMAN, M. MANNOCCIA, *The US Orphan Drug Problem*, in *Pharmaeconomics*, 1997, pagg. 312-26 e più recentemente, T. G. RHEE, *Policymaking for Orphan Drugs and its Challenges*, in *American Medical Association Journal of Ethics*, n.8/2015, pagg. 776-779. Le prime previsioni in tema di medicinali orfani in Giappone sono state adottate nel 1993 (si veda, tra gli altri, K. UCHIDA, *Orphan Drug in Japan*, in *Drug Inf J*, n. 30/1996, pagg. 171-175), mentre l'Australia ha elaborato il proprio programma in tale ambito nel 1997 (*Orphan Drug Program. Therapeutic Goods Administration* (AU), 1998, disponibile at <http://www.tga.gov.au/orphan-drugs>). Per una lettura comparata in tema su Australia, Canada, Germania, Gran Bretagna, Francia, Olanda, Svizzera e USA, si consulti K. ROLL, T. STARGARDT, J. SCHREYOEGG, J. ZULASSUNG, *Authorization and Reimbursement of Orphan Drugs in an International Comparison*, in *Gesundheitswesen*, 2010, at [https://papers.ssrn.com/sol13/papers.cfm?abstract\\_id=1765807](https://papers.ssrn.com/sol13/papers.cfm?abstract_id=1765807). L'Europa, invece, è intervenuta solo nel 1999: il ritardo viene attribuito principalmente alle problematiche legate alla ripartizione delle competenze in ambito sanitario.

<sup>13</sup> L'UE ha finanziato, nel periodo 2007-2013 (relativo al 7° Piano Quadro di innovazione e sviluppo tecnologico), 120 progetti di ricerca nel campo delle malattie rare, per un valore di oltre 620 milioni di euro; in tema di farmaci orfani, la Commissione, dal 2000 al 2016 ha autorizzato 128 medicinali orfani ed assegnato la designazione di farmaco orfano a 1805 prodotti (dati contenuti: in Agenzia Europea per i Medicinali, *Annual report on the use of the special contribution for orphan medical products*, 25.01.2017, [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2017/02/WC500221159.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/02/WC500221159.pdf)).

<sup>14</sup> In generale si può affermare che più la malattia è rara, maggiore è il costo del farmaco orfano; è altrettanto vero però che anche alcune malattie croniche comportano costi estremamente elevati in termini di farmaci e terapie. Si deve sin da ora ricordare inoltre – come verrà poi ribadito ed approfondito in seguito – che, per quanto riguarda la situazione europea, i farmaci autorizzati da dall'Agenzia Europea per i Medicinali-Commissione non sono immediatamente ed automaticamente disponibili in tutti gli Stati: questi ultimi infatti mantengono la competenza esclusiva in materia di determinazione dei prezzi dei medicinali e di rimborsabilità degli stessi, con conseguenti difformità in

anche quello legato alla proprietà intellettuale, alla libertà di iniziativa economica, alla concorrenza, fino ad arrivare agli interrogativi di natura morale ed etica<sup>15</sup>.

Sin da ora si può dunque comprendere quanto la riflessione sui farmaci orfani coinvolga diversi interessi, spesso contrapposti, tra i quali è necessario trovare un equo e giusto bilanciamento, che necessita di scelte di *governance* attente e sempre più basate su rigorose analisi tecnico-scientifiche, accanto a quelle di costo-efficacia e a considerazioni distributive ed etiche<sup>16</sup>.

Il carattere multidisciplinare e la molteplicità di fattori richiamati non fanno che influire in maniera negativa sulle soluzioni e *policies* adottate in questo complesso settore; complessità acuita negli ultimi anni dagli effetti della crisi economico-finanziaria sulla tutela dei diritti sociali: gli obblighi di pareggio di bilancio, le esigenze di controllo della spesa pubblica e di *spending review*, incidono anche sull'area dei farmaci orfani, che costituiscono dunque – ancor più di molti altri medicinali – una sfida per i sistemi sanitari odierni. Il già difficile bilanciamento tra sostenibilità finanziaria e diritto alla tutela della salute e all'accesso alle cure<sup>17</sup> diviene

---

termini di costi e accesso ai medicinali da stato a stato (si veda sul punto: *Alcimed Study on orphan drugs: Overview of the conditions for marketing orphan medicines*, 2005, in [http://ec.europa.eu/health/site/health/files/files/orphanmp/doc/pricestudy/final\\_fina\\_report\\_part\\_1\\_web\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/site/health/files/files/orphanmp/doc/pricestudy/final_fina_report_part_1_web_en.pdf); ma anche, tra gli altri, K. EVE YOUNG, I. SOUSSI, *A comparative study on orphan drug prices in Europe*, in *Journal of Market Access & Health Policy*, pubblicato online il 29 marzo 2017, <http://dx.doi.org/10.1080/20016689.2017.1297886>).

<sup>15</sup> “Incoraggiare e facilitare la ricerca e lo sviluppo sui farmaci orfani risponde ad un'esigenza etica; la decisione su quanto spendere nella ricerca rappresenta principalmente un dilemma morale. Ogni malattia rara – presa singolarmente – rappresenta un numero esiguo di pazienti: investire risorse scarse per patologie rare potrebbe essere considerato non etico da un punto di vista utilitaristico, perché non si massimizzerebbero i benefici in termini di salute per la società nel suo complesso. (...) Dall'altra parte, tuttavia, vi è l'imperativo morale per una società di non abbandonare a se stessi quegli individui che hanno avuto la sfortuna di essere affetti da condizioni rare”, così L. ORZELLA, *Parole Chiave: Farmaci orfani*, in *Care*, n. 3/2015, pag. 26. Così, se è vero che i diritti dei singoli non possono essere compressi da esigenze puramente economiche, è altrettanto vero che, di fronte alla realtà di risorse economiche limitate, finanziamenti in materia di farmaci orfani si riverberano negativamente sulle risorse disponibili per un numero ben più elevato di pazienti affetti da patologie comuni. Si veda più ampiamente sul punto: C. GERIKE, A. RIESBERG, R. BUSSE, *Ethical issues in funding orphan drug research and development*, in *J. Med. Ethics*, n. 31/2005, pagg. 164-168; C. MCCABE, K. CLAXTON, A. TSUCHIYA, *Orphan drugs and the NHS: should we value rarity?*, in *BMJ*, n. 331/2005, pagg. 1016-1019.

<sup>16</sup> La tematica della valutazione costi-benefici, in materia di farmaci orfani, diventa ancora più complessa e delicata: solitamente ciò che si considera è l'efficacia di un farmaco in termini di aumento e miglioramento della vita di un paziente; esaminare tale efficacia in rapporto ad una patologia rara è un'operazione assolutamente complessa, a causa della rarità della malattia, del numero esiguo di dati ed informazioni sulle patologie stesse, sul loro corso, sui percorsi diagnostici e sulle terapie. Si aggiunga poi che per i farmaci orfani, proprio per le peculiarità delle malattie rare e per le complessità – di cui si è parlato – relative ai *trial* clinici, è difficile comprendere la reale validità ed efficacia terapeutica, col rischio di investire ingenti fondi pubblici in un medicinale per il quale non sia chiaro il rapporto rischio-beneficio. Più in dettaglio si richiama una interessante riflessione sul rapporto costo-opportunità sociale dei farmaci, elaborata da U. REINHARDT, in *Probing our moral values in health care: the pricing of speciality drugs*, in *JAMA*, n. 314/2015, pagg. 381-382.

<sup>17</sup> Sul punto, si veda F. ANASTASI, *La tutela della salute e le esigenze della concorrenza: un difficile bilanciamento per i farmaci innovativi*, in questa Rivista (*Amministrazione in Cammino*), 5 luglio 2017, che non manca di richiamare (pag. 1) la sentenza storica delle Corti Costituzionali n. 455/90, cui si rimanda per un puntuale approfondimento; tra gli altri, su questo argomento vasto e complesso, si richiama: C. BOTTARI, *La tutela della salute tra solidarietà e sussidiarietà*, in L. ROSSI,

particolarmente arduo quando si tratta di tutelare i diritti di pochi, soprattutto se si tratta di diritti per la cui tutela non vi sono rilevanti interessi economici da parte di soggetti privati<sup>18</sup>.

## **2. L'azione dell'Unione Europea in materia di farmaci orfani: un valore aggiunto**

Proprio nell'ambito dei farmaci orfani e delle malattie rare, caratterizzato – come si ha avuto brevemente modo di vedere – da numerose criticità e complessità dalle molteplici sfaccettature, sorge un bisogno forte: quello di uno sguardo complessivo ed unitario ad un problema che può essere affrontato utilmente e più efficacemente in una dimensione europea ed internazionale. Per usare le parole della stessa Commissione Europea: “Nel loro insieme, le malattie rare gravano pesantemente, benché ognuna di esse colpisca un numero relativamente limitato di pazienti e di famiglie, sulla sanità pubblica nell'Unione Europea. Inoltre, la necessità di fare ricorso a tutte le competenze disponibili e di utilizzare efficacemente le limitate risorse fa sì che le malattie rare siano un campo nel quale la cooperazione europea può contribuire a potenziare l'attività svolta dagli Stati Membri”<sup>19</sup>. Risulta chiaro dunque che, in questo contesto, l'UE ha svolto, e svolge tutt'ora, un ruolo fondamentale: per questi “diritti senza interessi”, un intervento a livello europeo può veramente fare la differenza, unendo insieme i singoli piccoli numeri delle malattie rare, creando *network*, cercando di armonizzare ed omogeneizzare le normative dei singoli stati membri e, nel complesso, garantendo una maggiore tutela. Nello specifico dei farmaci orfani, le peculiari caratteristiche ed esigenze di questa categoria di medicinali rappresentano proprio ciò che ha permesso all'UE di giocare un ruolo di rilievo: “per poter sfruttare un mercato più ampio possibile ed evitare la dispersione di risorse limitate” le azioni in tema di medicinali orfani “trovano migliore riscontro se svolte a livello comunitario” e quest'ultimo è da preferirsi “ad una serie di provvedimenti nazionali non coordinati fra loro, che possono dar luogo a distorsioni della concorrenza e creare ostacoli agli scambi intracomunitari”<sup>20</sup>.

