



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI GIURISPRUDENZA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN GIURISPRUDENZA

Il farmaco orfano e la tutela del diritto alla salute

Relatore: Chiar.mo Prof. Andrea Gratteri

Tesi di laurea di
Emanuela Penna
Matr. 468851

Anno accademico 2023/2024

INDICE

Introduzione

Capitolo 1

Accesso al farmaco nella prospettiva costituzionale

- 1.1. Il diritto alla salute come diritto finanziariamente condizionato
 - 1.1. Gli effetti del condizionamento finanziario del diritto alla salute sulla prescrivibilità dei farmaci
 - 1.2. Il bilanciamento giurisprudenziale tra risorse finanziarie e diritto alla salute
- 1.2. La funzionalità dell'accesso al farmaco rispetto al diritto alla salute
 - 2.1. La natura giuridica del "farmaco"
 - 2.2. La brevettabilità del farmaco: tra proprietà e concorrenza
 - 2.3. Accesso al farmaco come interesse dell'individuo e come interesse della collettività
 - 2.4. Amministrazione del prezzo dei farmaci
- 1.3. L'Agenzia Italiana del Farmaco: l'accesso al farmaco per il cittadino
 - 3.1. Le fasi della sperimentazione e la farmacovigilanza *pre-marketing*
 - 3.2. La farmacovigilanza *post-marketing*
 - 3.3. Il controllo sul prezzo del farmaco
- 1.4. La libertà di ricerca, di sperimentazione e la brevettabilità dei farmaci
- 1.5. La distribuzione dei farmaci
 - 5.1. Le farmacie
 - 5.2. La vendita *online* e l'influenza sul prezzo del farmaco
 - 5.3. Interventi pubblici nella produzione e distribuzione del farmaco

Capitolo 2

L'evoluzione normativa della disciplina del farmaco orfano in una prospettiva europea, nazionale e comparata

- 2.1. La definizione di farmaco orfano e di malattia rara
 - 1.1. La differenza tra farmaco orfano e farmaco innovativo
- 2.2. La normativa statunitense: l'*Orphan Drugs Act* e successive modifiche
 - 2.1 Comportamenti abusivi conseguenti all'*Orphan Drugs Act*
- 2.3 La normativa europea

- 3.1. L'evoluzione normativa della disciplina del farmaco orfano nell'Unione Europea
- 3.2. Gli obiettivi dell'Unione Europea in tema di malattie rare
- 3.3. L'assistenza sanitaria trans-frontaliera dei pazienti affetti da malattie rare
- 2.4 La normativa italiana
 - 4.1. L'evoluzione della normativa italiana
 - 4.2. Le associazioni dei pazienti
 - 4.3. Le Regioni
 - 4.4. Il Telefono Verde Malattie Rare
- 2.5 La Regolamentazione del farmaco orfano negli altri Stati

Capitolo 3

L'accesso ai farmaci orfani e il problema del prezzo

- 3.1. L'autorizzazione all'immissione in commercio
- 3.2. Il costo dei farmaci orfani e gli incentivi alle case farmaceutiche
 - 3.2.1. La disciplina della fissazione del prezzo e del rimborso dei farmaci orfani
 - 3.2.2. Il *value-based pricing*
- 3.3. Il *payback* farmaceutico
- 3.4. Il ruolo della concorrenza
- 3.5. Gli *early access programmes*
 - 3.5.1. Legge n. 648/1996
 - 3.5.2. Il Fondo AIFA del 5%
 - 3.5.3. L'uso compassionevole
 - 3.5.4. L'uso *off-label*

Conclusione

Bibliografia

Introduzione

Questo elaborato affronta le diverse problematiche concernenti l'accesso al farmaco orfano per il trattamento delle patologie rare e come esso sia inevitabilmente oggetto di bilanciamento tra il diritto alla salute del malato e la necessità di rifondere gli investimenti realizzati dalle aziende farmaceutiche per la ricerca, lo studio e la sperimentazione di questo particolare tipo di medicinale, in un contesto di mercato assai peculiare.

La tesi si articola in tre capitoli: nel primo si vuole tratteggiare il diritto alla salute nella sua bidimensionalità e nella accezione di diritto economicamente condizionato, evidenziando come questo influisca sull'accesso al farmaco per i pazienti.

Non solo, ma è di fondamentale importanza evidenziare l'influsso diretto che il condizionamento finanziario del diritto alla salute ha sui livelli essenziali di assistenza, oltre che sulla prescrivibilità dei farmaci.

Si ritiene poi di dover affrontare l'evoluzione giurisprudenziale che ha portato ad una migliore definizione del bilanciamento tra il diritto alla salute dell'individuo e i vincoli finanziari necessari per permettere un contenimento della spesa sanitaria, oltre che alla determinazione delle fasce di rimborsabilità dei medicinali.

In seguito, si vuole approfondire l'accesso al farmaco sia come interesse dell'individuo, sia come interesse della collettività, ossia anche l'interesse negativo di evitare l'acquisto di farmaci non necessari, per poi esaminare il meccanismo di negoziazione del prezzo del medicinale nel nostro ordinamento e dei sistemi di determinazione del prezzo che vengono utilizzati in altri Paesi.

Fondamentale è l'esame delle diverse attività svolte dall'AIFA al fine di garantire l'effettività del diritto alla salute come diritto di accesso al farmaco, tra di esse in particolare: le attività di farmacovigilanza *pre-marketing*, *post-marketing* e le diverse fasi della sperimentazione dei medicinali.

Infine, non può non trattarsi del sistema di distribuzione e di vendita dei medicinali, delle farmacie, delle parafarmacie e dell'influenza che la vendita *online* ha sul prezzo del farmaco.

Il secondo capitolo vuole concentrarsi maggiormente sul caso particolare del farmaco orfano, dandone una definizione e analizzando le diverse problematiche che le aziende che farmaceutiche affrontano quando decidono di investire in questo settore.

Il farmaco orfano è funzionale al trattamento delle patologie rare, per questo si ritiene necessario dare una definizione di malattia rara e sottolineare le differenze che si incontrano negli Stati dell'Unione Europea e non.

Il capitolo prosegue approfondendo l'*Orphan Drugs Act* emanato negli Stati Uniti nel 1983, prima normativa in tema di farmaci orfani, la disciplina europea, la disciplina italiana e l'organizzazione regionale, per poi concludere con l'esame della regolamentazione del farmaco orfano in Giappone, Francia, Germania, Regno Unito, Spagna e Paesi del Terzo Mondo.

Il terzo capitolo intende illustrare l'*iter* che porta all'introduzione in commercio del farmaco orfano.

Innanzitutto, si vuole trattare l'autorizzazione all'immissione in commercio, disciplinata dal Regolamento n. 726/2004 e dal Regolamento n. 507/2006, le procedure accelerate per il suo ottenimento che, insieme all'esclusiva di mercato, sono tra i principali incentivi dati alle case farmaceutiche che vogliono investire in questo settore.

Successivamente all'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, deve determinarsi il prezzo di vendita del farmaco orfano e nel capitolo si esamineranno i diversi sistemi utilizzati in vari Stati.

Si vuole poi trattare della procedura di negoziazione del prezzo, dapprima disciplinata dalla Deliberazione del Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica del 1 febbraio 2001, n. 3, poi abrogata e nuovamente regolamentata dal D.M. Del 2 agosto 2019 e in particolare il metodo del *value-based pricing*, utilizzato dall'AIFA nel corso della negoziazione.

Di fondamentale importanza è fare un focus sul *payback* farmaceutico, introdotto con l'art. 5 del Decreto Legge n. 159/2007, per il contenimento della spesa farmaceutica.

Non si può non accennare al ruolo determinante della concorrenza, che nel mercato dei farmaci comuni ha un'influenza nettamente differente rispetto a quello del farmaco orfano, infatti per questo particolare tipo di medicinale sono diversi i fattori che condizionano il prezzo.

Inoltre, a conferma dell'importanza della concorrenza, parte della dottrina ritiene che si possa configurare, in alcuni casi, un abuso di posizione dominante ex art. 102, let. a) TFUE nel mercato dei farmaci orfani, causato dall'esclusiva di mercato che viene attribuita alle aziende farmaceutiche come incentivo all'investimento nello studio e nella sperimentazione di questi medicinali, ma che al contempo permette un monopolio sul prezzo da parte delle case farmaceutiche stesse.

