

Dibattiti

Presentazione

Renato Balduzzi*

La revisione della
EU Pharmaceutical
Legislation

Pubblichiamo alcuni degli interventi svolti in occasione del “1° Workshop sulla revisione della *EU’s Pharmaceutical Legislation*”, tenutosi presso la sede di Milano dell’Università Cattolica del Sacro Cuore lo scorso 23 giugno 2023.

Il Workshop è stato promosso nell’ambito del Prin 2020 “Il diritto costituzionale della salute e dell’organizzazione sanitaria dopo l’emergenza della pandemia”, di cui è capofila l’Università Cattolica insieme alle Università di Roma Tre, dell’Aquila, di Roma Tor Vergata e di Genova (p.i. è il prof. Renato Balduzzi; responsabili delle singole unità operative sono rispettivamente i proff. Paolo Carnevale, Fabrizio Politi, Donatella Morana e Arianna Pitino).

La complessa proposta di riforma elaborata dalla Commissione europea, che **Sandra Galina** illustra con chiarezza nelle pagine che seguono, si caratterizza per coraggio e tempestività, come riconoscono, sia pure non mancando di evidenziarne profili problematici, sia **Achille Iachino**, sia **Andrea Urbani**.

La discussione presso il Parlamento europeo e presso il Consiglio si annuncia pertanto non breve, anche in forza dell’intreccio tra le disposizioni volte a sostituire l’attuale Direttiva (2001/83/CE, “codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano”) e quelle miranti alla sostituzione sia del Regolamento (CE) n. 726/2004, che istituisce procedure dell’Unione per l’autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, e che istituisce l’Agenzia europea per i medicinali, sia dei Regolamenti settoriali concernenti i medicinali orfani e quelli pediatrici, senza dimenticare le proposte in tema di contrasto alla resistenza antimicrobica, in ordine alle quali lo strumento individuato (la Raccomandazione) sembra rappresentare un primo passo verso una maggiore attenzione al tema stesso, che potrà in futuro comportare qualche limitata modifica alle disposizioni del diritto eurounitario originario. Nel percorso di approvazione della nuova Direttiva e dei nuovi Regolamenti, dovrà poi esser data la giusta considerazione ai profili concernenti il carattere multilivello (sovrnazionale, nazionale e infranazionale) delle fonti che disciplinano il settore e delle relative norme, come sottolinea **Matteo Cosulich**.

Nel Workshop milanese (e nei testi appresso riportati), le preoccupazioni dell’industria farmaceutica sono sottolineate nell’intervento di **Alessandro Chiesi**, il quale in particolare

* Direttore della Rivista, professore ordinario di Diritto costituzionale nell’Università Cattolica del Sacro Cuore.

ha sottolineato che l'introduzione di nuove definizioni giuridiche e di nuove condizioni, insieme all'incentivazione al lancio dei prodotti in ogni mercato europeo potrebbero generare un sistema complicato e imprevedibile in cui le aziende rischiano di diventare responsabili di decisioni che non dipendono da loro. Dal canto suo, il ministro **Orazio Schillaci** ha paventato, richiamandosi al *position paper* del Governo italiano dello scorso marzo, che la riduzione dei tempi di protezione della proprietà intellettuale possa rappresentare un fattore limitante per gli investimenti.

La discussione in sede europea potrà utilmente chiarire che l'intenzione della nuova normativa va proprio nel senso dell'incentivazione all'innovazione e alla valorizzazione dei comportamenti aziendali sani e corretti: si spiegano così sia le possibilità di ampliare la tutela brevettuale in presenza di un impegno a rendere accessibili i farmaci innovativi in tutti gli Stati membri e ad effettuare reali studi comparativi volti ad acclararne il valore terapeutico aggiunto. Sta proprio in quest'ultimo profilo uno degli snodi più importanti dell'iniziativa della Commissione europea, come ribadisce con la consueta chiarezza **Silvio Garattini**, che invita altresì a tenere in considerazione, all'interno delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, la peculiarità della farmacologia di genere e la necessità di un'informazione più chiara a medici e pazienti circa la reale efficacia dei farmaci.

La successiva discussione dovrà approfondire alcuni dei nodi che le preoccupazioni e le critiche hanno sinora evidenziato, a cominciare da quello, davvero cruciale, concernente il rafforzamento, che la Commissione europea propone, della validazione del rischio ambientale dei medicinali, introducendo quale legittimo motivo di rifiuto dell'AIC la circostanza che le imprese non forniscano adeguate mappature dei rischi ambientali o non propongano adeguate misure di attenuazione dei medesimi. Parimenti, andranno soppesati con attenzione i nessi tra l'obiettivo del più largo accesso ai farmaci e la loro accessibilità sotto il profilo economico: come opportunamente richiama **Maria Rosaria Russo Valentini**, tale nesso – nel caso italiano – coinvolge il rapporto con i principi costituzionali, come chiarito a suo tempo dalla Corte costituzionale italiana (sentenza n. 151 del 2014, che ricomprende nella nozione di “valida alternativa terapeutica” anche i profili economico-finanziari).

Insomma, la discussione che qui si avvia richiede di essere proseguita, e dunque colgo l'occasione per anticipare che a questo 1° Workshop sulla revisione della normativa UE in materia di farmaci se ne affiancherà un secondo, il prossimo 6 novembre 2023, sempre presso l'Università Cattolica (Largo Gemelli, 1 Milano), che avrà per tema «Farmaci “innovativi” e valore terapeutico aggiunto». *Corti Supreme e Salute* pubblicherà, come di consueto, i principali interventi.

Buongiorno,

sono rammaricato ma impegni sopraggiunti all'ultimo momento mi impediscono di collegarmi a questo importante momento di confronto sulla riforma Ue della legislazione farmaceutica. Saluto il Rettore Franco Anelli, il professor Renato Balduzzi che ringrazio per l'invito, e il Direttore generale Sandra Gallina che hanno introdotto il workshop, tutti i relatori e i partecipanti.

Sono tanti gli attori e i temi da valutare in ambito farmaceutico: c'è innanzitutto il dovere del Servizio Sanitario Nazionale di tutelare la salute delle persone, assicurando l'accesso ai farmaci migliori, e c'è in gioco anche il ruolo dell'industria farmaceutica italiana, un settore d'eccellenza che, nel contesto delle regole di mercato, va sostenuto nell'interesse di tutti i cittadini visti sia come pazienti che come lavoratori.

Riguardo alla proposta Ue di revisione della legislazione farmaceutica, l'Italia già nel mese di marzo ha presentato un position paper, prima ancora che fosse presentata la proposta di riforma da parte della Commissione Ue, evidenziando potenziali elementi di rischio che potrebbero impattare in diversi ambiti.

In particolare, la riduzione dei tempi di protezione della proprietà intellettuale da otto a sei anni in un settore ad alto tasso di innovazione e ricerca può rappresentare un fattore limitante per gli investimenti. E ciò potrebbe penalizzare lo sviluppo di terapie innovative di cui abbiamo sempre più necessità.

C'è poi il problema della carenza di farmaci. La sfida è quella di diminuire la dipendenza da mercati terzi, aumentando la produzione di farmaci essenziali nell'UE potenziando l'interoperabilità dei flussi informativi. Così come occorre favorire il sostegno ai farmaci orfani e ai farmaci pediatrici, promuovendo ricerca, innovazione e investimenti, nella consapevolezza che un sistema che non sa valorizzare la propria capacità di investire in ricerca e sviluppo è destinato a chiudersi in sé stesso e a non crescere.

Grazie.

* Saluto scritto del Ministro della Salute, Orazio Schillaci, trasmesso in occasione del 1° *Workshop sulla revisione della EU Pharmaceutical Legislation*, tenutosi il 23 giugno 2023, a Milano, presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore, nell'ambito del PRIN 2020 "Il diritto costituzionale della salute e dell'organizzazione sanitaria dopo l'emergenza della pandemia".

Un'Unione Europea della Salute per i medicinali: l'evoluzione del nostro sistema farmaceutico*

Sandra Gallina**

Secondo Aristotele, la medietà è una virtù tra due vizi, quello per eccesso e quello per difetto. Quasi due millenni e mezzo più tardi, trovare il giusto equilibrio tra le varie opzioni politiche rimane fondamentale per colmare il divario tra i pazienti dell'Unione Europea che hanno accesso ai medicinali di cui hanno bisogno e quelli che ne rimangono ancora privi.

Politiche sanitarie e legislazioni farmaceutiche nell'UE presentano una certa complessità. I pazienti dipendono da un mercato unico in grado di fornire loro i medicinali di cui hanno bisogno, sulla base di norme e principi comuni, allo stesso tempo, a finanziare la spesa farmaceutica sono ben 27 bilanci sanitari sovrani, spesso ulteriormente articolati in bilanci regionali e locali. Parliamo dunque di una competenza concorrente tra il livello dell'UE e quello nazionale ben ripresa nel Trattato sul funzionamento dell'Unione europea. Da un canto l'articolo 114 mira all'instaurazione e al funzionamento del mercato interno, dall'altro l'articolo 168 si concentra sulla definizione di standard elevati per la qualità e la sicurezza dei medicinali, in un ambito dove l'azione dell'Unione può solo integrare le politiche nazionali in materia di sanità pubblica.

Da oltre 50 anni la legislazione farmaceutica europea fissa standard elevatissimi in termini di *qualità, sicurezza ed efficacia* per l'autorizzazione dei medicinali. Questo quadro, che è stato in grado di fornire medicinali sicuri ed efficaci anche sotto lo stress della pandemia di COVID-19, mostra da alcuni anni i suoi limiti. Attualmente, una volta autorizzati, i

* Il presente scritto costituisce una rielaborazione delle considerazioni introduttive svolte dall'Autrice in apertura del 1° *Workshop sulla revisione della EU Pharmaceutical Legislation*, tenutosi il 23 giugno 2023, a Milano, presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore, nell'ambito del PRIN 2020 "Il diritto costituzionale della salute e dell'organizzazione sanitaria dopo l'emergenza della pandemia".

** Director General, DG for Health and Food Safety, EU Commission.

medicinali innovativi sono disponibili solo per alcuni pazienti nell'Unione e l'accessibilità a tali medicinali varia da uno Stato membro all'altro con differenze talvolta tanto elevate quanto inaccettabili. Oltre all'accessibilità, sono molte le sfide ad esempio le “*esigenze mediche non soddisfatte*”, le malattie rare, oppure il flagello della resistenza antimicrobica, fenomeno quest'ultimo che richiede sì un uso prudente di antibiotici e antimicrobici, ma anche nuovi medicinali. Gli elevati costi delle cure innovative ostacolano l'accessibilità economica dei medicinali. Aggiungiamo che penurie e carenze diffuse di medicinali sono fonte di crescente preoccupazione, in quanto queste possono avere conseguenze anche gravi per i pazienti. La riforma deve dare risposte a tutte queste sfide.