In un periodo di forte euroscetticismo, con il riaffiorare di vecchi nazionalismi e di messa in crisi dell'idea di Europa unita, non ultimo il caso Brexit, l'apporto fornito

---

C. BOTTARI (a cura di), *Sanità e diritti fondamentali in ambito europeo ed italiano*, Rimini, Maggioli Editore, 2013; B. BERTARINI, *Tutela della salute, principio di precauzione e mercato del medicinale. Profili di regolazione giuridica europea e nazionale*, Torino, Giappichelli, 2016; A. SPADARO, *I diritti sociali di fronte alla crisi*, in *Rivista dell'Associazione italiana dei costituzionalisti*, n. 4, 2011, disponibile online at <http://www.rivistaaic.it/i-diritti-sociali-di-fronte-alla-crisi-necessit-di-un-nuovo-modello-sociale-europeo-sobrio-solidale-e-sostenibile.html>; A. D'ALOIA, *I diritti sociali nell'attuale momento costituzionale*, in [https://www.gruppodipisa.it/images/rivista/pdf/Antonio\\_d\\_Aloia\\_-\\_I\\_diritti\\_sociali\\_nell\\_attuale\\_momento\\_costituzionale.pdf](https://www.gruppodipisa.it/images/rivista/pdf/Antonio_d_Aloia_-_I_diritti_sociali_nell_attuale_momento_costituzionale.pdf)

<sup>18</sup> Si veda sul punto anche S. PANUNZIO, G. RECCHIA (a cura di), *Malattie rare: la ricerca tra etica e diritto*, Milano, Giuffrè, 2007.

<sup>19</sup> Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato Economico e Sociale Europeo e al Comitato delle Regioni: *Le malattie rare: una sfida per l'Europa*, COM (2008) 679 def.

<sup>20</sup> Così si legge nel 3° considerando del Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, datato 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani.

dall'UE in questo settore può essere visto come un chiaro esempio virtuoso di quanto un intervento comune a livello europeo possa essere determinante e di successo<sup>21</sup>.

Di fronte ai forti rischi e disincentivi all'investimento che caratterizzano questo ambito, negli ultimi decenni l'Unione Europea si è posta il problema di come intervenire per promuovere ricerca, sviluppo e commercializzazione di adeguati medicinali orfani e garantire ai soggetti affetti da malattie rare il "diritto ad un trattamento qualitativamente uguale a quello riservato agli altri pazienti"<sup>22</sup>. Prendendo spunto anche dalle normative già adottate da altre nazioni in tutto il mondo<sup>23</sup>, il legislatore europeo è divenuto consapevole dell'importanza di un intervento che avesse come obiettivi<sup>24</sup>: l'individuazione in maniera chiara ed univoca di una definizione comunitaria di medicinale orfano; la previsione, anche per questa tipologia di farmaci, di un adeguato procedimento di autorizzazione uniforme in tutta l'Unione, allo scopo di garantire contemporaneamente sia un elevato livello di sicurezza dei prodotti che il rispetto della normativa sulla concorrenza; la costruzione di un elaborato sistema di incentivi per le aziende farmaceutiche. Si è giunti così all'approvazione del Regolamento n. 141/2000 concernente i medicinali orfani, seguito dal Regolamento (CE) n. 847/2000<sup>25</sup> e della Comunicazione della Commissione sul Regolamento (CE) 141/2000 (C 178 del 29.07.2003). A dimostrazione di quanto l'UE ponga attenzione continua alla tematica dei medicinali orfani, la Commissione ha pubblicato nel novembre 2016 una Comunicazione "sull'applicazione degli articoli 3, 5 e 7 del regolamento (CE) n. 141/2000"<sup>26</sup>, che sostituisce quella precedente risalente al 2003; più recentemente inoltre il Parlamento

<sup>21</sup> "La collaborazione europea nel campo delle malattie rare si traduce in interventi politici che comportano un elevato valore aggiunto per i pazienti e le loro famiglie, oltre ad avere un impatto positivo diretto sulla loro vita quotidiana", E. BEARRYMAN, *Malattie rare: nuovi progressi nella collaborazione europea per migliorare la qualità di vita dei cittadini dell'UE* in *EURORDIS*, 2017, <http://www.eurordis.org/it/news/malattie-rare-nuovi-progressi-nella-collaborazione-europea-migliorare-la-qualita-di-vita-dei-cittadini-dell-ue>.

<sup>22</sup> Così il 2° considerando del Regolamento (CE) n. 141/2000.

<sup>23</sup> In particolare si fa riferimento alle disposizioni legislative di USA, Giappone ed Australia: molti, infatti, sono gli elementi di similitudine che si possono riscontrare a seguito di una lettura comparata di tali normative, sebbene non manchino differenze, anche significative. Il legislatore europeo, come i suoi predecessori e pur con diversità in termini sostanziali sui criteri di designazione di un medicinale orfano, ha stabilito una definizione di medicinali orfani ed i criteri per determinarne la natura. Prendendo come modello la soluzione americana, anche l'UE, così come il Giappone, ed in parte anche l'Australia, hanno attribuito ai farmaci orfani una esclusiva di mercato, seppur con durate differenti, oltre a stabilire una specifica procedura di autorizzazione all'immissione in commercio e appositi fondi di ricerca. Sul punto, per un utile confronto tra le richiamate normative, si veda T. GAMMIE, C. Y. LU, Z. UD-DIN BABAR, *Access to orphan drugs: a comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries*", in *Plos-one*, pubblicato online in ottobre 2015, disponibile a <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4599885/>, ma anche L. ORZELLA, *Parole Chiave: Farmaci orfani*, op. cit., pag. 25, oltre al sito di Orphanet.

<sup>24</sup> Riconoscendo l'urgente bisogno di cooperazione in questo campo, il 23 febbraio 1995, su forte raccomandazione della Commissione europea, venne istituito un gruppo di esperti, con il compito di discutere le priorità di intervento in materia di ricerca a livello europeo e di azione regolamentare nell'ambito di malattie rare e farmaci orfani.

<sup>25</sup> In conformità all'art. 3, par. 2, e all'art. 8, par 4, del Reg n. 141/2000, è stato emanato il Regolamento (CE) n. 847/2000, che stabilisce le disposizioni di applicazione dei criteri previsti per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano e definisce i concetti di medicinale "simile" e "cl clinicamente superiore".

<sup>26</sup> Comunicazione della Commissione 2016/C 424/03 del 18.11.2016.

ha approvato una Risoluzione dal titolo "Opzioni per un migliore accesso ai medicinali", che si occupa, fra i vari aspetti, anche di farmaci orfani<sup>27</sup>. A ciò devono aggiungersi tutte le disposizioni adottate in materia di malattie rare<sup>28</sup>, che necessariamente influiscono – e sono strettamente connesse – alla normativa riguardante i farmaci orfani, sulla quale si vuole, in questa sede, concentrare l'attenzione.

Per quanto attiene al primo scopo sopra richiamato, la definizione di medicinale orfano, proprio per le implicazioni normative, economiche e sociali che comporta, è tutt'altro che marginale: il legislatore, nell'art. 3 del Reg. n. 141/2000, ha pertanto individuato dei criteri obiettivi di assegnazione di tale qualifica, legandola alla "prevalenza della affezione per la quale è ricercata una diagnosi, una profilassi o una terapia"<sup>29</sup>.

In particolare, lo sponsor che voglia ottenere la designazione di farmaco orfano è tenuto a dimostrare che la patologia, che il proprio prodotto mira a curare, colpisce non più di cinque individui su diecimila<sup>30</sup> nella Comunità<sup>31</sup> al momento in cui è presentata la domanda; alternativamente la dimostrazione dovrà vertere sul fatto che il farmaco sia destinato alla diagnosi, profilassi o terapia di una patologia che comporti una minaccia per la vita, o sia seriamente debilitante o di un'affezione cronica e grave, unitamente alla sussistenza di scarse probabilità che, in mancanza di incentivi, la commercializzazione di tale farmaco all'interno della Comunità sia talmente

---

<sup>27</sup> Risoluzione del Parlamento europeo del 2 marzo 2017 sulle opzioni dell'UE per un miglior accesso ai medicinali (2016/2057(INI)).

<sup>28</sup> Tra le più rilevanti: Comunicazione della Commissione dal titolo "*Le malattie rare: una sfida per l'Europa*" (COM (2008) 679); Raccomandazione del Consiglio dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02); Relazione della Commissione sull'esecuzione delle sopra citate Comunicazione e Raccomandazione (COM/2014 548).

<sup>29</sup> Si veda il 5° considerando del Regolamento n. 141/2000.

<sup>30</sup> Per quanto riguarda la scelta di questo criterio, l'Unione Europea ha senz'altro dimostrato di allontanarsi dalle esperienze normative di altri Stati: gli USA indicano come criterio numerico per definire una malattia "rara", una patologia che colpisce meno di 200.000 persone negli Usa, con un limite di prevalenza della malattia di 7,5 su 10.000 abitanti; il Giappone fa riferimento ad un numero inferiore a 50.000 pazienti, sul territorio giapponese, mentre l'Australia usa un limite di prevalenza della malattia, per definirsi rara, di 1,2 su 10.000 individui. Si veda sul tema: L. MARTINA, C. DENTI, S. GARATTINI, *Farmaci orfani e malattie rare: un confronto internazionale delle normative di riferimento*, in *Farmeconomia e percorsi terapeutici*, n. 2/2001, pagg. 185-194; L. ORZELLA, *Parole Chiave: Farmaci orfani*, op. cit.; SERVIZIO STUDI DEL SENATO, *La disciplina dei farmaci orfani e delle malattie rare in alcuni Paesi*, dossier n. 97/2007, <https://www.senato.it/service/PDF/PDFServer/BGT/00737901.pdf>; o ancora il database Orphanet.

<sup>31</sup> Comporta rilevanti conseguenze la dimensione territoriale indicata, cioè il fatto che un'affezione, per potersi considerare orfana, debba colpire non più di 5 individui su 10.000 all'interno della sola Unione Europea; infatti "poiché il riferimento è soltanto al numero di persone colpite nell'UE, la prevalenza della malattia o dell'affezione al di fuori dell'UE non ha nessuna influenza sull'applicazione dei criteri. Un medicinale destinato alla diagnosi, profilassi o terapia di un'affezione che colpisce un gran numero di persone in determinati paesi terzi, ma che presenta scarsa prevalenza o una prevalenza prossima allo zero nell'UE, può avere diritto all'assegnazione della qualifica di medicinale orfano in relazione al criterio della prevalenza e, se sono soddisfatti tutti gli altri criteri, può fruire dei benefici previsti nel regolamento" (Così Comunicazione della Commissione 2016/C 424/03), punto 2, lett. a). Ciò, come è facilmente intuibile, può avere interessanti risvolti in tema di sviluppo di farmaci per malattie, quali ebola, zika o virus dell'influenza aviaria, che colpiscono un vasto numero di individui nel mondo ma non un numero significativo all'interno dei confini europei.

redditizia da giustificare l'investimento da parte dello sponsor. Quest'ultimo, oltre alla dimostrazione alternativamente di uno dei due criteri appena esaminati, dovrà infine apportare dati che accertino l'inesistenza di metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale affezione, autorizzati nel territorio dell'Unione; se invece esistono dei metodi soddisfacenti ed autorizzati, la designazione di farmaco orfano può essere conseguita solo se si prova che il medicinale in esame comporta "benefici significativi per le persone colpite da tale affezione"<sup>32</sup>.