In conclusione, si esamineranno gli *early access programmes*, i quali permettono un accesso precoce ai farmaci orfani per soggetti che si trovino in condizioni di fragilità o assenza di alternativa terapeutica.

Questi strumenti sono molteplici nell'ordinamento italiano: la Legge n. 648/1996, il Fondo AIFA del 5%, il D.M. 7 settembre 2017 e la Legge n. 94/1998.

Capitolo 1

L'accesso al farmaco nella prospettiva costituzionale

1. *Il diritto alla salute come diritto finanziariamente condizionato*

Il diritto alla salute viene qualificato all'art. 32 co.1 della Carta Costituzionale come “*diritto fondamentale dell'individuo*”, oltre che come “*interesse della collettività*”.

Questa *bidimensionalità* riconosciuta dalla Costituzione al diritto alla salute segna uno stacco rispetto allo Stato liberale, dove questo diritto veniva considerato come un interesse esclusivamente pubblico e quindi meritevole di considerazione da parte dello Stato solamente nel momento in cui ci si trovava di fronte ad una problematica capace di incidere sulla salute collettiva.

La tutela della salute del singolo cittadino veniva invece lasciata all'individuo, basandosi prettamente sulla disponibilità economica dello stesso e quindi relegando la possibilità di ottenere cure mediche ai soli soggetti con ingenti disponibilità economiche, essendo le prestazioni di medici privati particolarmente costose.

Sono state le c.d “opere pie”, istituzioni di matrice religiosa, a garantire un *minimum* di assistenza medico-sanitaria ai soggetti indigenti, sebbene queste fossero di difficile accesso in quanto ubicate prevalentemente nelle grandi città.

L'art. 32 della Costituzione, quindi, nel sancire la bidimensionalità del diritto alla salute qualifica come interesse diretto della Repubblica, non solo la tutela della salute collettiva, ma anche la tutela della salute dell'individuo, sottolineando di seguito la garanzia di cure gratuite per gli indigenti.

Nel concetto di “diritto alla salute” è possibile distinguere due profili: il diritto individuale all'integrità psico-fisica, il quale non necessita di *interpositio legislatoris* e che è espressione della libertà individuale (sia positiva, cioè come curarsi, sia negativa, cioè se curarsi, correlato alla tutela della salute come “interesse della collettività” e che a sua volta può essere un limite alla libertà individuale); sia come diritto sociale di prestazione¹.

¹ F.G. Cuttaia, *Il condizionamento finanziario del diritto sociale alla salute*, Astrid Rassegna n. 9/2017, pag. 1

Al diritto dell'individuo di ottenere prestazioni sanitarie è correlato il dovere della Repubblica di rendere effettiva la tutela della salute, oltre che, come già specificato sopra, di garantire cure gratuite agli indigenti².

Con la sentenza n. 37/1991 la Corte Costituzionale ha definito il diritto alla salute come diritto sociale condizionato, di conseguenza rientrante nei diritti qualificati dalla dottrina come “diritti di terza generazione”, i quali segnano il passaggio dallo Stato liberale allo Stato sociale e necessitano di un'intervento attivo dello Stato per essere garantiti come effettivi, impiegando quindi le risorse necessarie (economiche e non) per la loro realizzazione³.

È però doveroso sottolineare che questo non comporta una totale arbitrarietà del legislatore ordinario, dovendosi escludere una discrezionalità legislativa sull'*an*, rimanendo la sua discrezionalità limitata al *quomodo* e quindi, nel caso specifico del diritto alla salute, alle modalità di erogazione delle prestazioni sanitarie⁴.

Il limite economico-finanziario viene richiamato in diverse decisioni della Corte Costituzionale e ha in particolare inciso sulla nozione di “indigenza”. La Corte Costituzionale ha riferito solamente dei criteri orientativi per determinare i casi in cui è *costituzionalmente necessario* assicurare la gratuità delle cure, si possono elencare a titolo esemplificativo: i livelli di reddito e patrimonio, la gravità delle patologie, l'entità dei rischi dovuti alla non tempestiva terapia⁵.

La Corte non ha ritenuto di poter sindacare quanto possano incidere le risorse finanziarie sulla gratuità delle cure⁶, ma solamente nel caso di *assoluto vuoto di tutela per gli indigenti*⁷.

Si ritiene quindi compatibile un intervento della Corte solamente nel caso in cui a essere offeso sia il nucleo essenziale del diritto alla salute (affermato dalla stessa Corte nella

² F.G. Cuttaia, op. cit., pag. 2.

³ Corte Costituzionale, sentenza n. 37/1991.

⁴ D. Morana, *La salute come diritto costituzionale*, Torino, Giapichelli, 2013, pag. 57.

⁵ E. Cavasino, *La flessibilità del diritto alla salute*, Napoli, Editoriale scientifica, 2012, pp. 99-100.

⁶ Corte Costituzionale, sentenza n. 354/2008.

⁷ Corte Costituzionale, sentenza n. 309/1999.

sentenza n. 309/1999 come “*l’ambito inviolabile della dignità umana*”), in tutti gli altri casi si tratta di limitazioni non sindacabili⁸.

Il Legislatore ha considerato fin dalla legge n. 833 del 1978 la necessità che il Servizio sanitario nazionale fosse finanziato dalla fiscalità generale.

L’art. 32 della Costituzione non vieta un ricorso ad operatori privati, ma è sempre necessario che venga svolta un’attività di controllo (preventivo e successivo) da parte dei pubblici poteri, in modo da garantire il soddisfacimento dell’interesse generale alla tutela della salute⁹.

Con l’istituzione del Servizio sanitario nazionale nel 1978, il Legislatore si era preposto una copertura totale dei costi della sanità da parte dello Stato, ispirandosi ai principi di universalità, uniformità e gratuità.

Si è assistito già alla fine degli anni ‘80 ad un’inversione di rotta, condizionando l’accesso alle cure ad una *compartecipazione* da parte del soggetto beneficiario.

Con la legge n. 421/1992 sono stati introdotti “livelli uniformi di assistenza sanitaria” con la necessità di stabilire una “soglia minima di riferimento”, essi consentono di precisare cosa l’individuo possa pretendere dallo Stato e cosa questo sia tenuto a prestare ai sensi dell’art. 32 della Costituzione, tuttavia questi vengono percepiti come la base per “*una forte attenuazione dei principi di universalità, globalità e uniformità cui la legge istitutiva del Servizio sanitario nazionale era ispirata*”¹⁰.

Negli anni ‘90 ancora non si parlava di livelli essenziali di assistenza, nello stesso periodo iniziava a manifestarsi una grave crisi economica e conseguentemente con il Dlgs. n. 502/1992, il quale determina la prima grande riforma del SSN, si stabiliva che la determinazione dei livelli di assistenza sanitaria fosse collegata alla quantità delle risorse a disposizione.

Questo cambiamento è radicale rispetto a quanto previsto dalla legge di istituzione del servizio sanitario nazionale (L. 833/1978), la quale prevede all’art. 3 che la legge dello Stato in sede di approvazione del Piano sanitario nazionale deve stabilire i livelli di prestazioni sanitarie che devono essere comunque garantite a tutti i soggetti.

⁸ E. Cavasino, op. cit., pag. 101.

⁹ F.G. Cuttaia, op. cit., pag. 8.

¹⁰ F.G. Cuttaia, op. cit., pag. 10.

Inoltre, l'art. 51 della stessa legge prevede che sono le somme stanziare a dover garantire i livelli di prestazioni sanitarie stabilite secondo le modalità dell'art. 3 e non queste ultime a dipendere dalla disponibilità economica dello Stato.

L'idea di fondo era che fossero le risorse finanziarie ad essere strumentali all'ottenimento dell'uniformità dei servizi sanitari su tutto il territorio e subordinate alla garanzia di questi livelli di prestazioni sanitarie e non viceversa.

I costi eccessivi del settore hanno condotto alla necessità di responsabilizzare maggiormente le Regioni e gli Enti Locali, individuando lo strumento per la definizione della *governance* del settore sanitario nelle intese Stato-Regioni, volte a determinare l'ammontare a finanziamento del Servizio sanitario nazionale.