L'Unione europea della salute scaturisce anche dalle dolorose lezioni della pandemia. L'idea è quella di usare le competenze dell'Unione Europea in materia di sanità e rafforzare il sistema in diversi punti chiave.

Il primo passo in questa strada è stata la strategia attuata dalla Commissione per l'approvvigionamento centralizzato di vaccini contro il virus COVID-19¹ per conto di tutti gli Stati membri. Gli stessi identici vaccini sono così stati resi disponibili a tutti i cittadini europei, un'esperienza che ha certamente avuto il suo peso nella proposta di revisione della legislazione farmaceutica. Si è poi proposto ed approvato un regolamento per affrontare le gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e migliorare così la gestione dei rischi associati alle gravi emergenze sanitarie². Il regolamento conferisce più ampi poteri agli organismi e alle autorità esistenti per migliorare le capacità di risposta, ed in particolare all'Agenzia europea per i medicinali (EMA) cui è stato conferito un mandato più ampio per attenuare e monitorare le carenze di medicinali e dispositivi medici. Anche il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) ha ricevuto maggiori poteri³ per raggiungere sistemi integrati di sorveglianza epidemiologica in tempo reale. È stata inoltre istituita l'Autorità europea per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie (HERA)⁴, con il chiaro intento di garantire la disponibilità di contromisure mediche nelle future crisi sanitarie.

¹ Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo, al Consiglio europeo, al Consiglio e alla Banca europea per gli Investimenti, Strategia dell'Unione europea per i vaccini contro la Covid-19 (2020) 245 final <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:52020DC0245>.

² Regolamento (UE) 2022/2371 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 novembre 2022, relativo alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e che abroga la decisione n. 1082/2013/UE.

³ Regolamento (UE) 2022/2370 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 novembre 2022, recante modifica del regolamento (CE) n. 851/2004, con il quale si crea un Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie.

⁴ COM(2021) 576 final, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:52021DC0576>.

La strategia farmaceutica per l'Europa⁵ e la sua azione faro, la riforma farmaceutica,⁶ s'iscrivono a pieno titolo nel disegno dell'Unione europea della salute, così come il Piano Europa batte il cancro⁷ e lo Spazio europeo digitale della salute⁸. La strategia e la riforma farmaceutica mirano a rispondere alle sfide e a creare un ambito farmaceutico adeguato alle esigenze future e incentrato sul paziente, dando all'industria la possibilità d'innovare e continuare a essere un settore leader su scala globale. La posta in gioco è alta. Nel 2021 l'UE ha esportato prodotti farmaceutici per un valore di 235 miliardi di EUR, con un avanzo delle esportazioni di 136 miliardi di EUR rispetto alle importazioni⁹. L'UE spende circa il 1,5 % del suo PIL per i medicinali, pari a 230 miliardi di EUR nel 2021, di cui oltre l'80 % è destinato a prodotti innovativi¹⁰.

La riforma è ricca di elementi in grado di rispondere alle sfide del nostro tempo e sarebbe riduttivo un loro semplice elenco, poiché la loro ricchezza risiede nel dettaglio con cui tali elementi sono stati concepiti. Tenterò quindi una sintesi ragionata.

Per quanto attiene alla forma, la riforma semplifica il quadro giuridico attraverso una proposta di nuova direttiva e una proposta di nuovo regolamento, al fine di modernizzare, semplificare e sostituire quattro atti di legislazione vigente: Direttiva 2001/83/CE¹¹ e regolamento (CE) n. 726/2004¹² (di seguito "legislazione farmaceutica generale"), regolamento (CE) n. 1901/2006 relativo ai medicinali per uso pediatrico¹³ ("regolamento pediatrico") e regolamento (CE) n. 141/2000 relativo ai medicinali per le malattie rare¹⁴ ("regolamento orfano").

Nella sostanza la riforma cerca di raggiungere un risultato equilibrato tra innovazione e regolamentazione. Essa mira a rafforzare la competitività migliorando la struttura e la

⁵ Comunicazione della commissione al parlamento europeo, al consiglio, al comitato economico e sociale europeo e al comitato delle regioni, Strategia farmaceutica per l'Europa COM(2020) 761 final.
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0761>

⁶ https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/reform-eu-pharmaceutical-legislation_en.

⁷ https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union/cancer-plan-europe_it#documenti.

⁸ https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space_it

⁹ Trade surplus in medicinal products records high. Eurostat, 2022.

¹⁰ Secondo dati di IQVIA MIDAS.

¹¹ Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.

¹² Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali.

¹³ Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004.

¹⁴ Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani.

governance dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA), semplificando i suoi comitati scientifici e aumentando la capacità basata sulle competenze. Razionalizza il processo di valutazione, riduce i tempi di autorizzazione e consente, tra l'altro, di disporre di spazi di sperimentazione normativa (*sandboxes*) per testare metodi e prodotti innovativi sotto supervisione. Mette inoltre in evidenza l'uso dei dati e la digitalizzazione quali strumenti per migliorare l'efficienza, ridurre i costi e fornire informazioni aggiornate ai pazienti.

In risposta al grande tema della transizione verde, la riforma affronta anche le preoccupazioni ambientali e rafforza la valutazione del rischio ambientale dei medicinali, principalmente attraverso l'introduzione di un motivo di rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio qualora le imprese non forniscano prove adeguate dei rischi ambientali e conseguenti misure di attenuazione di tale rischio.

Sullo scottante tema della resistenza antimicrobica, la riforma mira a garantire l'accesso ai antimicrobici esistenti a tutti i cittadini e a sviluppare nuovi e più efficaci medicinali. Le azioni principali comportano misure sulla domanda favorendo l'uso prudente ma anche sull'offerta attraverso un sistema di *vouchers* quale incentivo allo sviluppo di antimicrobici innovativi.

Sicurezza dell'approvvigionamento e riduzione delle carenze di medicinali richiedono poi l'introduzione di nuovi requisiti in materia di trasparenza, monitoraggio continuo, rafforzamento degli obblighi a carico dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio nonché il conferimento all'EMA dei poteri necessari per coordinare e gestire le carenze critiche.

L'obiettivo centrale della riforma è garantire che tutti i pazienti ovunque essi risiedano nell'Unione abbiano un accesso equo ed immediato a medicinali sicuri ed efficaci. L'innovazione ha un significato solo se raggiunge i pazienti.

La competenza concorrente dell'Unione Europea e degli Stati membri in questo settore significa che le diverse fasi normative e i relativi processi decisionali hanno un impatto sull'accesso e sull'accessibilità economica dei medicinali. Tali decisioni formano una "catena di accesso" che dovrebbe condurre al paziente. La catena inizia con la valutazione, da parte delle autorità di regolamentazione, della qualità, della sicurezza e dell'efficacia di un medicinale. Segue l'autorizzazione alla commercializzazione. A livello dell'UE il sistema di valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA¹⁵) valuta il valore aggiunto di un nuovo medicinale rispetto ai trattamenti esistenti, il che aiuta gli Stati membri a prendere decisioni informate in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso. Le imprese decidono liberamente se lanciare un medicinale in uno specifico Stato membro sulla base di considerazioni di mercato, ovverosia le sue dimensioni, i livelli dei prezzi, la promozione, le reti di distribuzione e ulteriori requisiti normativi. Le procedure di valutazione delle tecnologie sanitarie a livello nazionale valutano aspetti clinici ma anche sociali, economici o etici.

¹⁵ Vedi anche: https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment/overview_it.

La legislazione farmaceutica oggetto della riforma non si occupa di prezzi o di altri aspetti relativi al pagamento e rimborso dei medicinali. Le decisioni in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso sono di competenza esclusiva degli Stati membri e variano da uno Stato membro all'altro. A questo proposito, si può constatare che non di rado il ritardo che si registra nell'accesso a medicinali innovativi in taluni Stati membri dipende da una combinazione di decisioni commerciali e politiche nazionali in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso, e tra questi spiccano i "prezzi di riferimento". La direttiva 89/105/CEE ("direttiva sulla trasparenza") è l'unico strumento giuridico dell'UE inerente alle norme nazionali applicabili in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso dei medicinali. Va osservato che tale direttiva fa riferimento alla trasparenza del processo di fissazione dei prezzi e di rimborso, ma non alla trasparenza dei prezzi stessi che sono generalmente riservati. Un ruolo non indifferente spetta infine a dottori e in genere a tutti i soggetti che prescrivono i medicinali valutando l'adeguatezza di un medicinale per un paziente sulla base di orientamenti clinici e protocolli terapeutici. L'inclusione dei medicinali in tali orientamenti può incidere in modo determinante sulla decisione di un'azienda di lanciare un prodotto in questo o quello Stato membro.

Anche un'analisi sommaria di un sistema tanto complesso conferma la necessità di sinergie tra diversi attori e centri decisionali per permettere ai medicinali innovativi di raggiungere il maggior numero possibile di pazienti. A tal proposito, è bene notare che i dati nella fase di autorizzazione regolamentare (come quelli sui dati clinici a sostegno dell'autorizzazione dei medicinali) devono essere coerenti con i dati necessari nelle fasi successive all'autorizzazione all'immissione in commercio. Ciò è particolarmente vero quando si tratta di medicinali che rispondono ad esigenze mediche non soddisfatte e sono autorizzati nel quadro di procedure normative speciali per un accesso più celere (quali l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata).

Benché la riforma non si occupi degli aspetti economici del farmaco, può tuttavia contribuire indirettamente a rendere i medicinali più accessibili, per esempio facilitando il più rapido ingresso sul mercato dei medicinali generici e biosimilari oppure incentivando la produzione di dati clinici comparativi. Può altresì contribuire ad aumentare la trasparenza dei finanziamenti pubblici per lo sviluppo dei medicinali e ciò può in ultima analisi offrire un maggiore potere nei negoziati sui prezzi alle stesse autorità competenti in materia di rimborso o valutazione delle tecnologie sanitarie. Questo significa che le informazioni non possono rimanere circoscritte nel loro "silo", ma debbono essere utilizzate in contesti diversi e vari. Questo è anche in sintonia con le azioni della Commissione volte a facilitare la cooperazione degli Stati membri in seno al gruppo delle autorità nazionali competenti in materia di prezzi, rimborsi e pagamenti pubblici, nel pieno rispetto delle competenze degli Stati membri in questo settore.

Inoltre, una migliore cooperazione tra le autorità responsabili dell'autorizzazione all'immissione in commercio e della valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA)¹⁶ e quelle responsabili della fissazione dei prezzi e dei rimborsi permetterà una maggiore coerenza su temi quali la generazione di prove durante il ciclo di vita del medicinale.