Parimenti importante, per gli operatori del settore, il Regolamento (CE) n. 847/2000. Esso si occupa, per quanto qui ci interessa maggiormente<sup>33</sup>, di meglio determinare cosa si intenda per criteri di prevalenza di un'affezione, di potenziale redditività dell'investimento, nonché di come debbano essere interpretate le espressioni "esistenza di altri metodi" ed "effetti significativamente più benefici"; la più recente Comunicazione 2016/C 424/03 invece, per quanto non legalmente vincolante, ha lo scopo di facilitare l'applicazione degli artt. 3 (criteri per l'assegnazione della qualifica), 5 (Procedura di assegnazione della qualifica e di cancellazione dal Registro) e 7 (Autorizzazione comunitaria di immissione in commercio) del Reg. (CE) n. 141/2000.

Prima di procedere oltre, è importante precisare, così come premette la stessa Commissione nella Comunicazione del 2016, la suddivisione bifasica della procedura relativa a questa particolare tipologia di medicinali: prima si ha l'assegnazione della qualifica (artt. 3 e 5)<sup>34</sup> e solo successivamente ed eventualmente si avrà l'autorizzazione all'immissione in commercio. L'assegnazione della qualifica "può avvenire in qualsiasi fase dello sviluppo prima della presentazione di una domanda di immissione in commercio, a condizione che lo sponsor sia in grado di dimostrare che sono soddisfatti i criteri di cui all'art. 3 del Regolamento. L'assegnazione della qualifica di medicinale orfano non ha effetto sugli sviluppi portati avanti in parallelo da sponsor diversi. E' uno strumento per individuare in modo trasparente i prodotti

---

<sup>32</sup> Art. 3 del richiamato Regolamento n. 141/2000

<sup>33</sup> Il Regolamento, infatti, si dedica anche alla definizione dei concetti di medicinale "simile" e "cl clinicamente superiore", che per quanto estremamente complessi e di grande interesse, non verranno qui, per ragioni espositive, analizzati. Basti qui evidenziare: "per garantire un'adeguata osservanza delle disposizioni in materia di esclusiva di mercato di cui all'articolo 8 del regolamento (CE) n. 141/2000, è necessario definire i concetti di medicinale "simile" e medicinale "cl clinicamente superiore". Tali definizioni devono tener conto dei lavori e dell'esperienza acquisita nel campo della valutazione dei farmaci dal comitato per le specialità medicinali nonché dei pareri in materia del comitato scientifico per i medicinali e dispositivi medici" (7° considerando del richiamato Regolamento).

<sup>34</sup> Si vuole solo sinteticamente richiamare il procedimento di assegnazione della qualifica di medicinale orfano, che è ben diverso - per tempistiche e contenuti - da quello per l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio. La procedura indicata dall'art. 5 del Reg. 141/2000 infatti, prende avvio con l'inoltro all'Agenzia della domanda, da parte dello sponsor; la richiesta deve essere corredata di tutto il materiale richiesto dalla normativa e dalle linee direttrici indicate da Commissione e Agenzia; quest'ultima, dopo aver valutato la validità della documentazione, invia una relazione al Comitato per i medicinali orfani (si veda *infra*), il quale dovrà, entro 90 giorni, emettere un parere sulla corrispondenza del farmaco ai requisiti dell'art. 3 della stessa normativa. Una volta ottenuto il parere definitivo del Comitato, l'Agenzia lo trasmette alla Commissione; il procedimento si conclude con l'adozione di una decisione da parte della Commissione, entro 30 giorni dal ricevimento del parere dell'Agenzia Europea per i medicinali.

candidati e far sì che possano beneficiare di incentivi finanziari”<sup>35</sup>. E’ infine, sul punto, da sottolineare che un rilevante contributo, in termini di garanzia di interpretazioni e definizioni comuni su tutto il territorio europeo, è stato fornito dalla giurisprudenza del Tribunale e della Corte di Giustizia Europea, che sono intervenuti in controversie concernenti il diniego di assegnazione della qualifica di medicinale orfano, dando chiarimenti e spiegazioni sulla normativa in esame, spesso poi ripresi anche dal legislatore<sup>36</sup>.

A riprova della grande attenzione riservata ai farmaci orfani e riconoscendone le peculiarità che li caratterizzano, il Regolamento n. 141/2000, all’art. 4, istituisce il Comitato per i medicinali orfani, in seno all’Agenzia Europea per i medicinali<sup>37</sup>, che ha il fondamentale compito di esaminare le domande relative all’assegnazione della qualifica di medicinale orfano e di emettere parere in merito.

Se le disposizioni sin qui analizzate rispondono all’esigenza di raggiungere i primi due obiettivi precedentemente indicati (da una parte garanzia di una definizione ed identificazione certa ed univoca dei farmaci orfani, e dall’altra assicurazione di un livello di sicurezza uniforme dei farmaci in commercio in tutto il territorio dell’Unione), resta da menzionare l’obiettivo più ambizioso e – forse – rilevante: la promozione di ricerca, sviluppo e commercializzazione dei farmaci orfani mediante incentivi diretti<sup>38</sup>. L’art. 6 prevede innanzitutto l’assistenza per l’elaborazione della

---

<sup>35</sup> Introduzione, par. 5 della Comunicazione della Commissione 2016/C 424/03. In proposito si veda anche quanto affermato dal Tribunale nella causa T-74/08, *Now Pharm AG/Commissione Europea*, punto 33 (ECLI: EU: T: 2010:376): “La procedura relativa ai medicinali orfani si sviluppa in due fasi distinte. La prima fase è quella relativa all’assegnazione al medicinale della qualifica come medicinale orfano, la seconda all’autorizzazione di immissione sul mercato del medicinale qualificato come orfano e all’esclusiva commerciale che ad essa si ricollega”.

<sup>36</sup> Si pensi ad esempio alla Causa T-264/07, *CSL Behring/Commissione e EMA* (ECLI: EU: T: 2010:371), che ha fornito una interpretazione del significato dei termini normativi “effetti benefici significativi”, poi utilizzata e confermata anche dal legislatore nella Comunicazione del 2016.

<sup>37</sup> Per quanto concerne il rapporto tra il Comitato e la Commissione, e i diversi ruoli da essi ricoperti, si sottolinea: “La procedura di assegnazione della qualifica è un provvedimento amministrativo che implica valutazioni scientifiche complesse per le quali la Commissione dispone di un ampio potere discrezionale. (...) Il procedimento istituito dall’art 5 del Reg n. 141/2000, è caratterizzato dal ruolo essenziale attribuito ad una valutazione scientifica obiettiva e approfondita, da parte del Comitato dei medicinali orfani, dell’effetto dei medicinali potenziali considerati. Infatti, poiché la Commissione non è in grado di operare valutazioni scientifiche circa l’efficacia e/o nocività di un medicinale nell’ambito del procedimento di domanda di assegnazione della qualifica di farmaco orfano, la consultazione obbligatoria del Comitato è diretta a fornirle gli elementi di valutazione scientifica indispensabili perché essa possa stabilire, con piena cognizione di causa, i provvedimenti adatti a garantire un elevato livello di tutela della salute. Pertanto, il parere emesso da tale Comitato, pur se non vincola la Commissione, riveste cionondimeno un’importanza decisiva. A questo proposito, dall’art 5, n. 8, del Reg. n. 141/2000 risulta che l’ipotesi di una decisione non conforme al parere del Comitato è considerata costitutiva di una situazione eccezionale”, in *Causa T- 74/08, Now Pharma AG/Commissione europea* (ECLI: EU: T:2010:376, punto 112); ma anche *T-141/00, Artegodan e a./Commissione*, pag. 198.

<sup>38</sup> Merita comunque una menzione il fatto che la stessa procedura di designazione di farmaco orfano, sopra analizzata, possa essere considerate una forma di incentivo “indiretto”: grazie ad essa, lo sponsor può non solo beneficiare di alcuni incentivi diretti, come l’assistenza per l’elaborazione dei protocolli, ma anche attirare più facilmente finanziamenti privati o pubblici. La designazione inoltre può comportare l’esenzione dal pagamento di contributi da versare in occasione della richiesta di autorizzazione di immissione in commercio. Ciò è richiamato anche negli studi elaborate dalla

domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e cioè la possibilità, per una compagnia farmaceutica, di accedere ad una consulenza normativa preventiva, chiedendo un parere all'Agenzia in merito all'effettuazione di test e prove rilevanti per dimostrare la sussistenza dei requisiti essenziali per l'ottenimento dell'autorizzazione; tale incentivo non è assolutamente da sottovalutare in quanto può permettere agli sponsor richiedenti un notevole risparmio in termini di tempo e costi: ciò è dimostrato dal fatto che nei primi 15 anni di applicazione del Regolamento, sono state richieste 951 procedure di assistenza per l'elaborazione di protocolli, di cui 264 avanzate da piccole e medie imprese<sup>39</sup>, che hanno potuto trarre da questo confronto preventivo utili indicazioni per indirizzare le proprie attività, riducendo il rischio di vedersi, in ultima fase, respinta la propria domanda di autorizzazione di immissione in commercio.

Proprio relativamente a quest'ultima, un altro beneficio che deriva dall'art. 7 è la possibilità di accedere alla procedura centralizzata di autorizzazione, anche senza la dimostrazione che il medicinale è conforme alla parte B dell'allegato al Reg. (CEE) n. 2309/93<sup>40</sup>, come richiesto per tutte le altre tipologie di farmaci.