Il cambiamento di logica tra il 1978 e gli anni '90 ha un grande impatto sulla concezione del diritto alla salute, l'art. 32 della Costituzione viene definito come disposizione programmatica e non percettiva e consolida, anche a livello normativo, l'idea che il livello delle prestazioni sia condizionato alle risorse economiche.

Questa concezione può essere limitante per il diritto alla salute del cittadino, in quanto rende sacrificabile parte del contenuto dello stesso in base alla contingente disponibilità economica del Paese.

Questo contrasto viene superato con la seconda riforma avvenuta con il Dlgs. n. 229/1999, con il quale viene modificata la previsione precedente relativa all'individuazione di una soglia minima di prestazioni e viene stabilito che *“il Servizio sanitario nazionale assicura, attraverso risorse pubbliche e in coerenza con i principi e gli obiettivi indicati dagli articoli 1 e 2 della legge 23 dicembre 1978 n. 633, i livelli essenziali e uniformi di assistenza definiti dal Piano sanitario nazionale nel rispetto dei principi di dignità della persona umana, del bisogno di salute, dell'equità nell'accesso all'assistenza, della qualità delle cure e della loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze, nonché dell'economicità nell'impiego delle risorse”*.

Nel 1999 la disponibilità di risorse finanziarie non è l'unico fattore che deve essere preso in considerazione nella determinazione delle prestazioni garantire ai soggetti, ma una pluralità di parametri: la dignità umana, il bisogno di salute che la cittadinanza esprime (tenendo in considerazione le diverse patologie che possono susseguirsi negli

anni o l'invecchiamento della popolazione), la qualità delle cure e l'appropriatezza rispetto a specifiche esigenze.

È in questo contesto che si parla per la prima volta di livelli essenziali, poi recepiti nella Costituzione con la riforma del 2001.

Con la riforma costituzionale del 2001 si sono introdotte tra le competenze dello Stato la determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni, concernenti sia i diritti civili sia i diritti sociali, andando in questo modo a definire degli *standard* di prestazioni sanitarie che devono essere garantiti su tutto il territorio nazionale, ovviamente tenendo in considerazione la loro compatibilità con le risorse economiche del Paese.

I livelli essenziali rappresentano una *“tecnica del principio di sostenibilità , poiché chiamati a dare attuazione dei diritti e dell’uguaglianza in modo [...] adeguato alla soddisfazione degli interessi costituzionalmente protetti, ma altresì responsabile e consapevole della esigenza di mantenere una linea di sostenibilità economica e di fattibilità reale delle politiche da predisporre”*¹¹.

Questi livelli vengono definiti “essenziali” e non “minimi”, comportando una differenza concettuale. I livelli minimi possono cambiare in base alle risorse economiche e quindi essere innalzati o abbassati in corrispondenza di queste; il livello essenziale, invece, realizza il principio di uguaglianza, essendo il contenuto della prestazione che può essere sempre preteso dall'utente indipendentemente dalle risorse economiche del Paese.

La Corte Costituzionale ha poi sottolineato come la determinazione dei LEA non riguardi l'organizzazione delle strutture che effettuano la prestazione, la decisione nell'ambito organizzativo spetta alla Regione di appartenenza.

Nel determinare i LEA, lo Stato deve stabilire anche i livelli di compartecipazione alla prestazione sanitaria da parte dei soggetti beneficiari, premurandosi di garantire equo accesso alle prestazioni su tutto il territorio nazionale.

Il documento più recente che si occupa dei LEA è il DPCM dell' 11 gennaio 2017.

I LEA necessitano di periodico aggiornamento in quanto le conoscenze cambiano e avanzano e la costante innovazione scientifica permette migliorare i limiti e le capacità delle cure.

¹¹ E. Cavasino, op. cit., pag. 111.

Che la spesa sanitaria sia sempre stato un problema nel modello italiano di tutela della salute è indubbio.

Questa problematica si pone a discapito di un *“modello di protezione della salute costruito intorno ad una struttura del servizio sanitario pubblico universalistica, globale, finanziata a carico della fiscalità generale e, di conseguenza, riduce il livello di effettività della tutela del diritto alla salute”*¹².

L'organizzazione del Servizio sanitario nazionale è generalmente caratterizzata dall'obiettivo di garantire uniformità di accesso alle cure e assicurare l'esercizio del diritto alla salute su tutto il territorio nazionale¹³.

L'idea originaria era quella di valorizzare il ruolo dello Stato in relazione alla funzione legislativa e il ruolo delle Regioni relativamente all'amministrazione e alla programmazione del servizio sanitario.

Si è assistito negli anni '90 ad una apertura nei confronti del privato, inizialmente in un'ottica di piena concorrenzialità. In realtà il ruolo del privato viene prospettato come dipendente rispetto all'esercizio dei poteri pubblici di programmazione e pianificazione della spesa, trovando il suo posto nel settore dei servizi sanitari solamente quando il pubblico glielo conceda¹⁴.

Quando si parla di diritto alla salute come di un diritto finanziariamente condizionato si deve quindi intendere che esso deve inevitabilmente dipendere dalle risorse economico-finanziarie di cui lo Stato dispone.

L'attribuzione dell'erogazione dei servizi sanitari alle regioni, del tutto deresponsabilizzate, almeno inizialmente, sul piano economico, ha comportato nel concreto un grande divario tra le Regioni più ricche, capaci di offrire maggiori servizi, e le Regioni più povere, per alcune delle quali si è avuta la necessità di attuare dei piani di rientro, che talvolta non sono riusciti comunque a garantire un riequilibrio dei conti sanitari a livello regionale.

¹² E. Cavasino, op. cit., pag. 120.

¹³ Corte Costituzionale, sentenza n. 387/2007

¹⁴ E. Cavasino, op. cit., pag. 138.

1.1. *Gli effetti del condizionamento finanziario del diritto alla salute sulla prescrivibilità dei farmaci*

I farmaci che possono essere usati nel territorio nazionale vengono indicati dall'AIFA all'interno del Prontuario Farmaceutico Nazionale, mentre i farmaci che possono essere utilizzati nei presidi sanitari e aziende ospedaliere si trovano nei Prontuari Terapeutici Regionali, redatti e aggiornati da apposite commissioni¹⁵.

Alcune Regioni, per condizionare le prescrizioni dei medici (e basandosi prettamente sul requisito dell'appropriatezza), hanno escluso alcuni dei medicinali rimborsabili inclusi invece nel Prontuario Farmaceutico Nazionale. Comportamento che si è accentuato negli ultimi anni con le ripetute restrizioni alla spesa farmaceutica. In alcuni casi si tratta di sole raccomandazioni, in altri di veri e propri accordi con i medici di medicina generale, i quali prevedevano incentivi economici per chi si attenesse alle prescrizioni farmacologiche raccomandate dalla Regione¹⁶.

Inizialmente la giurisprudenza amministrativa aveva considerato leciti questi condizionamenti, ritenendo che le valutazioni dell'AIFA riguardassero solamente l'*idoneità* dei farmaci contenuti all'interno del Prontuario.

Successivamente sempre il giudice amministrativo ha affermato che *“non può escludersi dagli elenchi regionali un farmaco [...] perché sarebbe in contrasto con le disposizioni statali espressione di principi fondamentali di tutela della salute, escludendo il ruolo che la legislazione statale attribuisce all'Agenzia Italiana del Farmaco, ed invaderebbe la competenza esclusiva dello Stato in materia di livelli essenziali delle prestazioni incidendo negativamente su questi ultimi”*¹⁷.

La Corte Costituzionale ha poi affermato che le scelte terapeutiche devono basarsi sullo stato *“delle conoscenze scientifiche e delle evidenze sperimentali acquisite tramite istituzioni e organismi [...] a ciò deputati”*¹⁸.

Il Consiglio di Stato nella sentenza del 15.01.2015 n. 490 ha confermato l'impossibilità per le Regioni di introdurre divieti o limiti relativi alla prescrivibilità di farmaci

¹⁵ F. Massimino, *La responsabilità nella prescrizione dei farmaci tra scienza, coscienza e condizionamenti normativi*, Danno e responsabilità, fasc. 1, vol. 18, 2013, pag. 8.

¹⁶ F.G. Cuttaia, op. cit., pag. 22.