Obiettivo di una migliore cooperazione tra le autorità pubbliche e della maggiore coerenza nelle politiche è la creazione di un contesto più prevedibile e coerente per gli investitori e gli innovatori nell'UE. Cosa ancora più importante, questa riforma mira a incentivare le imprese, le autorità di regolamentazione e le autorità nazionali a collaborare nell'interesse del paziente. Una delle modifiche più importanti consisterà nella modifica del sistema di protezione regolamentare dalla sua attuale protezione normativa "universale" a un approccio modulato che promuova l'accesso dei pazienti a medicinali a prezzi abbordabili in tutti gli Stati membri dell'UE dando anche risposte alle esigenze mediche non soddisfatte.

Invece dell'attuale protezione regolamentare standard di dieci anni, la riforma propone infatti che i medicinali innovativi beneficino di un periodo standard di protezione normativa di otto anni, che può essere prorogato se il prodotto soddisfa importanti obiettivi di salute pubblica. Ad esempio si possono avere ulteriori due anni di protezione per il lancio in tutti gli Stati membri, ulteriori sei mesi per le sperimentazioni cliniche comparative, ed altri sei mesi per le esigenze mediche non soddisfatte. Con i periodi di protezione condizionale aggiuntivi, il periodo massimo di tutela regolamentare potrebbe superare quello attuale. Per i medicinali orfani che rispondono a una "elevata esigenza medica non soddisfatta", si mantiene l'esclusiva di mercato che potrebbe anche raggiungere un massimo di 13 anni, mentre oggi il massimo è di 10 anni. L'UE continuerà così ad offrire uno dei contesti normativi più attraenti a livello mondiale.

Un capitolo speciale è dedicato alle PMI. Le facilitazioni riguardano in particolare il processo d'autorizzazione dell'EMA, particolarmente arduo per queste imprese di piccole dimensioni.

Il sistema modulato di incentivi premia le aziende che affrontano il "miglio supplementare" per raggiungere il paziente. Richiede efficienza e rapidità delle decisioni da parte delle autorità nazionali che dovrebbero avvalersi appieno della valutazione delle tecnologie sanitarie e alla razionalizzazione dei dati a loro disposizione. La proposta contiene anche le salvaguardie necessarie per impedire che le imprese e le compagnie siano ingiustamente private dei loro incentivi a causa di scelte od omissioni delle autorità degli Stati membri. Imprese, Stati membri e regolatori condividono lo stesso obiettivo: garantire ai pazienti un accesso immediato ai medicinali di cui hanno bisogno ovunque vivano nell'UE. Invece di un gioco a somma zero, le imprese, le autorità nazionali e i pazienti possono tutti uscirne vincenti.

¹⁶ Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie e che modifica la direttiva 2011/24/UE (Testo rilevante ai fini del SEE).

Siamo all'inizio di importanti cambiamenti nella politica sanitaria dell'UE, che non richiedono una modifica dei trattati o delle competenze, bensì un cambiamento di mentalità. Colmare il divario di accesso non sarà facile, ma possiamo farcela insieme basandoci sulle pietre angolari dell'Unione europea della salute e sugli insegnamenti della pandemia. Come ha detto Jean Monnet *«J'ai toujours pensé que l'Europe se ferait dans les crises, et qu'elle serait la somme des solutions qu'on apporterait à ces crises»*¹⁷. Ora si offre a noi tutti l'opportunità di fare la differenza per meglio e trovare il giusto equilibrio tra innovazione e regolamentazione per il bene di tutti i pazienti in tutta l'Unione Europea. Sono certa che saremo all'altezza del compito che ci attende.

¹⁷ Jean Monnet, *Mémoires*, Parigi, Fayard, 1976, p. 488.

Dibattiti Intervento*

Silvio Garattini**

La revisione della EU Pharmaceutical Legislation

È significativa ed encomiabile l'iniziativa della Commissione Europea di rivedere le direttive che riguardano il mercato dei farmaci in continuo aumento. Molte delle proposte sono accettabili ed in particolare quelle che tendono ad incentivare lo sviluppo di farmaci antibatterici a causa dell'aumento dell'antibiotico resistenza ed altre che si occupano dei rapporti fra farmaci ed ambiente. La proposta principale, quella su cui è iniziata una discussione, riguarda la possibilità di ridurre a 6 anni la protezione normativa dei dati e di aumentarli in rapporto con decisioni dell'industria di migliorare le caratteristiche del proprio prodotto. Tuttavia, a mio parere, le varie proposte non colgono alcuni dei problemi per cui il mercato dei farmaci non si concilia con i diritti degli ammalati.

1. Oggi i farmaci secondo la legislazione europea vengono approvati sulla base di tre caratteristiche: qualità, efficacia e sicurezza anche se le prime due sono di immediata identificazione, mentre la terza viene rimandata di anni in rapporto con una raccolta passiva delle reazioni avverse. Questa impostazione, tuttavia, non permette di sapere se il nuovo farmaco è meglio o peggio di quelli che già sono a disposizione per una o più eguali indicazioni. Mancano in effetti studi comparativi ed è chiaro che l'incentivo proposto di 6 mesi è assolutamente insufficiente. Infatti, la legge attuale non permette, se non in pochi casi, l'innovazione, perché sostiene lo sviluppo di farmaci fotocopia detti anche "me too". È chiaro che questa legislazione giova all'industria ed al suo mercato perché ogni industria può sostenere la propaganda del suo prodotto, come il migliore, poiché solo raramente si fanno confronti con i farmaci concorrenti. Così in tutti i prontuari si accumulano con il tempo molte decine di farmaci antipertensivi, ipolipemizzanti, antidiabetici, antidepressivi, e così via senza che il medico prescrittore possa avere informazioni sulle differenze eventualmente esistenti fra i vari prodotti della stessa classe terapeutica. È nozione difficilmente contestabile che il 50-60 per cento dei farmaci per le malattie croniche potrebbero essere eliminati senza alcun danno per gli ammalati. Un cambiamento sostanziale si otterrebbe se la legislazione stabilisse per l'approvazione di un nuovo farmaco "qualità, efficacia, sicurezza e valore terapeutico

* Il presente scritto costituisce una rielaborazione dell'intervento dell'Autore al 1° *Workshop sulla revisione della EU Pharmaceutical Legislation*, tenutosi il 23 giugno 2023, a Milano, presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore, nell'ambito del PRIN 2020 "Il diritto costituzionale della salute e dell'organizzazione sanitaria dopo l'emergenza della pandemia".

** Presidente dell'Istituto di ricerche farmacologiche "Mario Negri" IRCCS.

aggiunto”. Ciò determinerebbe una reale innovazione ristabilendo una forma di competizione perché il farmaco migliore eliminerebbe dal mercato farmaci “inferiori”.

Una particolare attenzione deve essere sviluppata nei confronti dei farmaci per le malattie rare, cosiddetti “orfani”. Oggi sono definiti orfani i farmaci che si riferiscono ad una malattia che colpisce meno di 5 persone per ogni 10.000 abitanti. Ciò vuol dire che per ogni 100 milioni devono esservi meno di 50.000 ammalati. Ciò dopo oltre 20 anni, non ha permesso di avere molti farmaci orfani se non quelli che si riferiscono ad un’alta prevalenza. Di fatto ne sono stati approvati meno di 200, in molti casi con una efficacia discutibile. Sarebbe auspicabile ridurre la definizione portandola a meno 5 per ogni 100.000 abitanti e perché è un’area di scarso appeal per le industrie andrebbe sviluppato un sostanziale sostegno ad un “imprenditoria” non-profit, visto che gli attuali incentivi non hanno dato risultati soddisfacenti.

2. Nella proposta manca un qualsiasi riferimento alla farmacologia di genere, perché si tende a trasferire alle donne, sulla base delle malattie presenti nei due sessi, farmaci studiati nei maschi. Infatti, non solo le donne sono poco presenti negli studi clinici controllati di fase 3, ma lo sono in tutta la filiera a partire dalla fase pre-clinica realizzata su animali di prevalenza maschi e nelle fasi 1 e 2 cliniche in cui la prevalenza è sempre maschile. Tuttavia, anche se le donne fossero presenti in numerosità adeguate nei clinical trials, ciò non sarebbe sufficiente, perché le stesse malattie, inclusi i tumori, hanno spesso prevalenza, sintomi, durata ed esiti che sono differenti fra maschio e femmina. In aggiunta molti farmaci vengono assorbiti, metabolizzati ed eliminati in modo quantitativamente diverso nel maschio e nella femmina. È quindi necessario utilizzare per tutte le fasi dello sviluppo di un nuovo farmaco un doppio protocollo, uno per il maschio ed uno per la femmina tenendo conto delle peculiarità della malattia nei due sessi. La situazione attuale ha determinato un eccesso di effetti avversi del 30 per cento nelle donne rispetto ai maschi. Analoghe considerazioni potrebbero essere fatte per i bambini e gli anziani fragili.
3. Un ultimo aspetto riguarda la necessità che non solo i medici, ma soprattutto i pazienti ritrovino dati chiari sulla reale efficacia e tossicità dei farmaci. Per quanto riguarda l’efficacia esiste un parametro poco conosciuto detto NNT (Number Needed to Treat) che stabilisce quanti pazienti devono essere trattati perché uno abbia un beneficio. Ad esempio, una statina utilizzata in prevenzione primaria per 4 anni ha un NNT di 43 nel maschio e di 148 nella femmina il che vuol dire che in campo cardiovascolare 42 maschi e 147 femmine saranno trattati inutilmente mentre potranno avere gli effetti avversi. È molto importante che il paziente conosca quale sia il rischio di essere trattato inutilmente per decidere in modo informato. Dovrebbe essere obbligatorio riportare sul foglietto informativo il concetto di NNT ed il relativo numero.

La revisione della legislazione è un’occasione da non perdere per fare interventi coraggiosi tenendo presente la centralità dell’ammalato.

Dibattiti Intervento*

Alessandro Chiesi**

La revisione della EU Pharmaceutical Legislation

Nei prossimi mesi si giocherà l'attrattività dell'Europa per l'innovazione farmaceutica. L'Europa si appresta, infatti, a rivedere le regole che determinano il funzionamento del settore farmaceutico, i processi di autorizzazione dei farmaci inclusi quelli per malattie rare e pediatriche, l'organizzazione dell'EMA e i sistemi di sostegno all'innovazione. Questa revisione, la prima in vent'anni, è una grande opportunità per l'Europa per rafforzare l'ecosistema scientifico e produttivo europeo, ma è anche l'ultima chiamata per non trasformare il nostro continente in una regione di "consumatori" di innovazione biofarmaceutica sviluppata in altre regioni del mondo. Negli ultimi venticinque anni la situazione è radicalmente cambiata e l'Europa ha progressivamente perso rilevanza e capacità di innovazione: oggi il 48% dei nuovi prodotti a livello globale sono sviluppati negli Stati Uniti e solo il 25% in Europa a cui si affianca la Cina, cresciuta molto recentemente. Anche i Paesi del Golfo stanno investendo molto nelle biotecnologie e nel settore salute diventando un polo di attrazione degli investimenti.