Uno degli incentivi diretti, invece, sui quali anche la giurisprudenza è stata chiamata a pronunciarsi, è quello che attribuisce al medicinale orfano che abbia ottenuto l'autorizzazione comunitaria all'immissione in commercio un'esclusiva di mercato: in sostanza, l'Unione ed ogni Stato Membro si impegnano, per un periodo di dieci anni, a non accettare altre domande e a non concedere autorizzazione a medicinali analoghi (per esempio con lo stesso principio attivo), aventi identiche indicazioni terapeutiche. Tale esclusiva è senza dubbio unanimemente considerata di cruciale importanza in ogni sistema di incentivi per la ricerca e lo sviluppo di questi prodotti; proprio per la sua rilevanza, il periodo di cui un farmaco ne può godere può essere ridotto a sei anni se "alla scadenza del quinto anno risulta che il medicinale in questione non è più conforme ai criteri di cui all'art. 3 e se risulta fra l'altro, sulla base dei dati disponibili, che il rendimento è tale da non giustificare il mantenimento dell'esclusiva di mercato" (art. 8, co. 2). Inoltre, considerate le delicate conseguenze che tale beneficio può comportare, il legislatore europeo ha previsto alcuni casi eccezionali nei quali può essere autorizzato un farmaco simile e con le stesse indicazioni terapeutiche. Tali deroghe all'esclusiva, elencate all'art. 8, co. 3, possono essere sinteticamente riassunte nei casi in cui: a) il beneficiario dell'esclusiva dia il proprio consenso all'autorizzazione all'immissione in commercio; b) vi siano problemi, da parte del titolare dell'autorizzazione per il farmaco originale, nel

---

Commissione Europea, *Inventory of the Union and Member States incentives to support reasearch into, and the devolpment and availability of, orphan medicinal products – State of play*, 2015.

<sup>39</sup> Dati tratti da Commissione Europea, *Inventory of the Union and Member States incentives to support reasearch into, and the devolpment and availability of, orphan medicinal products – State of play*, op. cit., pag. 3.

<sup>40</sup> Tale Regolamento, "che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'EMA", richiede, al fine di ottenere un accesso facoltativo alla procedura di autorizzazione centralizzata, che il farmaco in questione sia innovativo sul piano terapeutico, scientifico o tecnologico o la cui autorizzazione comunitaria sia ritenuta utile per i pazienti in quanto di rilevante interesse terapeutico. Tale dimostrazione dunque non è necessaria nel caso si tratti di farmaci orfani, comportando un considerevole sgravio allo sponsor e garantendogli di ottenere un'autorizzazione centralizzata, quindi valida in tutti gli Stati membri.

garantire la produzione del medicinale in quantità sufficienti; c) il secondo sponsor dimostri che il farmaco che intende commercializzare sia più sicuro, efficace o clinicamente superiore. L'esclusiva, dunque, non può impedire ai pazienti di beneficiare di un farmaco migliore, poiché, ricordiamo, la finalità ultima degli incentivi è pur sempre – o dovrebbe essere – quella di avvantaggiare i soggetti malati di patologie rare. La complessità della disposizione e la molteplicità di interessi in gioco hanno fatto sì che, sul punto, anche la Corte di Giustizia Europea sia stata chiamata a pronunciarsi in casi controversi e problematici, che per molti aspetti hanno fatto discutere. In particolare, si ricordi la sentenza T-140/12, Teva/EMA nella quale i giudici europei hanno avuto modo di affermare che: “ai sensi dell’art. 8, co.1, del Reg. 141/2000, l’autorizzazione all’immissione in commercio può essere rifiutata per un medicinale simile, solo per quanto riguarda le indicazioni terapeutiche per le quali è stata autorizzata l’immissione in commercio di un medicinale orfano e per le quali quel medicinale gode di esclusiva di mercato. In virtù di tale disposizione, l’esclusiva di mercato è legata a tale medicinale per tutte quelle indicazioni terapeutiche, indipendentemente dal fatto che il medicinale in questione, che è di per sé simile ad un altro prodotto orfano di cui è stata autorizzata la commercializzazione, si basasse su una delle deroghe previste all’art. 8, co. 3 del Regolamento, al momento di tale autorizzazione. Così, il fatto che le indicazioni terapeutiche per le quali entrambi i medicinali orfani hanno ricevuto un’autorizzazione all’immissione in commercio sono simili, non può minare l’esclusiva di mercato di cui gode ciascuno di questi medicinali ai sensi dell’articolo 8, co. 1 di tale Regolamento per quelle indicazioni terapeutiche”<sup>41</sup>.

Sulla base di tale ragionamento, si è ritenuta legittima la decisione dell’EMA di negare, nel 2012, l’ingresso sul mercato di una versione generica di un farmaco per il trattamento della leucemia mieloide cronica<sup>42</sup>: tale diniego, considerato conforme alla normativa europea, era stato motivato dalla sussistenza dell’esclusiva decennale di un farmaco orfano, il Tasigna, che aveva ottenuto autorizzazione all’immissione in commercio proprio grazie ad una delle deroghe all’esclusiva, elencate all’art. 8, co. 3. In particolare, infatti, la stessa compagnia farmaceutica titolare dell’autorizzazione per il Glivec, primo farmaco orfano per la cura della LMC, aveva acconsentito, nel 2007, ai sensi della lettera a), del richiamato art. 8, co.3, alla messa in commercio del farmaco orfano Tasigna, medicinale simile e con le stesse indicazioni terapeutiche del precedente. La Corte ha quindi respinto le motivazioni della ricorrente Teva (sponsor del farmaco generico, cui è stata negata l’autorizzazione) che riteneva invece come farmaci orfani simili, autorizzati sulla base di una delle eccezioni di cui all’art 8, co. 3, non possano godere dello stesso periodo di esclusiva del primo farmaco orfano “originale”: questo anche per evitare la creazione di meccanismi “scellerati”, tali per cui le imprese possono essere incentivate a sviluppare farmaci orfani simili e/o acconsentire alla loro messa in commercio, solo allo scopo di potersi avvantaggiare di un prolungamento *de facto* della durata dell’esclusiva di mercato.

Per concludere la breve disamina in materia di incentivi, si richiama infine l’art. 9 del Reg. n. 141/2000, che titola “altri incentivi” e che prevede la possibilità che

---

<sup>41</sup> Come si legge nella sentenza del Tribunale dell’UE T-140/12, par. 79, confermata in sede d’appello dalla Corte di Giustizia Europea C-138/15 P.

<sup>42</sup> D’ora in avanti LMC.

l'Unione o i singoli Stati membri possano disporre ulteriori benefici a favore dei farmaci orfani, con particolare riferimento alle misure di aiuto alla ricerca a favore delle piccole e medie imprese previste dai programmi quadro di ricerca e sviluppo tecnologico<sup>43</sup>.

A seguito di questa panoramica – seppur contenuta e non esaustiva – dell'intervento dell'Unione Europea in materia di farmaci orfani, emerge chiaramente la volontà di quest'ultima di creare una cooperazione strutturata e costante e di attivare un intervento a livello comunitario capace di garantire unitarietà, armonizzazione e sicurezza e che sia in grado di incentivare, unendo risorse, sforzi e competenze, la ricerca e lo sviluppo, rendendo “meno orfani” i farmaci per la cura di malattie rare.

I risultati raggiunti in termini di numero di farmaci approvati e fondi stanziati sono indicativi del fatto che un miglioramento in tale ambito si è verificato, a riprova che l'azione dell'UE costituisce davvero un valore aggiunto<sup>44</sup>. Il numero sempre più elevato di richieste di assegnazione della qualifica di medicinale orfano e di autorizzazione all'immissione in commercio di tali farmaci<sup>45</sup> sono la prova che gli investimenti, in un settore prima del tutto orfano di sponsor, si sono moltiplicati. Restano comunque, come si vedrà nel paragrafo successivo e in quello conclusivo, alcune criticità che spingono ad interrogarsi, alla luce della situazione attuale – certamente diversa da quella che ha ispirato il legislatore nel 2000 – sull'adeguatezza delle normative in materia, e sui possibili meccanismi “perversi” che posso originare da leggi ancora perfezionabili.

---

<sup>43</sup> Si richiamano, sul tema, il *Programma d'azione comunitaria sulle malattie rare nel quadro dell'azione nel settore della sanità pubblica (1999-2003)*, stabilito dalla Decisione n. 1295/1999, che ha portato, tra le altre cose, all'istituzione della Rete europea sulle malattie rare, nonché il successivo *Programma d'azione in materia di salute pubblica (2008-2013)*. Molti sono inoltre i progetti sponsorizzati e finanziati a livello europeo in materia di malattie rare, che hanno effetti positivi anche in tema di ricerca sui farmaci orfani: aumentare la sensibilità di aziende e finanziatori sulle criticità legate a questo genere di patologie, incentiva l'interesse anche ad investire nel campo dei farmaci per curarle. *European Reference Networks, EURORDIS, Eu Rare Disease Patient Solidarity (RAPSODY), EU PARD 3 (European patient network for information on rare diseases and orphan drugs), EU PARD 1 (Orphan medicinal products in the service of persons suffering from rare disorders)*, sono solo alcuni dei numerosi progetti che si concentrano sulle malattie rare e farmaci orfani, che consentono di raccogliere, in appositi database, dati ed informazioni di fondamentale importanza nella fase di ricerca e sviluppo dei medicinali orfani. Sul punto si veda più approfonditamente: B. BERTANI, *L'organizzazione pubblica europea a presidio del medicinale orfano: poteri autorizza tori ed incentivi economici*, pubblicato sul sito di Diritto e Giustizia, 2016, [http://www.dirittoegiustizia.it/allegati/PP\\_INTERN\\_medicinaleorfano\\_bertarini\\_s.pdf](http://www.dirittoegiustizia.it/allegati/PP_INTERN_medicinaleorfano_bertarini_s.pdf).

<sup>44</sup> Sul punto si veda anche: R. JOPPI, V. BERTELÉ, S. GRATTINI, *Orphan drugs, orphan diseases: the first decade of orphan drug legislation in EU*, in *European Journal Clinic Pharmacol*, n. 69/2013, pagg. 1009-1024.

<sup>45</sup> Si è passati dalle 548 richieste di attribuzione della designazione a farmaco orfano, nel periodo 2000-2005, ad un numero di 329 *applications* nel solo anno 2016. Per quanto riguarda i medicinali orfani autorizzati, invece, si è passati da un numero di 3 nell'anno 2001, ai 14 dell'anno 2016 (dati pubblicati sul sito EMA, in *Annual report on the use of the special contribution for orphan medicinal products*, 25.01.2017, [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2017/02/WC500221159.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/02/WC500221159.pdf)).