¹⁷ Consiglio di Stato, sez. III, n. 3594/2014.

¹⁸ F.G. Cuttaia, op. cit., pag. 23; Corte Costituzionale, sentenza n. 274/2014.

autorizzati sul territorio nazionale basandosi su considerazioni di ordine farmaco-economico, il medico rimane di conseguenza libero di prescrivere i farmaci ricompresi nel Prontuario Farmaceutico Nazionale¹⁹.

1.2. *Il bilanciamento giurisprudenziale tra risorse finanziarie e diritto alla salute*

Il fatto che il diritto alla salute sia inevitabilmente condizionato dalle risorse economico-finanziarie del Paese è stato oggetto di dibattito giurisprudenziale per diverso tempo, soprattutto negli anni '90.

La definizione del diritto alla salute all'interno dell'art. 32 della Costituzione come "fondamentale" non comporta come conseguenza la sua superiorità gerarchica rispetto agli altri diritti inviolabili riconosciuti all'interno della Carta, necessitando comunque un bilanciamento con gli stessi²⁰.

La Corte Costituzionale nella sentenza n. 455/1990 sostiene che "*ogni persona che si trovi nelle condizioni obiettive stabilite dalla legislazione sull'erogazione dei servizi sanitari ha il pieno ed incondizionato diritto a fruire delle prestazioni erogabili, a norma di legge, come servizio pubblico a favore dei cittadini*"²¹, il diritto ai trattamenti sanitari viene riconosciuto *erga omnes*, ma condizionato al bilanciamento con gli altri diritti e ai limiti oggettivi che il legislatore incontra, oltre che dipendere dalle risorse economiche e organizzative di cui lo stesso dispone²².

Successivamente, nella sentenza n. 304/1994, la Corte afferma di comprendere la posizione del legislatore, il quale deve necessariamente tenere conto delle risorse finanziarie a sua disposizione, ma specifica che nel bilanciamento con il diritto alla salute queste non devono essere preminenti, comportando una compressione al limite incompressibile della dignità umana, riconosciuto dalla Corte stessa come nucleo duro

¹⁹ F.G. Cuttaia, op. cit., pag. 24.

²⁰ F. Minni, A. Morrone, *Il diritto alla salute nella giurisprudenza della Corte Costituzionale italiana*, Associazione italiana dei costituzionalisti, n. 3/2013, pag. 1.

²¹ S. Barbareschi, *Tecniche argomentative della Corte Costituzionale e tutela dei diritti sociali condizionati. Riflessioni a partire dal diritto alla salute*, federalismi.it - n. 13/2018, pag. 11.

²² *Ibidem*.

ed essenziale del diritto alla salute. Infatti, se così fosse, si tratterebbe di un “*esercizio macroscopicamente irragionevole della discrezionalità legislativa*”²³.

La Corte specifica successivamente, nella sentenza n. 203/2008 e nella sentenza n. 187/2012, che la compartecipazione (c.d. *ticket*) di chi usufruisce di prestazioni sanitarie erogate dal Servizio sanitario nazionale, non è incompatibile con la Carta Costituzionale, in quanto consente di contenere la spesa sanitaria e di garantire a tutti i cittadini, a pari condizioni, prestazioni rientranti nei livelli essenziali di assistenza²⁴.

Con il *ticket* il legislatore richiede il pagamento di una somma di denaro in corrispondenza dello svolgimento di un servizio che è anche un bisogno essenziale della persona.

È necessario che la disciplina del *ticket* abbia base legislativa, in quanto ci si riferisce ad un diritto costituzionalmente garantito (art. 32 Cost) e non può di conseguenza essere rimessa a degli atti amministrativi.

È indubbio che il *ticket* sia una prestazione patrimoniale imposta, ma questo non significa che il suo scopo principale sia quello di garantire un’entrata all’erario, potendo avere le prestazioni patrimoniali anche altre finalità. Questi infatti sono stati introdotti con lo scopo di condizionare la domanda delle prestazioni sanitarie e impedire un consumo incontrollato di servizi che vengono messi a disposizione degli utenti in modo gratuito.

Questa sua finalità la si evince non solo dal fatto che vengano imposti solo per alcune prestazioni e non per la totalità di esse, individuando le prestazioni che sono maggiormente esposte al rischio di richiesta senza motivazione, come per esempio i farmaci, ma anche perché per le prestazioni ospedaliere non è prevista alcuna compartecipazione, per queste il discorso attorno alla loro appropriatezza si riferisce agli operatori sanitari e non agli utenti.

Legato ad essi è poi la disciplina delle esenzioni per malattie croniche o invalidanti, per le quali si ritiene più bassa la propensione del paziente ad un utilizzo sconsiderato delle prestazioni sanitarie, e delle esenzioni basate sul reddito, le quali si sono ritenute

²³ F. Minni, A. Morrone, op. cit., pag. 10.

²⁴ *Ibidem*.

necessarie in ottemperanza alla garanzia di cure gratuite per gli indigenti, di cui all'art. 32 della Costituzione.

La finalità del *ticket* non è quindi quella di finanziare il Servizio sanitario nazionale, potrebbero altrimenti sorgere dubbi sulla sua costituzionalità, ma si inserisce nella disciplina dei livelli essenziali delle prestazioni. Esso infatti comporta un onere alla quale è subordinata una richiesta di prestazioni sanitarie essenziali per garantirne una fruizione responsabile, comunque andando a coordinarsi con altre materie come la finanza pubblica e l'armonizzazione dei bilanci pubblici.

La loro disciplina è quindi ex art. 23 della Costituzione sottoposta a riserva relativa di legge e compresa nella competenza esclusiva dello Stato ex art. 117 comma 2, lett. m) Cost.

Per quanto attiene ai farmaci, veniva introdotta dalla Legge 24 dicembre 1993, n. 537 una classificazione articolata in 3 categorie: A, B e C.

I farmaci di fascia A erano a carico del Sistema sanitario nazionale, ma viene introdotta una quota per ricetta pari, al tempo, a 3.000 Lire; per i farmaci di fascia B l'utente doveva partecipare nella misura del 50% rispetto al prezzo; i farmaci di fascia C erano totalmente a carico dell'utente²⁵.

Questa suddivisione è rimasta invariata per circa un decennio, oggi le categorie in cui sono suddivisi i farmaci ai fini della loro rimborsabilità sono: fascia A, per i farmaci essenziali e per le malattie croniche, interamente rimborsati dal SSN; fascia H, per i farmaci ad utilizzo esclusivamente ospedaliero; fascia C: per i farmaci posti totalmente a carico del paziente.

Tutti i farmaci necessitano dell'attribuzione ad una classe di rimborsabilità prima della loro immissione in commercio, in modo da poter stabilire se il medicinale in questione sia a carico del cittadino o a carico del SSN.

Le aziende farmaceutiche possono realizzare la richiesta di classificazione di un medicinale tra quelli a carico del SSN solo dopo aver ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio per lo stesso. Una eccezione viene realizzata per alcuni particolari tipi di farmaci (come i farmaci orfani, i farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale, i farmaci utilizzabili solo in ambito ospedaliero) per i quali la

²⁵ E. Ferrari, *Ticket sanitari, prestazioni imposte e livelli essenziali delle prestazioni*, Rivista AIC, n. 4/2017, pubblicata il 30.12.2017, pp. 1-5, 12-19, 24-27.

domanda di rimborsabilità può essere presentata prima del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio²⁶.

Viene ribadito anche in una sentenza del 2005 che *“l'esigenza di assicurare l'universalità e la completezza del sistema assistenziale si è scontrata, e si scontra ancora attualmente con la limitatezza delle disponibilità finanziarie che annualmente è possibile destinare, nel quadro di una programmazione generale agli interventi di carattere assistenziale e sociale al settore sanitario”*²⁷.

È necessario, per concludere, realizzare delle precisazioni su due aspetti importanti: innanzitutto lo Stato si trova di fronte ad un dovere di ricerca delle risorse per il soddisfacimento del diritto alla salute, inoltre non deve essere il limite economico a condizionare il contenuto delle prestazioni sanitarie, ma il contrario²⁸.