L'aver sottostimato negli anni il ruolo strategico del comparto biofarmaceutico non ha comportato, quindi, solo dei cambiamenti in statistiche e annuari, ma ha ridotto la possibilità dei cittadini italiani ed europei di accedere a nuove terapie o di essere arruolati in sperimentazioni cliniche d'avanguardia.

Per questo, l'ambizione di modificare il quadro normativo europeo esistente per garantire ai cittadini più innovazione, più equità di accesso, più velocità, riducendo al contempo i rischi di carenza di farmaci essenziali è stata ampiamente sostenuta dall'industria biofarmaceutica europea fin dall'inizio.

Se le proposte di snellire i processi regolatori e di nuovi strumenti per promuovere lo sviluppo di antibiotici vanno nella giusta direzione, diverse proposte rischiano, invece, di compromettere la creazione di un sistema legislativo agile e pro-innovazione cruciale per l'Europa e per l'Italia. L'introduzione di nuove definizioni giuridiche e condizionalità con l'obiettivo di indirizzare gli investimenti in ricerca e sviluppo e il lancio dei prodotti in ogni mercato europeo creano un sistema complicato e imprevedibile dove le aziende

* Il presente scritto costituisce una rielaborazione dell'intervento dell'Autore al 1° *Workshop sulla revisione della EU Pharmaceutical Legislation*, tenutosi il 23 giugno 2023, a Milano, presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore, nell'ambito del PRIN 2020 "Il diritto costituzionale della salute e dell'organizzazione sanitaria dopo l'emergenza della pandemia".

** Chief commercial officer, Gruppo Chiesi.

diventano responsabili di decisioni e scelte che non dipendono da loro. Sebbene queste proposte siano mosse da obiettivi condivisibili, sfide tanto complesse e multifattoriali non possono essere risolte da una proposta legislativa o dai singoli attori in isolamento. L'accesso ai medicinali ne è un chiaro esempio in quanto si tratta di una competenza nazionale e, in alcuni casi, regionale dove coesistono molti sistemi e approcci diversi e dove il dialogo trasparente tra tutte le parti coinvolte è indispensabile per costruire delle soluzioni sostenibili.

È importante che le necessità dei pazienti siano messe al centro di questa revisione per creare un ecosistema che promuova lo sviluppo di opzioni terapeutiche sempre più avanzate per i pazienti, inclusi quelli affetti dalle patologie più rare e meno conosciute. Serve uno sforzo congiunto per co-creare un sistema che, partendo dai successi dell'attuale – basti pensare ai 200 farmaci sviluppati in vent'anni a beneficio di più di 6 milioni di persone affette da malattie rare – sia pronto alle sfide poste dalle nuove tecnologie e dalla competizione globale.

L'Italia dispone di un grandissimo capitale in materia di innovazione farmaceutica e può giocare un ruolo chiave in questa fase di cambiamento per garantire un ecosistema competitivo in grado di portare ai pazienti medicinali migliori, più sicuri, più in fretta nei prossimi 20 anni. La posizione espressa dal governo italiano riguardo la proposta della Commissione è un importante punto di partenza e di dialogo che pone l'accento sulla cooperazione, il sostegno alla ricerca e la protezione della proprietà intellettuale. Fare sistema, riconoscere la nostra interdipendenza, è l'unica strada possibile per navigare ed uscire più forti dal futuro complesso che ci aspetta. Chiesi è disponibile a condividere in maniera trasparente e costruttiva la sua esperienza in questo momento chiave per il futuro della nostra industria in Italia e in Europa.

Dibattiti

Intervento^{*}

Achille Iachino^{**}

La revisione della EU Pharmaceutical Legislation

Come ogni iniziativa di riforma ambiziosa, anche quella promossa dalla Commissione UE sulla strategia farmaceutica dell'Unione, suscita reazioni contrastanti. Del resto, intervenire in un settore così delicato e complesso, che riguarda la salute dei cittadini e un comparto industriale di primo piano, comporta inevitabilmente l'avvio di una fase di confronto intensa e articolata.

Il punto di partenza che credo sia ineludibile e condiviso da tutti i soggetti coinvolti, è che un intervento riformatore sia necessario. La pandemia da SARS-CoV-2, la fase post pandemica attualmente in corso, la crisi economica e il contesto geopolitico (con le incertezze e le tensioni che lo caratterizzano), impongono una seria riflessione sulle politiche farmaceutiche dell'Unione europea, che rischiano, in assenza di rinnovamento, di perdere terreno rispetto alle prospettive di sviluppo del medesimo comparto di altri continenti. Non si dimentichi che Cina e India competono sul mercato con prezzi sensibilmente più bassi rispetto a quelli europei, e che circa l'80% delle molecole arriva da quelle aree geografiche. Al di là dei vari distinguo (non solo fra i diversi Stati UE ma anche all'interno di essi), la riforma che la Commissione UE ha coraggiosamente messo all'attenzione di tutti ha dei punti cardine che, non solo a livello di principio, sono oggettivamente strategici. Agire insieme per favorire la competitività, la capacità di innovazione e la sostenibilità del comparto farmaceutico garantendo la produzione di medicinali di alta qualità, sicuri, efficaci ed ecologici, per migliorare i meccanismi di preparazione e risposta alle crisi, per approntare catene di approvvigionamento performanti e sicure, per occuparsi delle carenze di farmaci, per assicurare una posizione forte dell'UE sulla scena mondiale, promuovendo standard elevati in termini di qualità, efficacia e sicurezza, è sicuramente utile a tutto il sistema.

Ovviamente, come detto in premessa, non mancano i diversi accenti. L'Italia ha presentato un articolato *position paper* nel quale, senza mancare di sottolineare l'importanza della proposta UE, si pongono in risalto alcuni aspetti di non secondario momento, sui quali si ritengono utili ulteriori riflessioni, segnatamente per la necessità di contemperare e bilanciare adeguatamente le diverse posizioni dei soggetti interessati, anche al fine di garantire

^{*} Il presente scritto costituisce una rielaborazione dell'intervento dell'Autore al 1° *Workshop sulla revisione della EU Pharmaceutical Legislation*, tenutosi il 23 giugno 2023, a Milano, presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore, nell'ambito del PRIN 2020 "Il diritto costituzionale della salute e dell'organizzazione sanitaria dopo l'emergenza della pandemia".

^{**} Direttore generale, DG dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico, Ministero della Salute.

coerenza fra la strategia farmaceutica e la strategia industriale europea. In questo senso, l'invito è a porre attenzione sulla necessità di agire avendo come punto di riferimento i pazienti, la limitatezza delle risorse disponibili, il bisogno di avere un sistema europeo che sappia attrarre e generare ricerca e innovazione, tenendo nella giusta considerazione le aspettative di un comparto produttivo che negli ultimi decenni ha dato prova di maturità. Nelle intenzioni della proposta di revisione della legislazione farmaceutica della Commissione UE si evidenziano chiaramente il ruolo e l'importanza dell'industria dei medicinali fuori brevetto. Si tratta sicuramente di un intento lodevole, rispetto al quale il sistema italiano può essere, già oggi, considerato un interessante osservatorio. A ciò dovrà affiancarsi, dal punto di vista generale, una chiara strategia industriale a supporto (nel pieno rispetto delle regole sulla libera concorrenza) di un settore che ha bisogno di regole certe e di un rafforzamento della capacità di approvvigionamento ad iniziare dalle materie prime. Dal punto di vista regolatorio, le proposte dell'UE hanno spunti di grande interesse che andranno declinati nell'immediato futuro alla luce di alcuni importanti elementi quali, ad es., l'invecchiamento della popolazione, la presenza di malattie croniche, oncologiche e rare, il rispetto del clima e dell'ambiente, l'innovazione tecnologica applicata alle cure, la sostenibilità dei sistemi e la capacità di resilienza a shock esterni.

Ogni riflessione dovrà prendere le mosse da un'attenta analisi delle dinamiche regolatorie dei diversi Paesi UE, messa in relazione ad un *trend* che negli ultimi anni ha visto crescere in Europa gli investimenti in R&S nel comparto farmaceutico in misura inferiore rispetto a USA e Cina. Quest'ultima ha un peso sempre maggiore nella produzione di materie prime per i principi attivi. Va poi considerato che lo spostamento degli investimenti su altri mercati non è dovuto solo alla legislazione di settore (farmaceutico nel caso di specie), bensì a fattori quali minori vincoli burocratici e costo del lavoro più basso.

Quel che è certo è che al centro dell'azione UE i bisogni di salute dei cittadini dovranno essere insieme punto di partenza e obiettivo. Su questo versante ci attendono sfide di enorme portata (una per tutte: l'antibiotico resistenza), e la proposta di revisione della strategia farmaceutica della Commissione UE traccia un percorso che è appena iniziato e che, come tale, dovrà essere svolto insieme dai Paesi UE e dalle Autorità regolatorie nell'ottica di una sempre maggiore integrazione dei sistemi nella consapevolezza che gli obiettivi a cui tutti devono tendere sono comuni e che i margini per trovare la miglior sintesi possibile fra tutte le istanze che vengono in evidenza ci sono e vanno ricercati in quanto di buono il sistema ha finora espresso, coniugandolo con le grandi opportunità che si prospettano.

Dibattiti Intervento*

Andrea Urbani**

La revisione della EU Pharmaceutical Legislation

La riforma della legislazione farmaceutica UE deve tenere conto della differente allocazione di risorse economiche in Sanità da parte dei paesi membri per poter declinare correttamente i principi di equità d'accesso alle cure di tutti i cittadini europei e mantenere elevato nello stesso tempo l'interesse a produrre farmaci in Europa.

Se da un lato, infatti, non si può che considerare positivamente l'intento delle nuove disposizioni in esame da parte dell'Unione Europea in materia di Legislazione Farmaceutica, dall'altro si deve osservare che i nobili intenti vanno supportati da ragionamenti coerenti che considerino, nello scenario variegato dell'Unione Europea, le diverse scelte di governo della salute operate dalle varie nazioni, che devono essere tenute in considerazione, se si intende agire in modo corretto.

L'intento su cui si impernia la riforma è, dunque, quello di creare un mercato unico dei medicinali, che garantisca ai pazienti in tutta l'UE un accesso tempestivo ed equo a farmaci che siano sicuri, efficaci e a prezzi accessibili, continuando allo stesso tempo ad offrire un quadro attraente e favorevole alla ricerca, all'innovazione, allo sviluppo ed alla produzione di farmaci in Europa. La riforma riduce a tal fine l'onere amministrativo, velocizzando le procedure, così che i tempi di autorizzazione dei farmaci siano ridotti.