### 3. La risposta dell'Italia alla sfida dei farmaci orfani: soluzioni nazionali a problemi comuni

Una delle criticità che necessita ancora di essere risolta è che, “malgrado gli incentivi, i medicinali orfani autorizzati non sono disponibili in tutti gli Stati membri dell'UE e l'accesso per i pazienti differisce a livello comunitario. Sono stati inoltre osservati notevoli ritardi nell'immissione in commercio. (...) Sebbene le decisioni riguardanti la fissazione dei prezzi e il rimborso siano di esclusiva competenza nazionale, gli Stati Membri devono far fronte ad importanti problematiche comuni al fine di offrire un accesso sostenibile e a prezzi accessibili ai medicinali per pazienti con evidenti necessità mediche insoddisfatte”<sup>46</sup>. Il quadro che emerge<sup>47</sup>, dunque, è che i diversi Stati membri adottano al loro interno, in differente misura e con un diverso grado di sviluppo ed operatività, varie disposizioni a sostegno della ricerca e dello sviluppo in tema di medicinali orfani: dal supporto ad attività di ricerca, all'introduzione di riduzioni di contributi per *trial* clinici accademici, all'esenzione dal pagamento di tasse, alla disposizione di norme in materia di “uso

---

<sup>46</sup> Così come rilevato nelle note conclusive della Relazione della Commissione, COM (2014) 548, già citata. Merita tuttavia sottolineare che, per quanto non vi sia ad oggi una soluzione efficace e definitiva, “per agevolare gli Stati Membri nel risolvere la suddetta problematica, la Commissione ha creato il gruppo di lavoro (il *Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal Products*), nel quadro del *Process on Corporate Social Responsibility in the Field of Pharmaceuticals*, con il compito di “*examine how to provide real life access to orphan medicinal products for patients suffering from rare diseases*”, così A. PERFETTI, *La tutela della salute nell'Unione Europea attraverso l'azione nel campo delle malattie rare*, in *DPCE online*, 1/2017, pag. 47, disponibile in [www.dpceonline.it/index.php/dpceonline/issue/download/30/FI](http://www.dpceonline.it/index.php/dpceonline/issue/download/30/FI). Più specificamente, in merito al sopra citato gruppo di lavoro: “La principale raccomandazione del gruppo ha riguardato lo sviluppo di un meccanismo coordinato tra Stati membri e sponsor volontari inteso a stimare il valore di un medicinale orfano, stima che potrebbe basarsi in un quadro di valore trasparente, al fine di sostenere lo scambio di informazioni volto a consentire l'adozione di decisioni informate in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso a livelli di Stati membri. Ciò dovrebbe tradursi in prezzi più razionali per chi paga, condizioni di mercato più prevedibili per l'industria ed un accesso più equo per i pazienti”, tratto da: Commissione, *Relazione sull'esecuzione della Comunicazione della Commissione “Malattie rare: una sfida per l'Europa” (COM (2008) 679 definitivo) e della Raccomandazione del Consiglio dell'8.06.2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C151/02)*, pubblicata in data 5.09.2014, punto n. 9, lett b). Per permettere un efficiente scambio di informazioni tra Stati in merito alla valutazione prettamente scientifica “del valore aggiunto clinico dei medicinali orfani” – che incide chiaramente sulle decisioni inerenti a prezzi e rimborsi – “(...) occorre prendere in considerazione la partecipazione dell'EMA e delle reti internazionali di valutazione delle tecnologie della salute, come *Health Technology Assessment International (HTAi)*, la rete europea per la valutazione delle tecnologie della salute (EUnetTHA) o il comitato per la valutazione dei medicinali (MEDEV)”, in Comunicazione della Commissione 679/2008, *Le malattie rare: una sfida per l'Europa*, punto 5.3.

<sup>47</sup> La Commissione europea, nel 2014, ha svolto un'indagine per reperire informazioni sulle misure nazionali disposte a supporto dei medicinali orfani; tali dati sono stati raccolti poi dal *Pharmaceutical Committee*, il gruppo di esperti sui farmaci che lavora presso la Commissione Europea. Questo è quanto risulta dall'*Inventory of Union and Member States incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products – State of play 2015* (op. cit.), pag. 9, della Commissione europea: quanto in esso contenuto relativamente ai singoli stati, dunque, si basa su informazioni fornite dai paesi membri stessi e convalidate da rilevanti autorità competenti, sempre a livello nazionale, aggiornate al Dicembre 2015.

compassionevole”<sup>48</sup>, all’adozione di specifiche misure per il rimborso di questa tipologia di farmaci.

Per quanto riguarda il panorama italiano, è utile premettere che fin dagli anni 2000 il legislatore nazionale e le istituzioni hanno colto l’importanza di intervenire in materia di malattie rare e medicinali orfani<sup>49</sup>: sotto questo profilo, infatti, ciò che emerge è un quadro nel complesso positivo<sup>50</sup>, sia sul piano della ricerca<sup>51</sup> che dell’attività dei laboratori clinici<sup>52</sup>, nonché sul piano della ricchezza del tessuto associativo<sup>53</sup> e di esistenza di *help-line* istituzionali<sup>54</sup>.

<sup>48</sup> L’argomento complesso meriterebbe sicuramente un grande approfondimento, per le implicazioni etiche, giuridiche e di sicurezza che comporta; qui basti ricordare che i programmi di uso compassionevole iniziano solitamente in una fase avanzata dello sviluppo del farmaco ed hanno la finalità di consentire un accesso immediato e celere al prodotto, allo scopo di trattare una malattia rara quando non sussistono altre possibilità di terapie alternative; non tutti gli Stati membri attualmente hanno adottato norme in tale ambito. Più ampiamente sul tema, si veda: EURORDIS, *Early access to medicines in Europe: compassionate use to become a reality*, 2017, <http://www.eurordis.org/publication/early-access-medicines-europecompassionate-use-become-reality>.

<sup>49</sup> Secondo i dati pubblicati dall’Ossfor, i malati rari nella nostra nazione sarebbero circa 270.000 ovvero lo 0,46% della popolazione e costano complessivamente al nostro sistema sanitario circa 1,36 miliardi di euro all’anno, corrispondente al 1,2% della spesa sanitaria totale (OSSFOR, *La regolamentazione delle malattie rare e dei farmaci orfani*, 2017, [http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/wpcontent/uploads/2017/07/OSSFOR\\_Quaderno\\_1\\_Regolament\\_No\\_Croci-PER-IL-SITO.pdf](http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/wpcontent/uploads/2017/07/OSSFOR_Quaderno_1_Regolament_No_Croci-PER-IL-SITO.pdf)). Merita qui brevemente accennare che l’Italia, sin dal Piano Sanitario Nazionale 1998-2000, aveva identificato le malattie rare come una priorità in materia sanitaria e già nel 2001, con D.M. n. 279/2001 ha istituito la Rete Nazionale delle Malattie rare nonché un elenco delle malattie rare e dei benefici, in termini di costi e accesso alle cure, di cui i malati potevano godere. La creazione di una rete di diagnosi, con l’individuazione di centri specializzati interregionali, con il coinvolgimento quindi delle Regioni stesse, ha portato alla istituzione di un Registro nazionale delle malattie rare e di Registri regionali, fino ad arrivare alla fondazione del Centro Nazionale Malattie Rare (2008) e all’elaborazione del Piano Nazionale per la Malattie Rare 2013-2016. L’attenzione dell’Italia per le malattie rare inoltre la porta ad essere positivamente attiva a livello europeo, nelle iniziative elaborate comunitariamente, tanto da risultare nazione leader nel sistema di Reti di Riferimento Europee (ERN), un progetto avente lo scopo di creare scambio, condivisione e gestione coordinata delle cure sanitarie per le malattie rare in UE (più approfonditamente sul tema: UNIAMO, *Secondo rapporto sulla condizione della persona con malattia rara in Italia*, 2016, disponibile at [www.uniamo.org/attachments/919\\_rapporto%20monitorare%20%202016.pdf](http://www.uniamo.org/attachments/919_rapporto%20monitorare%20%202016.pdf); F. FICICCHIA, *Malattie rare e farmaci orfani. Profili giuridici*, in *Contratto e Impresa*, n. 1/2007, pagg. 428-454; o ancora, tra gli altri, i siti istituzionali di Ministero della salute, Istituto Superiore della Sanità, Centro Nazionale Malattie rare e Agenzia Italiana del Farmaco).

<sup>50</sup> Come si può evincere dalla relazione presentata dall’Associazione UNIAMO, dal titolo *Secondo rapporto sulla condizione della persona con Malattia rara in Italia*, op. cit.

<sup>51</sup> Si sottolinea sul punto brevemente il ruolo rilevante svolto dall’Agenzia Italiana del Farmaco, che destina il 5% dei contributi versati dalle Aziende farmaceutiche, per finanziare la ricerca indipendente (L. n. 326/2003): una parte di tali finanziamenti sono devoluti anche a studi e progetti in materia di farmaci orfani e malattie rare. “Esistono altri fondi dedicati, alcuni sono destinati ad iniziative nell’ambito dei prodotti farmaceutici, altri sono erogati attraverso i bandi emessi dalle Associazioni e dalle Fondazioni private. Oltre al settore pubblico, anche quello privato interviene sulla ricerca; molte delle risorse impiegate nella sperimentazione, infatti, provengono da aziende private o senza fini di lucro” (così, OSSFOR, *La regolamentazione delle malattie rare e dei farmaci orfani*, op. cit., pag. 15).

<sup>52</sup> Si ricorda qui il ruolo strategico e di rilievo svolto dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze (alle dirette dipendenze dell’Agenzia Industrie Difesa) nel campo

Si vuole però, in questa sede, concentrare l'attenzione più specificamente sulla situazione dei farmaci orfani nel nostro Paese e, ancor più in particolare, sugli aspetti che riguardano l'accessibilità e rimborsabilità degli stessi.

Le decisioni in materia di *pricing* e di copertura dei costi da parte del Servizio Sanitario Nazionale sono, come detto in precedenza, di competenza esclusivamente nazionale: pur accettando di attribuire al livello comunitario il procedimento di autorizzazione dei farmaci orfani, gli Stati membri hanno tenuto per sé tutte quelle disposizioni che direttamente incidono sul bilancio pubblico e sulla spesa sanitaria, cioè il potere di negoziare i prezzi con le compagnie farmaceutiche e di stabilire quali farmaci garantire ai propri cittadini e quali rimborsare. Sono proprio queste valutazioni che, in ultima battuta, determinano la reale tutela della salute dei soggetti affetti da patologie rare.