2. La funzionalità dell'accesso al farmaco rispetto al diritto alla salute

Per “farmaco” si intende, secondo la definizione più diffusa, *“ogni sostanza o associazione di sostanze avente proprietà curative o profilattiche ovvero finalizzate allo scopo di ripristinare, correggere ovvero modificare le funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica”*²⁹.

L'accesso al farmaco rientra all'interno dei livelli essenziali di assistenza e la competenza alla sua disciplina viene affidata all'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)³⁰. Si deve però sottolineare come l'accesso al farmaco non sia libero per l'individuo, quest'ultimo infatti si trova in una situazione di *asimmetria informativa* rispetto al bene in questione. Per questo motivo si ha una regolamentazione pubblica di tipo protezionistico e una intermediazione da parte di diversi soggetti, i quali possiedono conoscenze tecnico-scientifiche: l'AIFA, i medici, ma anche i farmacisti, i quali devono,

²⁶ Camera dei Deputati, Documentazione Parlamentare, *Classificazione dei farmaci e regime di rimborsabilità*, Focus, 11 settembre 2020.

²⁷ Corte Costituzionale, sentenza n. 111/2015, considerando n. 6.2.

²⁸D. Morana, op. cit., pp. 85 ss; S. Barbareschi, op. cit. pag. 15.

²⁹ Codice comunitario dei medicinali per uso umano, nato con Direttiva 2001/83/CE, modificato con Direttiva 2011/63/CE; www.salute.gov.it, *“Che cos'è un medicinale”*.

³⁰ M. Siracusa, *Il diritto “informato ed economicamente condizionato di accesso al farmaco*, BioLaw Journal - Rivista di BioDiritto, n. 1/2015, pag. 49.

mediante la comunicazione diretta con il paziente, educarlo circa le caratteristiche e le funzionalità del medicinale³¹.

Non è quindi difficile immaginare la rilevanza giuridica del farmaco, sia nella sua funzione strumentale alla tutela della salute, sia perchè oggetto di rapporti economici³².

L'Unione Europea mediante il Codice comunitario dei medicinali per uso umano (Direttiva 2001/83/CE, attuata con D.Lgs. 24 aprile 2006, n. 219) vuole armonizzare le discipline degli Stati membri relative alla circolazione del farmaco, superando le disposizioni nazionali che ostacolano gli scambi dei medicinali, tenendo però sempre a mente che il settore "salute" è competenza dei singoli Stati³³.

Mentre le agenzie nazionali esercitano importanti competenze amministrative e come obiettivo hanno la tutela della salute umana e il perfezionamento della sanità pubblica (Art. 168 TFUE), l'Agenzia Europea dei Medicinali ha competenza relativamente alla libera circolazione, al coordinamento delle risorse messe a disposizione dai diversi Stati membri e alla sicurezza dei farmaci³⁴.

Gli Stati membri hanno il compito di stabilire se una determinata sostanza possa qualificarsi o meno come medicinale.

È opportuno realizzare una distinzione tra le diverse tipologie di farmaco:

- Farmaci di origine *industriale*: tra di essi si trovano i medicinali generici, i *farmaci orfani*, omeopatici, i prodotti di origine vegetale. Tra i farmaci di origine industriale è importante distinguere, inoltre, i farmaci sottoposti all'autorizzazione all'immissione in commercio e quelli per i quali invece non è necessaria;
- Farmaci di origine *non industriale*: tra di essi si trovano i preparati magistrali o individuali e i preparati officinali o multipli.

Altra distinzione importante da fare, sempre relativamente al farmaco, riguarda le diverse modalità di erogazione da parte del Servizio sanitario nazionale, si ricordano: i farmaci c.d. *off-label* (in questo caso si tratta di un farmaco utilizzato per una finalità diversa rispetto a quella prevista all'interno delle indicazioni terapeutiche e nella

³¹ *Ibidem*.

³² A. Caduro, *L'accesso al farmaco*, Torino, Ledizioni, 2017, pag. 9.

³³ A. Caduro, op. cit., pag. 11.

³⁴ A. Caduro, op. cit., pag. 14.

modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio) e i farmaci *ad uso compassionevole* (intendendosi la possibilità di somministrare ad un paziente un farmaco non ancora autorizzato nel caso in cui non esista una valida terapia alternativa)³⁵.

2.1. *La natura giuridica del farmaco*

L'ordinamento italiano non fornisce una definizione della natura giuridica del farmaco. Sicuramente la sua produzione e la sua distribuzione devono essere regolate tenendo in considerazione la funzione sociale del farmaco, richiamando la funzione sociale della proprietà di cui all'art. 42 della Costituzione.

Parte della dottrina definisce il farmaco come “bene comune”, ossia ricomprendendolo tra quelli che sono funzionali all'esercizio di diritti fondamentali; altra parte della dottrina lo definisce “bene sociale”, intendendolo come quei beni oggetto di diritti sociali.

Entrambe queste concezioni lo riconducono in via strumentale al soddisfacimento del diritto alla salute, in quanto rientrante nei LEA.

Osservando la disciplina del farmaco contenuta nella legge di istituzione del Servizio sanitario nazionale, è possibile rinvenire una definizione di farmaco come “bene oggetto di servizio pubblico”³⁶, si veda infatti il primo comma dell'art. 29 della legge n. 833/1978, il quale afferma: “*la produzione e la distribuzione dei farmaci devono essere regolate secondo criteri coerenti con gli obiettivi del Servizio sanitario nazionale, con la funzione sociale del farmaco e con la prevalente finalità pubblica della produzione*”. Ciò che si può evincere da questo articolo è quindi un rimando alla funzione sociale della proprietà di cui all'art. 42 Cost., ma non viene data una definizione della natura giuridica del bene.

2.2. *La brevettabilità del farmaco: tra proprietà e concorrenza*

Nell'ordinamento giuridico italiano il farmaco non sempre è stato un bene brevettabile.

³⁵ A. Caduro, op. cit., pag. 18-19.

³⁶ A. Caduro, op. cit., pp. 20-22.

Nel Regno d'Italia si era stabilito il divieto di questo brevetto, successivamente dichiarato incostituzionale in quanto il diritto di esclusiva non è correlato ad un aumento del prezzo del farmaco, essendo il mercato del farmaco corretto da interventi autoritativi. L'esercizio di questi poteri è riconducibile alle disposizioni di cui agli artt. 41, 42, 43 della Costituzione.

La Corte Costituzionale dichiara incostituzionale il divieto di brevetto, in quanto il sacrificio imposto al progresso scientifico nel settore farmaceutico è ritenuto eccessivo rispetto agli interessi che vengono tutelati dal brevetto stesso.

Il brevetto rende infatti possibile per le case farmaceutiche che si dedicano alle attività di studio e sviluppo del farmaco di recuperare i costi ad esse necessari.

Il diritto di esclusiva non riguarda solamente il prodotto, in taluni casi può riguardare anche il procedimento produttivo.

Nonostante questo, le case farmaceutiche ritengono che il tempo di durata del brevetto non sia sufficiente per ammortizzare i costi sostenuti³⁷. Il brevetto avrebbe quindi comportato un disincentivo per le case farmaceutiche nella realizzare attività di ricerca e di produzione di farmaci, comportando gravi danni per la concorrenza, data l'enorme disparità con gli altri settori in cui il brevetto era ottenibile.

La casa farmaceutica che ottiene il brevetto ha dei diritti e delle facoltà che valgono però solo per un circoscritto periodo di tempo in quanto, in caso contrario, andrebbero a provocare una situazione di monopolio perpetuo a danno della concorrenza.

Ovviamente l'intervento pubblico in materia brevettuale non può che essere nelle forme dell'ingerenza nella sfera della proprietà privata (artt. 42-43 Cost.) e limitando i diritti di esclusiva brevettuale.

È possibile inoltre attribuire, oltre alle licenze obbligatorie, eccezioni ai diritti di esclusiva che vengono conferiti alla casa farmaceutica dal brevetto, consentire altri usi del farmaco oggetto di brevetto senza che vi sia necessità del consenso del titolare, salvo equo compenso.

L'intervento pubblico può essere realizzato anche sotto forma di sussidi e incentivi allo sviluppo, esempio lampante sono gli incentivi per la ricerca, lo sviluppo e il commercio dei farmaci orfani, giustificato dal rischio che le imprese non investano nella ricerca

³⁷ *Ibidem*, pp. 23-28.

perché i costi non possano essere recuperati con le vendite dato lo scarso numero di pazienti che utilizzeranno il farmaco³⁸.