Il tutto, così come enunciato, è semplice e coerente ed evidentemente giusto e condivisibile, ma a ben pensare, risulta anche di difficile realizzazione. Il gioco di stabilire regole ed equilibri in una situazione resa ancor più complessa e difficile dalla recente esperienza della pandemia, è tanto necessario quanto pericoloso. Un errore di strategia potrebbe determinare, infatti, danni considerevoli fino anche a limitare l'accesso alle terapie innovative, qualora l'Europa non dovesse essere più scelta come luogo di investimento per la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci. Un errore di regolamentazione riguardo la durata dei brevetti, ad esempio, potrebbe, quindi, definire un contesto dove la spinta all'innovazione potrebbe risultare limitata rispetto a quella odierna. D'altro canto l'attuale equilibrio, seppur con una certa variabilità, ha consentito senza dubbio all'Europa di "trattare" anche

* Il presente scritto costituisce una rielaborazione dell'intervento dell'Autore al 1° *Workshop sulla revisione della EU Pharmaceutical Legislation*, tenutosi il 23 giugno 2023, a Milano, presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore, nell'ambito del PRIN 2020 "Il diritto costituzionale della salute e dell'organizzazione sanitaria dopo l'emergenza della pandemia".

** Direttore generale della Sanità, Regione Lazio.

il capitolo della pandemia con disponibilità terapeutiche importanti, tanto da consentire il raggiungimento complessivo di elevati standard di cura.

Una prima osservazione che si dovrebbe porre al Legislatore Europeo è relativa ad un'analisi semplice ed evidente, che non sembra essere stata considerata adeguatamente. Uno degli assunti delle disegualianze di accesso alla cura è la variabilità, intesa come latenza dal commercio, di uno stesso medicinale nei differenti paesi dell'Unione Europea.

I dati descrivono puntualmente il dato di diverso accesso ai farmaci dei 27 paesi UE, definendo sostanzialmente 4 fasce di disponibilità.

Entrando nel dettaglio, lo scenario è connotato da paesi che hanno un rapido accesso ai farmaci nuovi suddivisi in due fasce di elevata disponibilità. Una prima fascia di paesi come Germania, Austria, Danimarca, Italia, Olanda, Svezia hanno un'approvazione media di 97 farmaci/anno, seguita dalla seconda fascia di paesi con accesso buono quali Spagna, Finlandia, Francia, Grecia, Belgio, Slovenia, che hanno un'approvazione di 70 farmaci/anno. Di contro, le fasce ad accesso più limitato sono Slovacchia, Portogallo, Irlanda, Ungheria, Repubblica Ceca con una approvazione in media di 50 farmaci/anno ed Estonia, Polonia, Bulgaria, Croazia, Lituania, Latvia con una approvazione in media di 19 farmaci/anno (riferimento analisi 2018 Fonte dati UE).

Molto significativa appare, a tal riguardo, la constatazione che le curve della disponibilità di farmaci e quelle delle spese sanitarie nei vari paesi procedono linearmente in senso inverso, se si considerano le percentuali del Pil, che ogni paese impegna nel settore sanitario.

Se si considera, dunque, il dato di investimento percentuale rispetto al PIL, dato che consente di standardizzare l'osservazione, si evidenzia che i paesi che hanno la massima disponibilità di farmaci sono quelli che investono una maggiore percentuale del PIL in sanità.

La creazione di un mercato unico dei farmaci a livello europeo aiuta, ma non abbatte la sperequazione della disponibilità dei farmaci nei diversi paesi dell'unione. Certamente, può incidere sui prezzi, ma per affrontare e risolvere davvero il problema, bisognerebbe quanto meno allineare le risorse, che i vari paesi mettono a disposizione in percentuale, rispetto al PIL prodotto nei rispettivi settori sanitari. E ciò, anche, al fine di non allargare il perimetro delle sperequazioni e dei danni, che è proprio quello che la riforma vorrebbe contrastare.

Ma allora siamo proprio certi che sia opportuno adottare le iniziative proposte dalla UE mantenendo invariate le risorse messe a disposizione dei vari stati membri dell'Unione Europea? O meglio, siamo sicuri che sia possibile farlo?

Molti dubbi si affacciano inevitabilmente.

La Commissione Europea propone, inoltre, di modernizzare il settore farmaceutico con un approccio incentrato sul paziente, che sostenga pienamente anche un'industria innovativa e competitiva. Il suo approccio preserverà gli elevati standard dell'UE per l'autorizzazione di medicinali sicuri, efficaci e di qualità (si dice). Ma, non si capisce come si voglia farlo, poiché anche leggendo con attenzione la proposta di legge, sfugge la modalità.

È evidente che diminuendo la copertura brevettuale si possa rischiare di creare un danno certo, danno che non risulta mitigato dalla presenza di altre forme di recupero. Tutti i farmaci saranno meticolosamente valutati dall’Agenzia Europea, che deciderà se estendere o meno la copertura brevettuale in base a dei parametri definiti, mentre il guadagno dipenderà dalle valutazioni con conseguente investimento incerto da parte delle aziende farmaceutiche.

Rilevante nella specifica trattazione è anche la considerazione del diverso investimento in ricerca e sviluppo nei paesi UE (anche questo un aspetto che vale una riflessione).

L’investimento percentuale rispetto al PIL in ricerca e sviluppo è assai variabile, come variabile è l’investimento dei privati nei diversi paesi. È evidente, quindi, che norme che alterano gli equilibri economici, potenzialmente disincentivando la ricerca e lo sviluppo da parte di enti privati, avrebbero un impatto negativo maggiore, laddove la quota di investimento pubblico e privato in ricerca è più elevato, creando importanti diseconomie e danni.

È opportuno considerare, inoltre, che un’alterazione degli equilibri economici, se non adeguatamente ponderata, potrebbe aumentare il gap della produzione farmaceutica già presente con Giappone, Corea del Sud e Stati Uniti, con un effetto indiscutibilmente negativo per l’Europa.

A tal riguardo non devono essere messe da parte le giuste riflessioni, che portano alla necessità che l’Europa assicuri in maniera anche autonoma una produzione di farmaci ad elevato contenuto innovativo, che possano tempestivamente essere messi a disposizione del settore sanitario, in situazioni di particolare allarme.

In conclusione, ben venga un miglioramento del mercato nell’Unione Europea ed un equo accesso alle cure, ma ogni misura presa deve essere chiaramente definita.

Pertanto, devono essere chiare le condizioni normative dell’investimento per chi lo fa e non devono esserci troppe variabilità, che la riforma in esame vuole, invece, introdurre.

Dunque, si ritiene aperto ed interessante il dibattito, ma un punto è certo: la riforma della legislazione nel settore farmaceutico si inserisce – com’è dimostrato - in un contesto molto complesso.

La riforma proposta ha degli ottimi obiettivi, ma la metodologia definita utile al raggiungimento degli stessi è poco chiara ed a tratti confusa. Così come risulta poco chiara, rispetto al tema della resistenza antimicrobica (AMR) - che la riforma affronta - la definizione della concessione di voucher e benefit per chi sviluppa farmaci antibiotici, che rischia di vanificare l’intento della corretta pianificazione della copertura brevettuale.

In conclusione, è evidente che, se è auspicabile una riforma del sistema farmaceutico, la stessa debba avvenire con il coinvolgimento proattivo ed il supporto di tutti gli stakeolder.

Della disciplina della materia farmaceutica in Italia, fra Unione europea, Stato e Regioni; ovvero di una doppia competenza concorrente*

Matteo Cosulich**

L'ampia riforma della disciplina eurounitaria in materia farmaceutica, proposta dalla Commissione il 26 aprile 2023, presenta molteplici profili di interesse¹, anche in ragione del suo conclamato obiettivo di “guarantee a high level of public health by ensuring the quality, safety and efficacy of medicinal products for EU patients”². Da parte mia, analizzerò il tema esaminandolo dall'angolo visuale che mi è segnatamente proprio in quanto costituzionalista, vale a dire privilegiando il punto di osservazione della teoria delle fonti del diritto. Come ora vedremo, proprio l'intrecciarsi, nella disciplina della materia farmaceutica nell'ordinamento italiano, di fonti eurounitarie, statali e regionali rende particolarmente interessante l'ora accennata prospettiva costituzionalistica.

Può anzitutto constatarci, muovendo dalle fonti dell'Unione europea, come la riforma presentata dalla Commissione si traduca in una proposta di regolamento e in una proposta di

* Il presente scritto costituisce una rielaborazione dell'intervento dell'Autore al 1° *Workshop sulla revisione della EU Pharmaceutical Legislation*, tenutosi il 23 giugno 2023, a Milano, presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore, nell'ambito del PRIN 2020 “Il diritto costituzionale della salute e dell'organizzazione sanitaria dopo l'emergenza della pandemia”.

** Professore ordinario di Diritto costituzionale presso la Facoltà di Giurisprudenza dell'Università degli studi di Trento.

¹ Si vedano le *Considerazioni introduttive al Workshop* di R. BALDUZZI e di S. GALLINA.

² Così l'*explanatory memorandum* premesso sia al testo della direttiva sia a quello del regolamento (vedi *infra* nel testo) che peraltro vi affianca un altro obiettivo generale: “harmonise the internal market for the supervision and control of medicinal products and the rights and duties incumbent upon the competent authorities of the Member States”.

direttiva³. L'una e l'altra trovano il loro fondamento giuridico (*legal basis*) nelle medesime previsioni del Trattato sul Funzionamento dell'Unione Europea: l'art. 114, par. 1 e l'art. 168, par. 4, lett. *c* TFUE. La scelta della Commissione di ricorrere sia a un atto normativo immediatamente applicabile negli Stati membri, qual è il regolamento *ex art.* 288, par. 2 TFUE, sia a un atto normativo, la direttiva, che vincola questi ultimi soltanto con riferimento al risultato da raggiungere, *ex art.* 288, par. 3 TFUE, viene motivata nella premessa alla direttiva dalle caratteristiche del sistema di autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci, basato su discipline nazionali "implementing the EU law". Si tratta dunque di valutazioni di opportunità ben più che di legittimità, tanto è vero che la premessa in discorso soggiunge che finora l'uso della direttiva in tale ambito non ha "caused specific problems or reduced the level of harmonisation"; d'altra parte, la Commissione fattualmente constata come "there was no support among the Member States" in ordine al passaggio da una disciplina contenuta in una direttiva ad una contenuta in un regolamento.

A ben vedere, dunque, sebbene la proposta nuova *EU's pharmaceutical legislation* sia destinata ad essere in parte regolamentare e in parte contenuta in direttiva, come la disciplina attualmente vigente, tale suddivisione risponde a una logica politica, senza trovare puntuale riscontro nelle previsioni del TFUE che infatti, come si è detto, viene richiamato nei medesimi termini per l'una e l'altra parte della disciplina in esame, nel rispettivo fondamento giuridico (*legal basis*).