Dati alla mano, la situazione in Italia vede 71 farmaci orfani disponibili – sui 129 ad oggi autorizzati all'immissione in commercio da EMA – di cui 68 rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale<sup>55</sup>; sotto il profilo dei costi, “nell'anno 2015, la spesa dei farmaci orfani, comprensiva dell'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche e dell'erogazione in regime di assistenza convenzionata, è pari a 1,2 miliardi di euro circa, corrispondente al 5,5% della spesa complessiva farmaceutica nazionale”<sup>56</sup>.

Il sistema di determinazione dei prezzi, nel nostro Paese, è gestito a livello centrale dall'Agenzia Italiana del Farmaco<sup>57</sup>; dopo aver ricevuto notizia dell'autorizzazione centralizzata all'immissione in commercio di un farmaco orfano e a seguito della richiesta dello sponsor di ottenere l'autorizzazione per vendere il proprio prodotto sul territorio italiano, l'AIFA dovrà svolgere una serie di valutazioni e, in caso di risposta positiva, decidere la classe del farmaco<sup>58</sup> e contrattare il prezzo di rimborso con l'azienda produttrice.

della produzione, su richiesta dell'Istituto Superiore della Sanità e dell'Agenzia Italiana del Farmaco, di medicinali orfani: attualmente quelli prodotti sono 7 (si veda più ampiamente: [www.farmaceuticomilitari.it](http://www.farmaceuticomilitari.it)).

<sup>53</sup> Le associazioni di pazienti affetti da tali tipologie di malattie svolgono un ruolo fondamentale non solo per i malati stessi, ma anche per istituzioni ed operatori del settore, che, in questo campo più che in altri, abbisognano di dati ed informazioni dirette. Il numero di queste associazioni, censite sul sito Orphanet, ha registrato un forte aumento dal 2012 al 2016 (da 2.467 nel 2012 a 2.716 nel 2015; dati forniti da UNIAMO, *Secondo rapporto sulla condizione della persona con malattia rara in Italia*, 2016, op. cit.).

<sup>54</sup> L'Italia può infatti contare sul Telefono verde malattie rare del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, oltre alla partecipazione all'*European Network for Rare Diseases Help Lines*.

<sup>55</sup> Dati aggiornati al 9 maggio 2017, in Agenzia Italiana del Farmaco, *Malattie rare, farmaci orfani, salute pubblica e falsi miti* ([www.osservatoriofarmaciorfani.it/wp-content/uploads/2017/05/Sandra-Petraglia-AIFA.pptx](http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/wp-content/uploads/2017/05/Sandra-Petraglia-AIFA.pptx)).

<sup>56</sup> Stime tratte da Agenzia Italiana del Farmaco, *Rapporto OsMed 2015*, 2016, [www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto\\_OsMed\\_2015\\_AIFA-acc.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2015_AIFA-acc.pdf).

<sup>57</sup> D'ora in poi AIFA.

<sup>58</sup> In estrema sintesi, i farmaci catalogati in classe A sono interamente a carico del SSN, mentre quelli in classe C sono invece a carico dei pazienti: ciò, per i farmaci orfani, si verifica quando AIFA ritiene che il rapporto costo-beneficio non sia tale da far considerare il prodotto meritevole di rimborso da parte dello Stato. Attualmente la maggior parte dei medicinali orfani disponibili in Italia sono inseriti nella classe A; bisogna ricordare poi che per quelli in classe C, non rimborsati quindi a livello nazionale, le singole Regioni possono stabilire, con propri provvedimenti, la concessione gratuita (a carico della Regione stessa) anche di farmaci orfani di classe C.

La delicatezza di questa fase e la difficoltà delle valutazioni che AIFA si trova ad affrontare sono dettate dalla particolare natura dei farmaci orfani, la quale comporta un innalzamento del grado di complessità: spesso, infatti, per questa categoria di medicinali non è possibile – o è più arduo – applicare i normali criteri di valutazione basati sull'analisi di costi-benefici. Come già accennato nel primo paragrafo, la scarsa disponibilità di dati che possano comprovare il valore terapeutico del farmaco comporta incertezze tali da non poter essere risolte ricorrendo solo ad una comparazione tra spesa ed efficacia: se così fosse, ciò porterebbe “a restrizioni della rimborsabilità dei farmaci e/o all'accentuarsi della tendenza, già in atto, verso politiche e provvedimenti diversi da Regione a Regione, con la conseguenza di non riconoscere ad alcuni pazienti l'uguale diritto alla cura della malattia e di trattarli in modo discriminatorio a seconda del luogo di provenienza”<sup>59</sup>. E' altrettanto vero però che le valutazioni sulla rimborsabilità o meno di un medicinale e quelle inerenti la contrattazione del prezzo, non possono prescindere da considerazioni costi-benefici, poiché si incorrerebbe nel rischio opposto di destinare somme considerevoli per vantaggi incerti o proporzionalmente di molto inferiori a quanto investito<sup>60</sup>.

Facile comprendere come in questa fase entrino in gioco questioni etiche da una parte e di sostenibilità finanziaria dall'altra, già cennate nelle premesse di questo lavoro e che concorrono a delineare il quadro multidisciplinare che caratterizza il settore dei farmaci orfani rispetto ad altre tipologie di prodotti.

Di fronte a queste complessità, la particolare sensibilità riservata dalle istituzioni nei confronti delle malattie rare e dei medicinali utilizzati per curarle, ha portato il legislatore a prevedere disposizioni particolari, in fase di *pricing* e di rimborso, a protezione delle aziende che producono farmaci orfani: tali misure sono volte da una parte ad incentivare gli investimenti in tale settore e dall'altra possono essere fatti rientrare in una sorta di ragionamento in ottica redistributiva. Infatti, a partire dall'entrata in vigore della L. 7 agosto 2012 n. 135, (Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini nonché misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario) viene prevista una esenzione a favore dei farmaci orfani dal meccanismo di *pay-back*<sup>61</sup>. Questo significa

---

<sup>59</sup> Da COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Farmaci orfani per le persone affette da malattie rare*, 2011, [http://bioetica.governo.it/media/170711/p99\\_2011\\_farmaci\\_orfani\\_malattie\\_rare\\_it.pdf](http://bioetica.governo.it/media/170711/p99_2011_farmaci_orfani_malattie_rare_it.pdf), pag. 12.

<sup>60</sup> Proprio per l'importanza di queste decisioni, è fondamentale il supporto del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR), della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) e delle analisi svolte da OsMed, l'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. Si richiama inoltre quanto già esposto nella nota n. 45.

<sup>61</sup> Per far fronte al pericolo costante di un costo eccessivo in termini di erogazioni di farmaci e per esigenze di contenimento della spesa pubblica, il legislatore italiano, già a partire dai primi anni 2000, ha istituito un meccanismo di controllo della spesa farmaceutica, fondato su un sistema di determinazione di tetti massimi di spesa farmaceutica territoriale (o “tetto della spesa farmaceutica convenzionata”, come denominata dalla legge di stabilità n. 232/2016), con conseguente onere da parte delle Regioni e delle aziende farmaceutiche di provvedere al ripiano. Dal 2004 poi è stato stabilito anche un tetto per la spesa farmaceutica complessiva, comprensiva di quella ospedaliera (oggi denominata, a seguito della legge di stabilità 2016, “tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti”). La ripartizione dell'obbligo di sfioramento tra aziende e regioni che lo producono, è stata più volte oggetto di modifica nel corso del tempo (per la spesa ospedaliera si è passati da una quota pari al 60% a carico della filiera del farmaco ed un restante 40% a carico delle Regioni, ad una suddivisione del 50% per ciascuno dei due soggetti indicati). Si rammenta che, con la L. 222/2007, il meccanismo

che, “in caso di superamento del budget attribuito all’azienda titolare di farmaci in possesso della qualifica di medicinali orfani ai sensi del Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, che non abbiano la caratteristica di farmaci innovativi, la quota di superamento riconducibile a tali farmaci è ripartita, ai fini del ripiano, al lordo IVA, tra tutte le aziende titolari di AIC in proporzione dei rispettivi fatturati relativi ai medicinali non orfani e a quelli non innovativi coperti da brevetto” (art. 8, lett i). Viene dunque previsto un meccanismo di tutela per i farmaci orfani, il cui costo in termini di sfioramento dei tetti di spesa fissati da AIFA, peseranno non solo sulle aziende titolari di AIC su medicinali orfani, bensì su tutte le altre aziende produttrici di farmaci non orfani: viene operata una redistribuzione vera e propria, una volta attivato il meccanismo di *pay-back*, che in un certo senso responsabilizza e grava dei costi di sfioramento relativi ai farmaci orfani, chi non investe in tale settore<sup>62</sup>. Tali disposizione, prevista similmente anche per i farmaci innovativi, ha provocato una valanga di ricorsi amministrativi presso i Tribunali di Giustizia Amministrativa, sollevando questioni di legittimità costituzionale.

In materia di medicinali innovativi, i dubbi in merito alla compatibilità delle disposizioni richiamate in materia di riparto dello sfondamento del tetto di spesa, con l’art. 3 della Costituzione italiana, hanno portato il TAR Lazio, con ordinanza n. 49/2016 del 22.09.2015, a rimettere al vaglio della Consulta la questione. A parere dello scrivente, in linea di massima, le conclusioni di fondo in tale ambito, cui è giunta la Corte Costituzionale con Sentenza n. 70/2017, ben possono valere anche per la redistribuzione dell’obbligo di ripiano relativo al superamento della spesa farmaceutica relativa ai medicinali orfani: anche per questi ultimi, l’onere economico dello sfioramento viene posto a carico di aziende operanti in un diverso settore e non solo su quelle produttrici di medicinali orfani. E’ logico presumere che anche per questi ultimi, la Corte Costituzionale concluderebbe che il sistema di riparto costituisce “uno strumento di governo della spesa farmaceutica, volto a realizzare l’effettività e l’universalità del diritto alla salute, al fine di consentire l’accesso, nella misura più ampia possibile, a terapie farmacologiche innovative costose e tuttavia rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale”<sup>63</sup>.