2.3. *L'accesso al farmaco come interesse dell'individuo e come interesse della collettività*

Il diritto alla salute viene qualificato come un “diritto primario e assoluto” solo a partire dagli anni ‘70 del secolo scorso, identificandolo sia come interesse della collettività, sia come interesse dell’individuo.

Con riferimento al bilanciamento tra il diritto alla salute e gli altri diritti, come già richiamato in precedenza, si è rilevato come l’aggettivo “fondamentale” non comporti una superiorità gerarchica dello stesso rispetto agli altri diritti costituzionalmente tutelati, questa situazione crea un *“cortocircuito di bilanciamento: da un lato, infatti, non si ammette un primato gerarchico del diritto fondamentale alla salute, dall’altro si riconosce che lo stesso non possa essere sacrificato dalla prevalenza di nessun interesse seppur costituzionalmente tutelato”*³⁹.

Dall’aggettivo “fondamentale” discende, quindi, un obbligo di intervento amministrativo e legislativo volto ad assicurare l’effettività del diritto alla salute.

Il soddisfacimento del diritto di accesso al farmaco si ottiene mediante la prescrizione medica, garantendo da un lato l’accesso al farmaco e dall’altro una attività di controllo sulla loro circolazione e sulla spesa pubblica farmaceutica⁴⁰.

L’intervento del legislatore riguarda, inoltre, il settore della produzione farmaceutica, oltre che quello dei costi, mediante una “metodologia di calcolo” funzionale ad “assicurare la sostenibilità dell’acquisto pubblico” e se necessario mediante l’introduzione di incentivi⁴¹.

Come anticipato, l’accesso al farmaco è anche interesse della collettività e questo assume diversi significati: in tema di salute pubblica si può identificare con il controllo

³⁸ A. Caduro, *Diritto alla salute, attività economica e servizio pubblico della disciplina del farmaco*, Associazione Gruppo di Pisa, n. 3/2016, pp. 7-12.

³⁹ A. Caduro, op. cit., pag. 34.

⁴⁰ A. Caduro, op. cit. pag. 37.

⁴¹ A. Caduro, *Diritto alla salute, attività economica e servizio pubblico della disciplina del farmaco*, Associazione Gruppo di Pisa, n. 3/2016, pp. 6-7.

delle malattie, inoltre, l'accesso al farmaco deve essere informato, essa è riconducibile all'interesse della collettività in quanto permette una maggiore efficacia e quindi "efficiente allocazione nella spesa farmaceutica"⁴².

L'interesse della collettività in relazione all'accesso al farmaco può assumere una declinazione *positiva* (interesse ad accedere ai farmaci), ma anche una declinazione *negativa*, ossia evitare l'acquisto di farmaci non necessari, questo permette anche un contenimento della spesa farmaceutica⁴³.

Si deve quindi sottolineare come "l'interesse al mero contenimento dei costi della spesa farmaceutica non corrisponda ad un interesse collettivo all'accesso al farmaco [...] quanto piuttosto all'interesse pubblico ad esso strumentale", è invece interesse della collettività stabilire un prezzo sostenibile del bene farmaco e distribuire le risorse conformemente al principio di uguaglianza⁴⁴.

2.4. *Amministrazione del prezzo dei farmaci*

La spesa farmaceutica è una parte importante della tutela alla salute e una porzione considerevole della spesa sanitaria, costituendo circa l'11% del Fondo sanitario nazionale⁴⁵.

L'amministrazione deve essere in grado di negoziare il prezzo dei farmaci rimborsabili che siano sostenibili per il Servizio sanitario nazionale. Il problema maggiore in relazione al prezzo si avverte soprattutto con riferimento ai farmaci innovativi, i quali hanno raggiunto dei costi insostenibili per il SSN.

L'amministrazione dei prezzi ha utilizzato diversi strumenti: il prezzo pubblico, utilizzato quando il prezzo pagato dai soggetti fruitori non è sufficiente per coprire il costo e di conseguenza questa necessità si consegue mediante delle imposte pagate dai contribuenti; alcuni hanno ritenuto, relativamente ai prodotti essenziali, che si rendesse necessaria la disciplina dei prezzi amministrati, questi intesi come "limite alla libertà di

⁴² A. Caduro, *L'accesso al farmaco*, Torino, Ledizioni, 2017, pag. 43.

⁴³ *Ibidem*.

⁴⁴ A. Caduro, op. cit., pag. 44.

⁴⁵ R. Bin., *Farmaci e diritti*, BioLaw Journal - Rivista di BioDiritto, n. 1/2015, pag. 1.

iniziativa economica”, ma legittimati dal divieto di “attività contrastante con l’utilità sociale”⁴⁶.

È però necessario sottolineare come “la previsione normativa della finalità pubblica della produzione dei farmaci fa ricondurre i poteri autoritativi sui prezzi dei farmaci [...] ai programmi e controlli per indirizzare l’attività economica ai fini sociali (art. 41 comma 3 Cost), si deve quindi considerare come “attività di servizio pubblico farmaceutico”⁴⁷.

La differenza tra farmaci rimborsati dal SSN e farmaci non rimborsati dal SSN è funzionale alla determinazione dello spazio di intervento pubblico. Infatti, nel primo caso i prezzi vengono determinati in un ambito di negoziazione tra l’AIFA (in particolare la Commissione Prezzi e Rimborsabilità) e i produttori; caratteristica di questo rapporto è l’asimmetria informativa che intercorre tra le parti, modalità che permette il superamento della stessa nel modo più efficiente è la c.d. negoziazione allargata, ossia che non venga circoscritta al singolo Paese.

Altro aspetto essenziale per la spesa farmaceutica è la disciplina dell’uso *off-label*.

Questa particolare modalità di utilizzo viene regolata dal Legislatore negli anni ‘90, ma circoscritta ai casi di mancanza di alternativa terapeutica. Solo successivamente il Legislatore ammette che sia il medico, in base ad una sua valutazione professionale, a prescrivere un farmaco per un utilizzo diverso rispetto a quanto stabilito nell’autorizzazione all’immissione in commercio, questo però solo se quel determinato utilizzo sia avvallato da pubblicazioni scientifiche suffragate a livello internazionale. Questo utilizzo del farmaco viene vietato quando risulti essere ricorrente negli ospedali e strutture pubbliche.

Per quanto attiene a quelli che sono i criteri utilizzati per calcolare il prezzo dei farmaci, essi si sono differenziati nel corso degli anni: negli anni ‘70 veniva utilizzato il “metodo sanità”, che considerava solamente il costo delle materie prime; successivamente si è utilizzato il “metodo matematico-statistico”, che si basava sul valore del principio attivo; negli anni ‘90 con il c.d. prezzo sorvegliato il Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica (CIPE) individuava il “prezzo massimo di riferimento” nel

⁴⁶ A. Caduro, op. cit., pag. 83.

⁴⁷ A. Caduro, op. cit., pp. 84-85.

“prezzo medio europeo”, utilizzando come Stati per la sua valutazione: Francia, Spagna, Germania, Inghilterra⁴⁸.

Con l’approdo al metodo del “prezzo negoziato”, i documenti forniti dall’azienda farmaceutica devono consentire di realizzare un rapporto favorevole costi-efficacia almeno al pari di quello degli altri prodotti. Questo “rapporto favorevole” si raggiunge se: il medicinale è funzionale alla trattazione di malattie o sintomi per i quali non è presente terapia efficace; i medicinali esistenti non forniscono risposta adeguata; hanno un rapporto rischio-beneficio più favorevole. Nel caso in cui non abbiano vantaggi dal punto di vista terapeutico, si potrà avere revisione del prontuario solo nel caso in cui “il prezzo del medicinale è inferiore o uguale al prezzo più basso dei medicinali per la relativa categoria terapeutica omogenea”⁴⁹.

In altri Stati la determinazione del prezzo del farmaco avviene calcolando il c.d. *premium price*, usato solo per i farmaci innovativi e comportando la riunione dei farmaci non innovativi “in categorie di riferimento comuni”, questo permette di “premiare l’innovazione e controllare la spesa pubblica”⁵⁰.