Quale che sia l'atto normativo (regolamento o direttiva) chiamato a disciplinare a livello eurounitario la *pharmaceutical legislation*, esso si fonda sulla competenza normativa concorrente attribuita all'Unione europea dall'art. 168, par. 4, lett. *c* TFUE. Al riguardo, è agevole constatare come detta previsione, con espresso riferimento alle "misure che fissino parametri elevati di qualità e sicurezza dei medicinali e dei dispositivi di impiego medico", riconosca all'Unione europea un più incisivo intervento normativo. In materia di "sanità pubblica" (così la rubrica del titolo XIV TFUE), infatti, è generalmente prevista una competenza integrativa dell'Ue: nel settore "tutela e miglioramento della salute umana", ai sensi dell'art. 6 par. 1 TFUE, "l'Unione ha competenza per svolgere azioni intese a sostenere, coordinare o completare l'azione degli Stati membri", "senza tuttavia sostituirsi alla loro competenza" in tale settore (art. 2, par. 5 TFUE). Ora, l'art. 168, par. 4 deroga invece espressamente agli ora citati artt. 2 e 6 per richiamarsi invece all'art. 4, par. 2, lett. *k* laddove si prevede la competenza concorrente dell'Unione sui "problemi comuni in materia di sanità pubblica", anche al fine di realizzare quel "riavvicinamento delle legislazioni" degli Stati membri (art. 114, par. 1 TFUE), necessario per instaurare un mercato interno basato sulla libera circolazione delle merci (art. 26 TFUE); queste ultime da intendersi, nel caso che qui interessa, come prodotti farmaceutici.

³ Vedile al sito *internet* https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/reform-eu-pharmaceutical-legislation_en.

Conclusivamente sul punto, può quindi affermarsi che il diritto eurounitario originario ha ricondotto la *pharmaceutical legislation* a un ambito di più forte intervento normativo dell'Unione, qual è la competenza concorrente. Tanto più che quest'ultima va intesa non *more italico*, ma *more germanico*. Non si tratta infatti, come forse si aspetterebbe per assonanza il lettore italiano, di rimettere al livello superiore di governo (in questo caso l'Unione) la sola "determinazione dei principi fondamentali" della materia (secondo il dettato dell'art. 117, co. 3, ultimo periodo Cost. it.). Nella competenza concorrente eurounitaria, invece, "gli Stati membri esercitano la loro competenza nella misura in cui l'Unione non ha esercitato la propria" (art. 2, par. 2 TFUE). Dunque l'Unione europea può estendere la propria disciplina ben al di là dei principi fondamentali: è in grado di fissare i confini con la legislazione degli Stati membri semplicemente disciplinando in modo più o meno pervasivo la materia. Il che appunto richiama il modello tedesco, laddove, "im Bereich der konkurrierenden Gesetzgebung haben die Länder die Befugnis zur Gesetzgebung, solange und soweit der Bund von seiner Gesetzgebungszuständigkeit nicht durch Gesetz Gebrauch gemacht hat" (art. 72, co. 1 GG).

L'inserimento nell'ordinamento italiano della nuova *EU's Pharmaceutical Legislation*, proposta lo scorso aprile dalla Commissione (come, d'altra parte, il precedente inserimento della disciplina eurounitaria in oggi vigente), va armonizzato con la strutturazione su due colonne nella legislazione repubblicana, poiché in Italia, notoriamente, "la potestà legislativa è esercitata dallo Stato e dalle Regioni" (art. 117, co. 1 Cost.). Per quel che qui maggiormente interessa, la materia farmaceutica risulta variamente ripartita fra la legislazione statale e quella regionale, poiché risulta riconducibile in parte alla "determinazione dei Livelli essenziali delle prestazioni" (art. 117, co. 2, lett. m Cost.) e in parte alla "tutela della salute" (art. 117, co. 3 Cost.). Più specificamente, secondo la risalente e consolidata giurisprudenza costituzionale, ripresa e riassunta nella recente sent. n. 256 del 2022, al punto 5.3. *in diritto*, "l'erogazione dei farmaci rientra nei Livelli essenziali di assistenza", vale a dire nei Livelli essenziali delle prestazioni come declinati in ambito sanitario e dunque nella legislazione esclusiva dello Stato *ex art.* 117, co. 2 Cost. Alla "tutela della salute" invece, prosegue il giudice costituzionale nel medesimo punto *in diritto*, è "da ricondurre l'organizzazione del servizio farmaceutico", "in regime di competenza ripartita fra Stato e Regioni ai sensi dell'art. 117, co. 3 Cost.", vale a dire nel quadro della legislazione concorrente che include appunto la menzionata materia "tutela della salute".

Ora, la nuova *EU's Pharmaceutical Legislation*, anche sulla base degli obiettivi che la contraddistinguono, sembra destinata a impattare, pure nell'ordinamento italiano, sulla "erogazione dei farmaci", quindi su un ambito rimesso alla legislazione esclusiva dello Stato. Peraltro, la disciplina europea appare non priva di conseguenze anche per la "organizzazione del servizio farmaceutico" che, come si è detto poc'anzi, ricade nella legislazione concorrente. In tal modo si delinea una doppia concorrenza di competenze: l'una fra Unione europea e Stato italiano, intesa *more germanico*; l'altra, in Italia, fra Stato e Regioni, naturalmente intesa *more italico*. Trovare punti di equilibrio in grado di tutelare i differenti ambiti di competenza – europeo, statale, regionale – spetterà al legislatore operante ai vari livelli territoriali ed eventualmente, in caso di contenzioso, al giudice, europeo

(Corte di Giustizia dell'Unione europea) o nazionale (Corte costituzionale), a seconda delle competenze su cui si controverterà.

Esame ed osservazioni sulla Proposta di Direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio sul Codice relativo ai medicinali per uso umano del 26 aprile 2023

Maria Rosaria Russo Valentini**

Ringrazio per l'invito il Magnifico Rettore, il Preside e il prof. Balduzzi che hanno organizzato questo primo incontro su un tema assai cruciale per la sanità europea, ed italiana.

La proposta di Direttiva 2023 che esaminiamo oggi registra un approccio dichiaratamente consapevole della complessità dei problemi che, ad oltre vent'anni dall'emanazione del codice 2001, il regime commerciale del farmaco affronta; esprime l'esigenza, assai sentita, di un più adeguato governo di questo importantissimo e delicatissimo mercato a livello dell'Unione. Lo sviluppo scientifico che ha registrato questo prodotto disegna insperate possibilità di miglioramento della salute e della qualità di vita ma contemporaneamente si pongono grandi problemi di accessibilità economica generalizzata, mentre le disegualianze sono sempre meno tollerate da un'accresciuta consapevolezza sociale e collettiva all'interno degli Stati ma anche all'interno dell'Unione.

Cosicché questa Proposta di Direttiva non affronta più solo, come in passato e come è per la tuttora vigente Dir 2001/83, la materia del prodotto farmaco sotto il profilo della libertà che deve essere garantita all'industria nei limiti in cui il prodotto sia sicuro per la salute

* Il presente scritto costituisce una rielaborazione dell'intervento dell'Autrice al 1° *Workshop sulla revisione della EU Pharmaceutical Legislation*, tenutosi il 23 giugno 2023, a Milano, presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore, nell'ambito del PRIN 2020 "Il diritto costituzionale della salute e dell'organizzazione sanitaria dopo l'emergenza della pandemia".

** Avvocato cassazionista, foro di Bologna.

dei cittadini ma esprime una consapevolezza “politica” di quanto il mercato del prodotto farmaco, che profondamente incide sull’economia delle imprese e dei loro lavoratori, ponga il problema dell’accessibilità economica e delle disuguaglianze nell’accesso. E, ci sia consentito, la proposta di una Direttiva non più “CE” ma “UE”.

Affrontare la questione della sostenibilità economica non era così scontato. Ripercorriamo un concetto di fondo.

Nell’assetto della normativa eurounitaria la “sanità pubblica” attiene al profilo di “sicurezza” sanitaria in tutte le sue declinazioni anche transfrontaliere, come descritte dal Trattato UE art. 168 ai primi 5 commi. Rimane, invece, estranea alla disciplina dell’Unione l’ambito della sanità quale “servizio” pubblico perché l’an, il *quantum* e il *quomodo* del *welfare* erogato è appannaggio dell’autodeterminazione degli Stati (art. 168 c. 6 Trattato UE).

In sostanza, le normative di sanità pubblica dell’Unione guardano gli Stati nelle loro funzioni autoritative, non come prestatori di servizi.

In questo contesto, le Direttive fino ad ora intervenute vedono come primi “attori” le imprese, cui spetta la prerogativa di attivare il procedimento di autorizzazione alla commercializzazione e che richiedono il rilascio dell’AIC se, quando, dove, e per gli usi per cui ciò corrisponda ai loro interessi commerciali; riguardano gli Stati nella veste autoritativa, garanti della salute pubblica e di un mercato libero e sano.

Questo è l’ambito coperto, senza tentennamenti, dalla Dir 65/65 CEE (si veda in particolare art. 3) e dalla vigente Dir 2001/83/CE che all’art. 2 recita “*Le disposizioni della presente direttiva riguardano i medicinali per uso umano prodotti industrialmente e destinati ad essere immessi in commercio negli Stati membri*”.

La Proposta di Direttiva in esame risente fortemente di un più complesso scenario e già l’*incipit* che ne disegna l’oggetto registra la grande evoluzione che ha avuto, negli ultimi 20 anni, la materia del prodotto farmaco nella disciplina e nella coscienza dell’Unione: art. “1 Oggetto e scopo. 1. *La presente direttiva stabilisce norme per l’immissione sul mercato, la fabbricazione, l’importazione, l’esportazione, la fornitura, la distribuzione, la farmacovigilanza, il controllo e l’uso dei medicinali per uso umano*”.

Sennonché, la realtà del mercato del farmaco vede gli Stati membri in parte rivestire, in quanto anche erogatori, diretti o indiretti sotto forma di rimborso, di “servizi sanitari”, la posizione “paritetica” di acquirenti del bene commercializzato o comunque li vede responsabili di disciplinare e vigilare sui regimi di assicurazione obbligatoria dei rispettivi Paesi; e comunque li vede investiti della accresciuta e più consapevole domanda di ottenere cure in posizione di uguaglianza da parte dei loro cittadini. Alle porte di questa riforma risuona, quindi, il battere di colpi di un convitato di pietra: il regime di welfare degli Stati.

Così, la Relazione della Commissione di presentazione al Parlamento della Proposta apertamente ammette che, mentre *L’obiettivo di garantire la qualità, la sicurezza e l’efficacia dei medicinali è stato raggiunto nella massima misura*, l’obiettivo dell’accessibilità dei pazienti *ai medicinali in tutti gli Stati membri è stato raggiunto solo in misura limitata* e che – *L’accessibilità economica dei medicinali è una sfida per i sistemi sanitari*.