La Corte conclude insomma per la legittimità costituzionale della norma sottoposta al suo scrutinio, sottolineando però un aspetto che il legislatore non può trascurare: “la temporaneità della normativa e degli effetti in un contesto di risorse scarse”(..); “la Corte infatti giustifica la maggiore gravosità della disposizione censurata rispetto alle

---

illustrato di *payback* è diventato “forma generalizzata di copertura dello sfioramento dei tetti di spesa”. In estrema sintesi, le aziende hanno l’obbligo di versare alle Regioni gli importi individuati dall’AIFA a titolo di *payback*. Per maggiore approfondimento si legga: UFFICIO PARLAMENTARE DI BILANCIO, *Il governo della spesa farmaceutica tra massimali e pay-back*, Focus Tematico n. 5, 21 giugno 2017, [http://www.upbilancio.it/wp-content/uploads/2017/06/Focus-5\\_2017.pdf](http://www.upbilancio.it/wp-content/uploads/2017/06/Focus-5_2017.pdf).

<sup>62</sup> Si veda sul punto anche I-COM, *PAYBACK STRIKES BACK? Quali tasselli per completare il puzzle della nuova governance farmaceutica*, Luglio 2017, <http://www.i-com.it/wp-content/uploads/2017/07/Report-I-Com-su-payback1.pdf>.

<sup>63</sup> Corte Costituzionale, sentenza n. 70/2017.

altre soluzioni possibili, principalmente in relazione alla temporaneità del disposto normativo<sup>64</sup>.

Il tema è sicuramente complesso e ben si ricollega a quel più ampio discorso, continuamente richiamato nel corso di questa disamina, sul difficile rapporto tra tutela del diritto alla salute da una parte ed interessi economici, dei privati, libertà di iniziativa economica e, ancor più di sostenibilità finanziaria dall'altra. Questa continua sfida, alla quale il legislatore e le istituzioni sono chiamati a cercare soluzioni, pone la disciplina nazionale in perenne evoluzione. Lo si vede bene dalla vicenda sopra brevemente richiamata: se la Corte Costituzionale stessa legittima le disposizioni sull'obbligo di ripianamento – anche – sulla base del carattere temporaneo della soluzione proposta, ne deriva che il legislatore dovrà interrogarsi su proposte differenti per il futuro. Non a caso, “la legge di bilancio per il 2017 interviene su alcuni elementi di regolazione della spesa farmaceutica, vincolando una parte dei finanziamenti della sanità all'acquisizione di medicinali innovativi e vaccini e modificando il sistema di tetti di spesa e rimborsi (*pay-back*) da parte della filiera del farmaco. La scadenza per la complessiva revisione della *governance* del settore farmaceutico è rinviata a fine 2017 dal cosiddetto decreto mille proroghe”<sup>65</sup>.

Il quadro dipinto dimostra, in conclusione, quanto, in tema di medicinali orfani, l'Italia cerchi di trovare un difficile bilanciamento di interessi, intervenendo sia sul fronte della promozione della ricerca, sia su quello economico del *pricing* e rimborsabilità, che in materia di malattie rare, considerata la stretta connessione tra queste patologie e i farmaci orfani<sup>66</sup>.

---

<sup>64</sup> Così sul tema: F. ANASTASI, *La tutela della salute e le esigenze della concorrenza: un difficile bilanciamento per i farmaci innovativi*, op. cit., pag. 18.

<sup>65</sup> UFFICIO PARLAMENTARE DI BILANCIO, “*Il governo della spesa farmaceutica tra massimali e pay-back*”, op. cit., pag. 1.

<sup>66</sup> A tal proposito, proprio a riprova della sensibilità del legislatore nazionale, si richiama l'attenzione sull'inserimento, nei nuovi LEA (DPCM del 12 gennaio 2017, pubblicato in Gazzetta Ufficiale, n. 65, del 18 marzo 2017) di ben 110 nuove malattie rare, utilizzando nuovi criteri per determinarne la natura “rara” (sul punto: V. DE FILIPPO, “*Malattie rare e autismo: la risposta dei nuovi LEA al bisogno di salute*”, in *Care* n.4/2016, pagg. 14-15). L'ultimo aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza era datato novembre 2001 e da tempo se ne richiedeva a gran voce un adeguamento, vista anche la previsione, in quella sede, solo di un numero esiguo di patologie rare. Si ricorda infine che, con la sopra citata nuova disposizione, il legislatore ha introdotto misure che concernono i farmaci innovativi: esse possono risultare assai rilevanti anche nell'ambito delle malattie rare, in particolare per tutti quei prodotti che, pur volti alla cura di malattie rare, presentano elementi di innovatività tali da farli rientrare nell'ambito di applicazione della normativa sui medicinali innovativi. Interessante, in proposito, è sottolineare che l'AIFA si è mostrata sensibile a questa eventuale casistica: infatti, nella fissazione del nuovo regime per la classificazione del livello di innovatività (come richiesto dal DPCM sui nuovi LEA), l'Agenzia ha previsto, per i farmaci volti al trattamento di malattie rare, dei criteri differenziati per la valutazione del grado di innovazione, che tengano conto delle peculiarità delle patologie in questione e delle conseguenti difficoltà in termini di trial clinici ed evidenze scientifiche. Più ampiamente sul tema si veda: I-COM, “*Payback Strikes Back? Quali tasselli per completare il puzzle della nuova governance farmaceutica*”, op. cit.

#### 4. Osservazioni conclusive e interrogativi ancora aperti

Le acquisizioni della scienza, oggi sempre più rapide e incisive, amplificate anche da un incessante sviluppo tecnologico, hanno comportato e comportano l'accrescimento delle aspettative di cura dei pazienti. Questo meccanismo, che potremmo definire "virtuoso", è andato determinando un miglioramento rispetto ai trattamenti erogati dai servizi sanitari nazionali<sup>67</sup>. Per le patologie rare, però, la parità di accesso ai livelli essenziali di prestazioni in condizioni di eguaglianza ha continuato a scontrarsi – come visto in queste pagine – con le esigenze economico-budgetarie delle case farmaceutiche e nondimeno di equilibrio delle finanze pubbliche che rendono a volte inefficaci gli strumenti tradizionali posti a presidio e tutela del diritto del singolo.

Il vivace e opportuno dibattito apertosi in tema in Italia<sup>68</sup> e nel mondo ha fatto emergere una serie di soluzioni che hanno portato ad una dimensione del diritto di garanzia più ampia. Stilare un bilancio dei risultati fin qui raggiunti e prevedere i possibili sviluppi in tema di medicinali orfani è però estremamente difficile, anche perché le variabili che devono essere considerate sono molteplici e l'equilibrio che le istituzioni cercano di trovare tra esigenze differenti è in continua evoluzione. Molti sono dunque gli interrogativi che rimangono aperti e, nonostante i dibattiti e gli studi che hanno interessato giuristi, politici ed economisti, alcune domande non possono trovare ancora risposte definitive, ma solo soluzioni temporanee, che cambiano al mutare del contesto economico, istituzionale nonché valoriale ed etico.

Con riferimento al panorama qui analizzato, l'Unione Europea stessa, pochi mesi fa, con una Risoluzione del Parlamento dal titolo "*Opzioni per un migliore accesso ai medicinali*", ha cercato di analizzare lo *status quo*, all'esito delle norme approvate fino ad allora in materia di farmaci orfani e di porre, nero su bianco, alcuni nuovi obiettivi per il futuro<sup>69</sup>. Il Parlamento ha considerato che l'Unione Europea "ha dovuto introdurre incentivi per promuovere la ricerca in ambiti quali le malattie rare e le malattie pediatriche; che il regolamento sui medicinali orfani ha fornito un importante quadro per la promozione della ricerca su questo tipo di medicinali, migliorando in misura considerevole la cura delle malattie rare per le quali in precedenza non esisteva un'alternativa, ma che sussistono tuttavia preoccupazioni circa la sua attuazione"<sup>70</sup>, rivolgendo proprio per questi motivi alcuni inviti alla

<sup>67</sup> E. CASTORINA, *Scienza, Tecnica e Diritto costituzionale*, in *Rivista AIC*, n.4/2015, pag. 17

<sup>68</sup> F. LANCHESTER, *Malattie rare e livello di assistenza essenziali ai malati*, in, *Malattie rare: la ricerca tra etica e diritto*, S. PANUNZIO, G. RECCHIA (a cura di), op. cit., pagg. 11 ss.

<sup>69</sup> Da una parte, infatti, "sottolinea il successo del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente lo sviluppo dei medicinali orfani, che ha consentito l'immissione sul mercato di numerosi prodotti innovativi destinati a pazienti privi di cura" e dall'altra "prende atto delle preoccupazioni relative alla possibile applicazione errata del criterio di designazione dei medicinali orfani e del possibile effetto di ciò sul crescente numero di autorizzazioni di tali medicinali; riconosce che detti farmaci possono anche essere utilizzati *off-label* o ridestinati e autorizzati per indicazioni aggiuntive che consentono un aumento delle vendite" (Risoluzione del Parlamento europeo del 2 marzo 2017 "*sulle opzioni dell'UE per un miglior accesso ai medicinali*", (2016/2057(INI)), punto 110, <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+TA+P8-TA-2017-0061+0+DOC+PDF+V0//IT>).

<sup>70</sup> Risoluzione del Parlamento europeo del 2 marzo 2017 "*sulle opzioni dell'UE per un miglior accesso ai medicinali*", (2016/2057(INI)), cit., punto N. dei considerando.

Commissione, nella consapevolezza che il lavoro dell'Unione in materia è tutt'altro che concluso e che la legislazione sino ad ora adottata è tutt'altro che definitiva. Nella Risoluzione si sottolinea, infatti, l'esigenza di continuare a garantire "incentivi equilibrati senza scoraggiare l'innovazione in questo settore" e di controllare e monitorare la corretta applicazione della normativa sui farmaci orfani. Per altro verso, l'Unione è consapevole che il proprio intervento è limitato e che, soprattutto sul versante delicato del *pricing* e dell'accesso ai farmaci da parte dei pazienti, è di fondamentale importanza il ruolo svolto dai singoli stati membri: così "chiede misure a livello nazionale e di UE atte a garantire il diritto dei pazienti a un accesso universale, a prezzi contenuti, efficace, sicuro e tempestivo alle terapie essenziali e innovative, ad assicurare la sostenibilità dei sistemi sanitari pubblici dell'UE e a permettere investimenti futuri nell'innovazione farmaceutica; sottolinea che l'accesso dei pazienti ai medicinali è una responsabilità condivisa di tutti gli attori del sistema sanitario"<sup>71</sup>.