Altro sistema è il c.d. *value based pricing*, che si basa “sull’analisi della domanda e del valore percepito da chi andrà ad acquistare”, questo sistema presuppone la sussistenza di informazioni complete e adatte al contesto a cui ci si riferisce, cosa non garantita, ad oggi, in Italia.

Per quanto attiene al farmaco orfano, esso necessita di particolari incentivi per promuoverne la ricerca. È ammesso un intervento da parte del singolo Stato membro o da parte dell’Unione Europea a garanzia del suo studio, produzione e commercializzazione.

Sono due gli strumenti utilizzati: l’esclusiva di mercato in favore del soggetto produttore e altri incentivi per “promuovere la ricerca, lo sviluppo e l’immissione in commercio dei medicinali orfani attraverso misure di aiuto alla ricerca a favore delle

⁴⁸ A. Caduro, op. cit., pp. 79-88.

⁴⁹ A. Caduro, op. cit., pag. 89.

⁵⁰ *Ibidem*.

piccole e medie imprese”⁵¹, questi ultimi permettono una deroga al divieto di cui all’art. 107 TFUE (divieto di aiuto di Stato).

3. *L’Agenzia Italiana del Farmaco: l’accesso al farmaco per il cittadino*

Mentre gli organi politici hanno il compito di determinare l’indirizzo politico-amministrativo, gli organi tecnici devono gestire l’attività amministrativa nel concreto, questo si è tradotto in una maggiore autonomia degli Enti Locali e la nascita di organismi con più autonomia rispetto al potere politico⁵².

L’AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) nasce con il d.l. 24 novembre 2003 n. 269, convertito in l. n. 326/2003, a garanzia dell’omogeneità del sistema farmaceutico sul territorio nazionale e degli investimenti per la ricerca e lo sviluppo, realizzando attività di controllo su tutto il ciclo di vita del farmaco.

Le agenzie sono parte della Pubblica Amministrazione e il Ministro di riferimento esercita nei loro confronti poteri di direzione e vigilanza sul raggiungimento degli obiettivi posti alle stesse. L’AIFA opera in base ai criteri di imparzialità, efficienza ed economicità, l’accesso al farmaco è quindi condizionato dalla “spesa massima sostenibile dallo Stato”⁵³, questo a confermare il diritto alla salute come diritto finanziariamente condizionato.

Attività principale dell’AIFA è quella di rappresentare lo Stato nelle negoziazioni che avvengono nel mercato del farmaco, ponendosi quindi in molte situazioni che presentano interessi economici.

L’art. 48 comma 13 del decreto legge n. 269/2003 afferma che “con uno o più decreti del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e con il Ministro dell’economia e delle finanze, d’intesa con la Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome, da adottare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della legge di conversione del presente decreto vengono adottate le disposizioni concernenti il funzionamento e l’organizzazione dell’AIFA”.

⁵¹ Art. 9 del Regolamento (CE) n. 141/2000

⁵² M. Siracusa, *Il diritto “informato” ed economicamente condizionato di accesso al farmaco: l’AIFA e la farmacovigilanza*, BioLaw Journal - Rivista di BioDiritto, n. 1/2015, pp. 50-51.

⁵³ M. Siracusa, op. cit., pag. 51.

Con questo si comprende il ruolo fondamentale delle Regioni, nonostante l'art. 117 comma 2 Cost. affidi allo Stato il compito di determinare i livelli essenziali di assistenza, il terzo comma dello stesso articolo riconosce potestà legislativa concorrente alla Regione nel settore della sanità e questo si manifesta nel settore farmaceutico mediante la necessità che gli interventi del legislatore avvengano d'accordo con la Conferenza permanente per i rapporti tra Stato, Regioni e Province autonome⁵⁴.

L'AIFA è tenuta a rispettare la normativa dell'Unione Europea, oltre che le linee guida dell'EMA (*European Medicines Agency*), istituita nel 1995 con l'obiettivo di armonizzare le legislazioni degli Stati membri in materia farmaceutica, ispirandosi al modello della *Food and Drugs Agency* americana, nata per "centralizzare la regolamentazione per superare i limiti e i problemi connessi alla diversità dei molteplici ordinamenti statunitensi"⁵⁵.

L'Unione Europea si è sempre impegnata affinché il diritto alla salute fosse riconosciuto effettivamente sul suo territorio, lo si può infatti ritrovare esplicitato in due articoli della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea del 2007, recepita nel Trattato sull'Unione Europea: l'art. 3, a garanzia del diritto all'integrità psico-fisica della persona, e l'art. 35 a garanzia della tutela della salute⁵⁶.

Da sottolineare sono i poteri che l'EMA ha verso le Agenzie nazionali degli Stati membri, esercitando la stessa: potere regolamentare, potere di vigilanza e sanzionatorio, oltre che essere responsabile delle decisioni inerenti i finanziamenti che l'Unione Europea o gli Stati membri decidono di destinare alla sperimentazione⁵⁷.

3.1. *Le fasi della sperimentazione e la farmacovigilanza pre-marketing*

La Direttiva 2001/20/CE afferma che "la sperimentazione clinica è una operazione complessa che generalmente dura uno o più anni ed implica quasi sempre la

⁵⁴ M. Atripaldi, *L'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) tra tutela del diritto alla salute ed esigenze finanziarie nel settore farmaceutico*, federalismi.it, Osservatorio di diritto sanitario, 27.07.2017, pag. 7.

⁵⁵ M. Siracusa, op. cit., pag. 52.

⁵⁶ M. Atripaldi, op. cit., pag. 8.

⁵⁷ M. Siracusa, *Ibidem*.

partecipazione di numerosi soggetti o di svariati siti sperimentali spesso ubicati in Stati membri diversi”⁵⁸.

La definizione di “sperimentazione clinica”, la si ritrova invece all’art. 2 lettera a) della Direttiva 2001/20/CE, la afferma come “qualsiasi indagine effettuata su soggetti umani volta a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o gli altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali in fase di sperimentazione”.

Alcune delle finalità principali dell’AIFA sono: garantire una uniformità nell’assistenza farmaceutica, garantire l’accesso ai farmaci innovativi e orfani e vigilare il ciclo di vita del farmaco, soprattutto la fase della sperimentazione⁵⁹.

La sperimentazione del farmaco si suddivide in 4 fasi.

La “fase zero” è la fase di ricerca in laboratorio, la quale si svolge in una situazione di segreto aziendale. Se questa fase dovesse dare dei risultati positivi, allora si può procedere con la sperimentazione sugli animali⁶⁰.

La “fase 1” della sperimentazione consiste nella somministrazione del farmaco a soggetti volontari sani e nel controllare l’insorgenza di effetti nocivi⁶¹. Per determinate malattie è possibile che la sperimentazione in questa fase avvenga già su soggetti malati. Il passaggio dalla “fase zero” alla “fase 1” necessita il rilascio del nulla osta da parte del Comitato etico.

La “fase 2” della sperimentazione comporta la somministrazione della molecola a soggetti (volontari) affetti dalla malattia per cui il medicinale è stato pensato; in alcuni casi ad una parte di questi soggetti viene somministrato un farmaco placebo. Da questa fase si passa alla “fase 3”, dove il farmaco viene somministrato ad un gruppo di pazienti, mentre ad un altro viene somministrato il farmaco di controllo, ossia quello già in utilizzo per quella determinata patologia. È evidente come questa sia la fase cruciale per la farmacovigilanza *pre-marketing*, ossia di quel controllo preventivo realizzato sul medicinale prima che lo stesso possa essere messo in commercio. Nella “fase 3” si mostrano gli effetti positivi e/o negativi del farmaco, considerando che la

⁵⁸ Direttiva 2001/20/CE, considerando 10; M. Atripaldi, op. cit., pag. 21.

⁵⁹ M. Siracusa, op. cit., pag. 53.

⁶⁰ *Ibidem*.

⁶¹ www.aifa.gov.it, *La sperimentazione clinica dei farmaci*.

sperimentazione ha una durata variabile dai 10 ai 20 anni, dai 3 ai 5 anni vengono utilizzati solo per questa particolare fase⁶².