Esplicitamente la parte in *Considerando* pone l’obiettivo di

“45) Affrontare le disparità di accesso dei pazienti e l’accessibilità economica dei medicinali è diventata una priorità fondamentale della strategia farmaceutica per l’Europa, come evidenziato anche dalle conclusioni del Consiglio e una risoluzione del Parlamento europeo. Gli Stati membri hanno chiesto meccanismi e incentivi rivisti per lo sviluppo di medicinali adattati al livello di esigenze mediche insoddisfatte, garantendo nel contempo la sostenibilità del sistema sanitario, l’accesso dei pazienti e la disponibilità di medicinali a prezzi accessibili in tutti gli Stati membri”.

precisando a scanso di equivoci che

“46) L’accesso comprende anche l’accessibilità economica.....

In ciò la proposta di Direttiva viene supportata e recepisce principi elaborati da giurisprudenza, ormai copiosa, sia comunitaria che nazionale (per tutte, si ricorda la sentenza della Corte Costituzionale italiana n. 151/2014 che ha affermato che un farmaco per essere effettivamente disponibile deve anche essere economicamente accessibile).

La consapevolezza di non potersi ingerire nei sistemi di *welfare* degli Stati membri è ben presente e più volte richiamata:

“Tuttavia, la riforma proposta della legislazione farmaceutica rispetta la competenza esclusiva degli Stati membri nella fornitura di servizi sanitari, comprese le politiche e le decisioni in materia di prezzi e rimborsi”.

“46)..... la legislazione farmaceutica dell’Unione rispetta la competenza degli Stati membri in termini di fissazione dei prezzi e rimborso. In modo complementare, mira ad avere un impatto positivo sull’accessibilità economica e la sostenibilità dei sistemi sanitari....”.

La Commissione si propone quindi di muoversi su molteplici piani:

- fornendo possibili strumenti agli Stati:

“favorisce l’azione nazionale, che altrimenti non sarebbe sufficiente per raggiungere tali obiettivi in modo soddisfacente.”

- tenendo presenti i molteplici interessi in gioco tutti meritevoli di tutela, secondo un criterio di *Proporzionalità*:"

Ad esempio, i compromessi sono inerenti tra l’obiettivo dell’innovazione (promuovere lo sviluppo di nuovi medicinali) e l’obiettivo dell’accessibilità economica (che è spesso raggiunto dalla concorrenza generici/biosimilari). La riforma mantiene gli incentivi come elemento chiave per l’innovazione, ma sono adattati per incoraggiare e premiare meglio lo sviluppo di prodotti in aree con esigenze mediche insoddisfatte e per affrontare meglio l’accesso tempestivo dei pazienti ai medicinali in tutti gli Stati membri.

- intervenendo non solo sulla materia della disciplina strettamente farmaceutica ma anche sulla parallela disciplina dei diritti di brevetto e della trasparenza, rafforzando il sistema comunitario di valutazione delle tecnologie e incoraggiando la collaborazione e la lealtà tra Stati:

“Per quanto riguarda l’accesso ai medicinali, oltre alla legislazione farmaceutica, i quadri di proprietà intellettuale, il regolamento sulla valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA) (regolamento (UE) 2021/2282, il «regolamento HTA») e la direttiva sulla trasparenza (direttiva 89/105/CEE) possono anche svolgere un ruolo. Oltre ad estendere alcuni diritti di brevetto per proteggere l’innovazione, gli SPC incidono sull’effetto dei periodi di protezione

regolamentare previsti dalla legislazione farmaceutica e quindi sull'ingresso di medicinali generici e biosimilari e, in ultima analisi, sull'accesso dei pazienti ai medicinali e sull'accessibilità economica. Ai sensi del regolamento HTA, gli organismi nazionali HTA condurranno valutazioni cliniche congiunte che mettono a confronto i nuovi medicinali con quelli esistenti. Tali valutazioni cliniche congiunte aiuteranno gli Stati membri a prendere decisioni più tempestive e basate su prove in materia di prezzi e rimborsi”.

Vediamo più nel dettaglio la molteplicità di strumenti.

Brevetti – Innovazione effettiva

Si parte dalla diffusa preoccupazione in tutti gli Stati per gli alti prezzi di farmaci; quelli innovativi sono contrattati in regime di monopolio o comunque in una situazione di asimmetria di forze tra imprese e Stati.

Punto di partenza è la consapevolezza dell'importanza per la salute dei cittadini e degli alti costi d'investimento necessari per l'innovazione farmacologica e del fatto che essa vada aiutata e sostenuta anche se del caso economicamente, ma anche della circostanza che ad un diritto di brevetto non corrisponde necessariamente un'innovazione effettiva o effettivamente necessaria od appropriata che ne giustifichi il prezzo richiesto dalle imprese. Il primo proponimento, quindi, è quello di ammodernare il sistema della proprietà industriale dei farmaci rimodulando i certificati di protezione complementare ai sensi del Regolamento UE 468/2009: *“Gli SPC estendono alcuni diritti di brevetto per proteggere l'innovazione e compensare le lunghe sperimentazioni cliniche e le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio”.*

Su questo argomento la Nota della Commissione illustra subito il contrasto che già si è manifestato, per es. in tema di farmaci pediatrici e per malattie rare, o antimicrobici tra industria e Stati:

“Le autorità pubbliche hanno sostenuto una durata variabile per l'esclusiva di mercato per i medicinali per le malattie rare come strumento per focalizzare meglio lo sviluppo nelle aree in cui i trattamenti non sono disponibili. L'industria farmaceutica si è opposta a qualsiasi introduzione di incentivi variabili o alla riduzione di quelli esistenti e ha favorito l'introduzione di incentivi aggiuntivi o nuovi. Per quanto riguarda la revisione della legislazione farmaceutica generale, l'industria ha anche evidenziato la necessità di stabilità nell'attuale quadro giuridico e prevedibilità per gli incentivi”.

La Proposta formula quindi tre opzioni tra cui il Parlamento deve scegliere di durata e modi della protezione regolamentare dei dati e del mercato giocando sulla durata della protezione:

L'opzione A mantiene l'attuale sistema di protezione regolamentare per i medicinali innovativi e aggiunge ulteriori periodi condizionali di protezione.

L'opzione B prevede una durata variabile dei periodi regolamentari di protezione dei dati (suddivisi in periodi standard e condizionali). Le aziende devono avere un antimicrobico nel loro portafoglio o versare in un fondo per finanziare lo sviluppo di nuovi.

L'opzione C prevede una durata variabile della protezione regolamentare dei dati (suddivisa in periodi standard e condizionali), trovando un equilibrio tra l'offerta di incentivi

allettanti per l'innovazione e il sostegno all'accesso tempestivo dei pazienti ai medicinali in tutta l'UE. Gli antimicrobici prioritari possono beneficiare di un buono di esclusività trasferibile soggetto a rigorosi criteri di ammissibilità e condizioni per l'uso del buono...

La Commissione esplicita di ritenere che l'opzione C) e la sua introduzione di incentivi variabili è un modo conveniente per raggiungere gli obiettivi di un migliore accesso, affrontando le esigenze mediche insoddisfatte ... e dichiara che tale opzione è stata dagli Stati "considerata la scelta politica migliore..."

Concorrenza

L'obiettivo è dichiarato:

3) ... creare un sistema equilibrato e competitivo che mantenga i farmaci a prezzi accessibili per i sistemi sanitari premiando l'innovazione

Così, a fronte della protezione dei farmaci effettivamente innovativi, secondo un criterio di proporzionalità:

"Il principio di proporzionalità è stato rispecchiato nel confronto delle diverse opzioni valutate nella valutazione d'impatto. Ad esempio, i compromessi sono inerenti tra l'obiettivo dell'innovazione (promuovere lo sviluppo di nuovi medicinali) e l'obiettivo dell'accessibilità economica (che è spesso raggiunto dalla concorrenza generici/biosimilari).

viene favorito, per il resto, il principio della concorrenza che deve venire agevolata dalla maggior presenza possibile di cui farmaci generici e biosimilari con misure:

"che sostengano la concorrenza dei medicinali generici e biosimilari. Anche la concorrenza dei medicinali generici e biosimilari dovrebbe, a sua volta, aumentare l'accesso dei pazienti ai medicinali.

e che *"nel loro insieme... faciliteranno l'ingresso anticipato sul mercato di farmaci generici e biosimilari per favorire la concorrenza: Anche la concorrenza dei medicinali generici e biosimilari dovrebbe, a sua volta, aumentare l'accesso dei pazienti ai medicinali.*

Così, ad esempio,

L'"esenzione Bolar" (in base alla quale possono essere effettuati studi per la successiva approvazione regolamentare di farmaci generici e biosimilari durante la protezione del brevetto o del certificato protettivo complementare del medicinale di riferimento), sarà ampliata nel campo di applicazione e sarà assicurata la sua applicazione armonizzata in tutti gli Stati membri.

L'intervento combinato sulle misure di protezione dovrebbe anche portare *alla possibilità per i generici ed i biosimilari di entrare nel mercato prima di quanto non facciano oggi consentendo di richiedere autorizzazioni all'immissione in commercio già durante il periodo di copertura brevettuale, contribuendo all'ingresso sul mercato di farmaci generici e biosimilari il primo giorno della perdita del brevetto o Protezione SPC.*

Anche l'innovazione a basso costo mediante l'ampliamento delle prescrizioni terapeutiche di medicinali non più coperti da brevetto è strumento previsto per favorire l'accessibilità delle cure:

“Inoltre, la legge prevede un incentivo per la riconversione di medicinali a valore aggiunto non coperti da brevetto. Ciò supporta l’innovazione, che si traduce in una nuova indicazione terapeutica che offre significativi vantaggi clinici rispetto alle terapie esistenti.”

Di più, si auspica l’incentivazione delle sperimentazioni cliniche comparative:

(52) Per la domanda iniziale di autorizzazione all’immissione in commercio di medicinali contenenti una nuova sostanza attiva, dovrebbe essere incentivata la presentazione di sperimentazioni cliniche che includano come termine di confronto un trattamento esistente basato su prove, al fine di promuovere la produzione di prove cliniche comparative che siano pertinente e può quindi supportare le successive valutazioni delle tecnologie sanitarie e le decisioni in materia di prezzi e rimborsi da parte degli Stati membri.

Trasparenza

La Proposta prende atto che

“la direttiva sulla trasparenza disciplina gli aspetti procedurali delle decisioni in materia di prezzi e rimborsi degli Stati membri, ma non incide sul livello dei prezzi” e che la materia di prezzi e rimborsi è di competenza degli Stati membri:

“9. Le disposizioni della presente direttiva lasciano impregiudicati i poteri delle autorità degli Stati membri per quanto riguarda la fissazione dei prezzi dei medicinali o la loro inclusione nel campo di applicazione dei regimi nazionali di assicurazione malattia, sulla base delle condizioni sanitarie, economiche e sociali”.