Anche in Italia l'intervento ed il ruolo dello Stato e del Servizio Sanitario Nazionale in materia di farmaci orfani viene spesso portato al centro dell'attenzione politica, accademica ed anche giuridica: le recenti vicende giudiziarie in tema di *pay-back*, hanno portato il legislatore a valutare di – e come – ripensare la gestione della spesa farmaceutica nazionale. Il sistema di ripiano della spesa eccedente i tetti stabiliti, come si è avuto modo di vedere, si è dimostrato assai problematico, aprendo le porte a dubbi di legittimità costituzionale, solo temporaneamente risolti. Sarebbe forse utile, per garantire e promuovere l'accesso ai farmaci orfani, istituire un fondo apposito specifico a livello nazionale che esoneri non solo le aziende farmaceutiche dall'accollarsi i costi imprevedibili di esuberi rispetto ai tetti di spesa, ma anche le Regioni, eliminando così sperequazioni tra pazienti residenti in diversi territori<sup>72</sup> che potrebbero determinare una tutela del diritto alla salute "a macchia di leopardo". Senza intervenire in tema di *governance* della spesa farmaceutica, infatti, viene da chiedersi come, nel periodo di crisi finanziaria e di scarsità delle risorse, l'Italia possa continuare a garantire ai pazienti affetti da malattie rare l'accesso gratuito ai farmaci orfani di cui abbisognano.

Molti sono i piani di intervento in cui sicuramente ancora tanto si può fare: si pensi, ad esempio, ad un migliore utilizzo ed implementazione della normativa sui farmaci ad utilizzo *off label* e ad uso compassionevole, che in ambito di malattie rare e medicinali orfani potrebbero costituire nuovi orizzonti per garantire un accesso più veloce alle cure ed un contenimento di taluni costi. Si potrebbe anche pensare ad una

---

<sup>71</sup> Risoluzione del Parlamento europeo del 2 marzo 2017 "sulle opzioni dell'UE per un miglior accesso ai medicinali", (2016/2057(INI)), cit., punto 48. Ed ancora, sul punto: "invita la Commissione a valutare l'attuazione del quadro normativo relativo ai medicinali orfani (in particolare con riferimento al concetto di esigenza medica insoddisfatta, al modo in cui tale concetto è interpretato e ai criteri in base ai quali si identifica un'esigenza medica insoddisfatta), a fornire orientamenti sulle esigenze mediche insoddisfatte prioritarie, a valutare i regimi di incentivi esistenti onde agevolare lo sviluppo di farmaci efficaci, sicuri e a prezzi contenuti per le malattie rare rispetto alla migliore alternativa disponibile, a promuovere il registro europeo delle malattie rare e dei centri di riferimento e a garantire che la legislazione sia attuata in modo corretto", punto 69.

<sup>72</sup> Si vedano sul tema i rilievi presentati nello I-COM, "PAYBACK STRIKES BACK? Quali tasselli per completare il puzzle della nuova governance farmaceutica", op. cit.; ma anche UFFICIO PARLAMENTARE DI BILANCIO, "Il governo della spesa farmaceutica tra massimali e pay-back", op. cit.

maggiore cooperazione a livello internazionale, piano su cui già varie organizzazioni non governative – come si è detto nel primo paragrafo – operano, proprio per rilanciare il tema dell'accesso alle cure per i pazienti affetti da malattie rare a livello globale: ciò potrebbe avere risvolti estremamente positivi sul piano della ricerca multicentrica, della condivisione di *best practices*, di mutuo riconoscimento delle definizioni di medicinali orfani o malattie rare, ma anche sul piano della riduzione dei costi di ricerca che si riverberano sul prezzo finale del farmaco.

Certo, la complessità della questione legata ai farmaci orfani è dovuta anche alle varie riflessioni di carattere economico ed etico, che si intrecciano con quelle normative o giuridiche.

In questa materia, infatti, “il quesito etico di fondo riguarda la possibilità di individuare criteri univoci e trasversalmente validi in grado di garantire equità nella soddisfazione dei bisogni dei singoli e della collettività nella distribuzione delle risorse pubbliche. E' evidente che la limitatezza delle risorse disponibili in sanità rende impossibile un modello di giustizia capace di garantire (...) tutto quanto risulta efficace a tutti coloro che ne hanno bisogno, in quanto ogni paziente ha il diritto di essere curato in modo uguale, rispetto a qualsiasi altro, a prescindere da calcoli di carattere unicamente economico”<sup>73</sup>.

Si aggiunga poi un ulteriore elemento di complessità: capire se gli sviluppi e i miglioramenti siano dovuti ad un avanzamento della ricerca e della biotecnologia o, invece, agli effetti positivi prodotti dalle misure legislative di incentivo, è estremamente difficile. Ciò rende arduo, di conseguenza, anche comprendere se la normativa in materia di farmaci orfani stia andando davvero nella direzione giusta, ed ancora, se stia favorendo equamente tutte le malattie rare o solo alcune tipologie più comuni di esse<sup>74</sup>. Pur nella consapevolezza di questa difficoltà di “bilancio” dell'operato delle leggi in materia di medicinali orfani, tuttavia, vi è chi riconosce la grande utilità ed importanza della normativa vigente, affermando che le debolezze o i difetti che possono essere identificati debbano essere risolti ed affrontati nel contesto della cornice esistente, anziché rimpiazzarla totalmente od eliminarla perché inefficiente. Le aree di intervento dunque dovrebbero essere rivolte non tanto a smantellare il complesso normativo vigente, quanto a garantire la qualità e quantità dei dati disponibili, a permettere un migliore *assessment* del farmaco, per giungere a valutazioni sempre più mirate che tengano conto delle peculiarità delle malattie rare e dell'elaborazione di adeguati criteri per la determinazione dei costi in rapporto ai benefici<sup>75</sup>.

---

<sup>73</sup> “Non va inoltre dimenticato che un'equa ripartizione delle risorse deve, per esser tale, tenere presente anche le differenze. La mancata considerazione delle differenze individuali può infatti generare effetti profondamente antiegalitari”. Comitato Nazionale per la Bioetica, op. cit., pag. 13. Si richiama più ampiamente questo interessante intervento, nel quale il Comitato stesso si interroga e propone alcune soluzioni o prospettive future di intervento e dal quale risulta evidente come il diverso contenuto che si attribuisce ai concetti di “equità”, “eguaglianza” e “giustizia”, incide in maniera rilevante sulle scelte del legislatore in materia di farmaci orfani.

<sup>74</sup> Così M. HAFFNER, J. TORRENT-FARNELL, P. MAHER, *Does orphan drug legislation really answer the needs of patients*, in *Lancet*, n. 371/2008, pagg. 2041-2044;

<sup>75</sup> Si veda sul punto ampiamente: P. KANAVOS, E. NICOD, *What is wrong with orphan drug policies? Suggestions for way forward*, in *Science Direct*, 2012, in <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301512039228>

Proprio quest'ultimo aspetto, relativo alla valutazione costi-benefici, costituisce un elemento centrale ma anche fortemente critico: ci si è chiesti, infatti, se interpretare i risultati di efficacia di un farmaco, modulando le considerazioni in termini di costo-beneficio in base alla rarità o meno di una patologia, sia davvero compatibile con i principi di equità. O se forse non sia vero che il rapporto tra spesa ed efficacia dovrebbe essere valutato allo stesso modo per ogni tipologia di malattia. Ciò porta inevitabilmente ad una ancora più complessa domanda: ci sono davvero delle giustificazioni sufficienti per garantire ai farmaci orfani uno status speciale?<sup>76</sup> Da un lato c'è chi ritiene come non ci siano giustificazioni ragionevoli perché il rapporto costi-efficacia dei medicinali orfani venga giudicato in modo diverso da quello degli altri prodotti sanitari, aggiungendo che alcune compagnie farmaceutiche sembrano aver già individuato strategie opportunistiche che permettano loro di sfruttare, a proprio esclusivo vantaggio, gli incentivi in materia di medicinali orfani: *"special status for orphan drugs in resource allocation will avoid difficult and unpopular decisions, but may impose substantial and increasing costs on the healthcare system. The cost will be borne by other, unknown patients, with more common diseases who will be unable to access effective and cost effective treatment as a result"*<sup>77</sup>. Vi è invece chi sostiene che "i farmaci non sono beni di consumo che possono essere presi o lasciati in base al prezzo: imperativo morale da seguire, per tutti gli attori dei sistemi sanitari, è che se esiste un trattamento efficace per un paziente con una patologia definita, deve essere utilizzato. Per millenni le società hanno tradotto gli imperativi morali in norme: rigettare un farmaco orfano efficace sulla base di un precetto economico non è un'opzione. E' necessario utilizzare invece la normativa, la forza di persuasione e anche la creatività, per muoversi verso una riduzione dei prezzi"<sup>78</sup>.

Certo è che il bilanciamento tra tutela della salute ed accesso ai farmaci orfani da una parte e valori ed interessi dall'altra, costituisce una sfida di grande complessità ed in costante evoluzione. Ogni generazione, tuttavia, è chiamata ad affrontare le sfide del suo tempo senza dimenticare di costruire anche attraverso esse un progetto di eguaglianza, in una dimensione di garanzia più ampia, sensibile alle istanze del singolo quanto alle nuove domande che la scienza si pone nel suo inevitabile progredire, conquista per tutti.

<sup>76</sup> In altre parole: "Should we value the health gain to two individuals differently because one individual has a common disorder and the other has a rare disorder?" in: C. MCCABE, K. CLAXTON, A. TSUCHIYA, *Orphan drugs and the NHS: should we value rarity?*, op. cit, pag. 1016.

<sup>77</sup> MCCABE, K. CLAXTON, A. TSUCHIYA, *Orphan drugs and the NHS: should we value rarity?*, op. cit, pag. 1018. Si veda anche N. BOSENQUENT et al., *Equity, access and economic evaluation in rare diseases: the impact of orphan drug legislation on health policy and patient care*, in *Pharm Dev Reg*, n. 1/2003, pagg. 151-157 e S. SIMOENS et al., *Orphan drugs for rare diseases. It is time to revisit their special market access status?*, in *Drugs*, 72/2012, pagg. 1437-1443.

<sup>78</sup> L. ORZELLA, *Il punto sulle malattie rare*, in *Care* n. 6/2016, pag. 8, [http://careonline.it/wpcontent/uploads/2015/06/Care\\_2\\_2015\\_2\\_abstract\\_rare1.pdf](http://careonline.it/wpcontent/uploads/2015/06/Care_2_2015_2_abstract_rare1.pdf); ma anche, dello stesso avviso: L. LUZZATTO et al., *Rare diseases and effective treatments: are we delivering?*, in *Lancet*, n. 385/2015, pagg. 750-752.