Tuttavia, ben consapevole che la contrattazione sui prezzi avviene ad opera di ogni singolo Stato membro e che, tranne nei casi di procedure pubbliche concorrenziali, il prezzo realmente trattato è spesso oggetto di una cosiddetta “confidenzialità” richiesta dalle imprese e accettata dagli Stati dell’Unione nella reciproca diffidenza tra di loro, mira a vincere questa reciproca diffidenza:

“48) ...La Commissione ha trasformato il gruppo delle autorità nazionali competenti in materia di prezzi e rimborsi e contribuenti dell’assistenza sanitaria pubblica (NCAPR) da un forum ad hoc a una cooperazione volontaria continua con l’obiettivo di scambiare informazioni e migliori pratiche sulle politiche in materia di prezzi, pagamenti e appalti per migliorare l’accessibilità e l’economicità dei farmaci e la sostenibilità del sistema sanitario. La Commissione si impegna a intensificare tale cooperazione e a sostenere ulteriormente lo scambio di informazioni tra le autorità nazionali, anche in materia di appalti pubblici di medicinali, nel pieno rispetto delle competenze degli Stati membri in questo settore”.

“...gli organismi nazionali HTA condurranno valutazioni cliniche congiunte che mettono a confronto i nuovi medicinali con quelli esistenti. Tali valutazioni cliniche congiunte aiuteranno gli Stati membri a prendere decisioni più tempestive e basate su prove in materia di prezzi e rimborsi.”

Per quanto, in particolare, riguarda i farmaci coperti dal sistema nazionale di assicurazione malattia il Considerando 58 auspica *“I relativi negoziati tra le società e lo Stato membro dovrebbero essere condotti in buona fede”.*

La Proposta narra di una ricerca condotta per meglio poter verificare i prezzi *ex fabrica*:

Inoltre, dal 21 giugno al 30 luglio 2021 sono state condotte indagini mirate, inclusa un'indagine sui costi, sia per le aziende farmaceutiche sia per le autorità pubbliche non commerciali.

Altro nodo affrontato è quello dei contributi pubblici, diretti ed indiretti, degli Stati alla ricerca, che dovrebbero essere dichiarati per evitare che gli Stati acquirenti, ed i contribuenti, paghino due volte la partecipazione ai costi di ricerca, una prima volta sotto forma di contributi pubblici ed una seconda volta come costi *ex fabrica*:

Una maggiore trasparenza in merito ai finanziamenti pubblici per lo sviluppo dei medicinali dovrebbe contribuire a mantenere o migliorare l'accesso a medicinali a prezzi accessibili.

La Proposta ipotizza un obbligo di dichiarazione dei contributi ricevuti, almeno di quelli diretti:

(131) Per garantire un elevato livello di trasparenza del sostegno pubblico alla ricerca e allo sviluppo di medicinali, la comunicazione del contributo pubblico per lo sviluppo di un particolare medicinale dovrebbe essere un obbligo per tutti i medicinali. Data tuttavia la difficoltà pratica di identificare in che modo gli strumenti di finanziamento pubblico indiretto, come i vantaggi fiscali, hanno sostenuto un determinato prodotto, l'obbligo di comunicazione dovrebbe riguardare solo il sostegno finanziario pubblico diretto, come sovvenzioni o contratti diretti. Pertanto, le disposizioni della presente direttiva garantiscono, fatte salve le norme sulla protezione dei dati riservati e personali, la trasparenza in merito a qualsiasi sostegno finanziario diretto ricevuto da qualsiasi autorità pubblica o ente pubblico per svolgere attività di ricerca e sviluppo di medicinali.

E pertanto:

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio saranno tenuti a pubblicare una relazione che elenchi tutti i sostegni finanziari diretti ricevuti da qualsiasi autorità pubblica o organismo finanziato con fondi pubblici per la ricerca e lo sviluppo del medicinale, indipendentemente dal fatto che abbiano avuto successo o meno. Tali informazioni saranno facilmente accessibili al pubblico su una pagina web dedicata del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e nella banca dati di tutti i medicinali per uso umano autorizzati nell'UE. Una maggiore trasparenza in merito ai finanziamenti pubblici per lo sviluppo dei medicinali dovrebbe contribuire a mantenere o migliorare l'accesso a medicinali a prezzi accessibili.

Nella "opzione C" per l'ottenimento dell'autorizzazione coperta da brevetto "I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono tenuti a garantire la trasparenza sui finanziamenti pubblici per le sperimentazioni cliniche".

Interessi non commerciali e PMI

Le norme disciplinanti l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei medicinali sono ontologicamente finalizzate allo sfruttamento del farmaco per interesse economico. Questo aspetto del farmaco, essenziale motore dell'industria e della ricerca, non è tuttavia l'unico in cui un bene così essenziale per la salute dell'umanità si declina. Gli interessi commerciali creano innegabili disparità di accesso. Inoltre, un "consumismo" di farmaci

può giovare all'industria ma produce gravi conseguenze per la salute umana e anche per l'ambiente. Per la prima volta, in questa Proposta di Direttiva il tema non viene ignorato. La domanda di autorizzazione, la portata della stessa ed il luogo della commercializzazione sono appannaggio delle imprese:

“4)...I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio non sono obbligati a commercializzare un medicinale in tutti gli Stati membri; possono decidere di non commercializzare o ritirare i loro medicinali in uno o più Stati membri... (45) Affrontare le disparità di accesso dei pazienti e l'accessibilità economica dei medicinali è diventata una priorità fondamentale della strategia farmaceutica per l'Europa ..”

A questi problemi la Proposta cerca rimedi. Così per esempio:

-favorendo l'ampliamento degli usi di un farmaco autorizzato:

“(51) L'inclusione di nuove indicazioni terapeutiche in un medicinale autorizzato contribuisce all'accesso dei pazienti a terapie aggiuntive e dovrebbe pertanto essere incentivata”.

“Art 5.2. Quando è stata concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale ai sensi del paragrafo 1, qualsiasi sviluppo riguardante il medicinale oggetto dell'autorizzazione, così come ulteriori indicazioni terapeutiche, dosaggi, forme farmaceutiche, vie di somministrazione, presentazioni, nonché eventuali variazioni della commercializzazione avranno titolo ad ottenere un'autorizzazione ai sensi del paragrafo 1 o ad essere inclusi nell'iniziale autorizzazione in commercio. Tutte queste autorizzazioni all'immissione in commercio sono considerate appartenenti ad una medesima, complessiva, autorizzazione all'immissione in commercio, in particolare ai fini delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di cui agli articoli da 9 a 12, anche per quanto riguarda la scadenza del periodo regolamentare di protezione dei dati per le domande che utilizzano un medicinale di riferimento”.

-favorendo il sostegno normativo (ad es. consulenza scientifica) alle PMI e alle organizzazioni non commerciali, con conseguenti riduzioni aggiuntive dei costi amministrativi per tali soggetti.

“Si prevede che le PMI e le entità non commerciali coinvolte nello sviluppo di medicinali beneficeranno in particolare della prevista semplificazione delle procedure, di un uso più ampio dei processi elettronici e della riduzione degli oneri amministrativi. La proposta mira inoltre a ottimizzare il sostegno normativo (ad es. consulenza scientifica) alle PMI e alle organizzazioni non commerciali, con conseguenti riduzioni aggiuntive dei costi amministrativi per tali soggetti.

Della riduzione degli oneri amministrativi attraverso misure di semplificazione e digitalizzazione beneficeranno in particolare le PMI e gli enti senza scopo di lucro coinvolti nello sviluppo di medicinali”.

“(54) Le micro, piccole e medie imprese (“PMI”), le entità senza scopo di lucro o le entità con esperienza limitata nel sistema dell'Unione dovrebbero beneficiare di tempi supplementari per commercializzare un medicinale negli Stati membri in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio è valida ai fini dell'ottenimento di un'ulteriore protezione dei dati regolamentare”.

Esenzioni ospedaliere

La Proposta affronta il nodo, tanto atteso ed urgente, in quanto ancora nella vigente Direttiva 2001/83 dimenticato, delle esenzioni ospedaliere per i medicinali per terapie avanzate. Affronta l'argomento nell'intero ed elaborato articolo 2.

Non si può che salutare positivamente questa introduzione, atteso il grande lavoro che già stanno facendo autonomamente i Centri autorizzati per le terapie avanzate, lavoro indispensabile per la salute della popolazione ed anche per lo sviluppo dell'industria.

Ci sia consentito un suggerimento: anche l'art. 2 riprenda la formula antica, utilizzata per le esenzioni dall'art. 1, che è quella di "formula magistrale" cioè di prescrizione medica per singolo paziente, oltretutto aggiungendo che la *responsabilità professionale* è *esclusiva di un -singolo- medico*.

Ora, questa formula non è più sufficiente. Certo che vi è la responsabilità professionale del medico, ma parlare di "*esclusiva*" e di "*singolo*" non risponde, né può rispondere, alla realtà: le cure, ormai di svolgono generalmente in contesti complessi e multidisciplinari in cui anche l'organizzazione gioca un ruolo importante. Le terapie avanzate, poi, si svolgono in contesti e con procedure estremamente complesse, in parte già direttamente disciplinate dalla normativa comunitaria (si pensi al ruolo dei comitati etici e all'obbligatoria supervisione e coordinamento delle agenzie regolatorie sulla loro sperimentazione). Certamente la responsabilità è "medica" ed è necessaria l'individuazione della figura del "medico curante", ma parlare di "*responsabilità professionale esclusiva di un medico*" assomiglia a un *lapsus calami*.

Può essere sufficiente e più adeguato parlare di responsabilità medica, facendo riferimento alle discipline comunitarie e nazionali che già ampiamente regolano la materia.

E non avere tema di stabilizzare le procedure in esenzione a tutte le medesime garanzie di sperimentazione e vigilanza che sono previste per la produzione industriale.

Conclusioni

La Proposta di Direttiva ha un respiro ampio, maturo e non solo tecnico ma anche politico di un'Unione che appare decisamente consapevole e matura.

La materia è bollente per gli interessi economici e al contempo di salute che sono in gioco. I contrasti tra Stati ed industria nonché le diffidenze degli Stati tra di loro esistono, e non sono nella Proposta celati.

Cosa risulterà di questa Proposta una volta superato l'esame del Parlamento, sede dove la discussione si preannuncia bollente quanto forse non così imminente?

Nel frattempo, il messaggio che questa Proposta lancia già appare un incitamento e un supporto interpretativo sinottico a favore delle molte iniziative che gli Stati possono e vogliono comunque porre in atto, per migliorare il sistema dell'accessibilità al farmaco, già allo stato esistente della disciplina che, se non le istituzionalizza, certo non le vieta.