L'ultima fase (fase 4) avviene dopo la commercializzazione del farmaco. In questa fase si ha una farmacovigilanza c.d. *post-marketing*, la quale è necessaria per controllare e valutare le reazioni avverse su larga scala.

La Direttiva 2001/83/CE disciplina, invece, l'autorizzazione alla fabbricazione dei medicinali, invitando gli Stati membri ad adottare le disposizioni necessarie affinché quest'ultima sia subordinata all'ottenimento di una autorizzazione che deve essere disciplinata da suddetta normativa. Questa autorizzazione può essere revocata o sospesa se dovessero venire meno le condizioni precisate dalla Direttiva stessa⁶³.

Questa Direttiva viene attuata nell'ordinamento italiano con il d.l. n. 219/2006 e il procedimento per la produzione dei medicinali viene disciplinato dagli artt. 50 ss. L'AIFA ha il compito di rilasciare l'autorizzazione alla produzione di medicinali, previa verifica della presenza di "personale qualificato e di mezzi tecnico-industriali idonei a consentire la possibilità di controllo adeguato e sufficiente sia per la produzione sia per la conservazione dei medicinali"⁶⁴.

Le disposizioni del decreto vogliono poi individuare anche gli obblighi del produttore, tra i quali: "consentire in qualsiasi momento l'accesso ai suoi locali agli ispettori dell'AIFA, di conformarsi ai principi e alle linee guida sulle buone pratiche di fabbricazione dei medicinali e alle ulteriori direttive al riguardo emanate dalla Comunità Europea e utilizzare come materie prime farmacologicamente attive solo sostanze prodotte secondo le linee guida dettagliate sulle norme di buona fabbricazione delle materie prime"⁶⁵.

3.2. *La farmacovigilanza post-marketing*

La farmacovigilanza che avviene dopo l'entrata in commercio del medicinale è una delle attività più importanti dell'AIFA.

⁶² M. Siracusa, op. cit., pag. 54.

⁶³ M. Atripaldi, op. cit., pag. 24.

⁶⁴ *Ibidem*.

⁶⁵ Decreto legge n. 219/2006 art. 51 e).

Il bisogno di una maggiore comunicazione tra gli Stati membri del verificarsi di eventi avversi in relazione alla somministrazione di un determinato farmaco, ha comportato la necessità di creare un sistema di farmacovigilanza per raccogliere informazioni al di là del territorio Nazionale.

L'EMA costituisce, congiuntamente agli Stati membri e alla Commissione, un *portale web* per raccogliere informazioni relativamente ai medicinali autorizzati nell'Unione Europea. Questo significa, quindi, che gli Stati devono comunicare i dati raccolti nell'ambito della farmacovigilanza nazionale e farli confluire su questo sito, oltre a riferire i risultati alla Commissione con cadenza biennale.

Molto importante a livello nazionale è la compartecipazione nel controllo sugli eventi avversi, sull'uso e sull'abuso dei medicinali, da parte dell'AIFA, delle Regioni e delle Province autonome di Trento e Bolzano, ma anche degli ospedali e delle unità sanitarie locali. Fondamentali per la realizzazione di programmi di farmacovigilanza attiva sono le convenzioni tra l'AIFA e le Regioni, in modo tale che queste ultime forniscano i dati necessari per integrare quelli dell'Agenzia. Viene inoltre incentivata la partecipazione nella comunicazione da parte di farmacisti, medici e dai pazienti stessi, oltre che garantire, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, informazioni tempestive, potendo coinvolgere anche le associazioni a rappresentanza dei consumatori⁶⁶.

3.3. Il controllo sul prezzo del farmaco

Per quanto attiene al controllo sul prezzo del farmaco, non si ha in questo settore una disciplina europea, al contrario delle aree di normazione appena discusse. I farmaci non rimborsati “circolano a prezzo libero all'interno del mercato dell'Unione senza che l'amministrazione eserciti potere di regolazione”⁶⁷; per i farmaci rimborsati sono i singoli Stati membri a dettarne disciplina⁶⁸.

Il problema che pone il prezzo del farmaco è quello di riuscire a conciliare l'esigenza di rientrare nelle spese che si sono dovute sostenere per ricerca e sperimentazione, insieme alla necessità di un compenso per i farmacisti e soggetti che si trovano nella catena di

⁶⁶ M. Atripaldi, op. cit., pp. 30-32.

⁶⁷ A. Caduro, op. cit., pag. 130.

⁶⁸ *Ibidem*.

distribuzione del farmaco, alla necessità di mantenere comunque un costo che sia accessibile per il paziente e per lo Stato, per non compromettere la possibilità per lo stesso di accedere al farmaco⁶⁹.

La Corte Costituzionale ha affermato in diverse sentenze la costituzionalità di interventi autoritativi sul costo dei medicinali, si ricordi la sentenza n. 29/1957 nella quale si afferma che *“il prezzo d'imperio, persegue lo scopo di tutelare il pubblico sia da eventuali speculazioni, che potrebbero verificarsi in caso di emergenza con la rarefazione dei medicinali; sia da inconvenienti collegati al regime di libera concorrenza, che porterebbe al ribasso dei prezzi e, inevitabilmente, alla preparazione dei medicinali con materie prime meno costose, e perciò, con risultati terapeutici che potrebbero recare nocumento alla salute dei cittadini”*⁷⁰.

4. La libertà di ricerca, di sperimentazione e la brevettabilità dei farmaci

Le diverse fasi che compongono la vita del farmaco sono inevitabilmente intrecciate con i principi costituzionali, come la tutela della ricerca, la libertà di iniziativa economica, ma anche la tutela dell'ambiente.

Nonostante l'art. 33 Cost. enunci la libertà della scienza e l'art. 9 Cost. la promozione della ricerca scientifica da parte della Repubblica, esse devono essere bilanciate con altri interessi e sopportare dei condizionamenti, come può essere *“l' asservimento della ricerca a fini industriali”*⁷¹.

Fondamentale a riguardo è stata la sentenza della Corte Costituzionale n. 20/1978. Negli anni '70 vigeva il divieto di brevetto per i farmaci, questo ha portato diverse imprese farmaceutiche a chiedere alla Commissione ricorso contro la negazione di alcuni brevetti da parte dell'Ufficio centrale brevetti. Queste richieste hanno portato a 18 ordinanze della Commissione, la quale sollevò questione di costituzionalità relativamente al r.d. n. 1127 del 1939⁷².

⁶⁹ P. Costanzo, *Diritto alla salute e “ciclo del farmaco” nel prisma dei principi costituzionali*, BioLaw Journal - Rivista di BioDiritto, Special Issue n. 2/2019, pag. 533.

⁷⁰ Corte Costituzionale, sentenza n. 29/1957; P. Costanzo, op. cit., pag. 534, nota n. 29.

⁷¹ P. Costanzo, op. cit., pag. 531.

⁷² C. Casonato, *I farmaci, fra speculazioni e logiche costituzionali*, Rivista AIC (Associazione Italiana dei Costituzionalisti), n. 4/2017, pag. 3.

La Corte con la sentenza n. 20/1978 accoglie la questione di legittimità costituzionale sollevata dalla Commissione, utilizzando come *tertium comparationis* le invenzioni industriali, le invenzioni alimentari e i presidi medico-chirurgici⁷³.

Anche l'art. 9 Cost. assume un ruolo rilevante nella decisione della Corte, affermando la stessa che la tutela della salute imponesse il bilanciamento tra la disponibilità del farmaco e gli interessi di ricerca e le esigenze di privativa, affermando nel Considerando in diritto al punto n. 5 che *“devono coordinarsi, quali mezzi al fine, la disciplina del prezzo dei medicinali, la loro presenza sul mercato in quantità sufficiente, ed infine, ma non certo come ultimo fattore, la ricerca scientifica e tecnica organizzata nell'ambito dell'industria farmaceutica. Naturalmente, il coordinamento di questi fattori, perché sia raggiungibile l'obiettivo di interesse generale rappresentato dalla tutela della salute pubblica, deve risultare equilibrato, non sacrificandosi dunque in misura grave nessuno di essi”*⁷⁴.

Il divieto di brevetto dei farmaci viene considerato incostituzionale in quanto eccessivamente a svantaggio della ricerca tecnico-scientifica, esprimendo però la Corte anche il pericolo che questo possa essere utilizzato per finalità puramente commerciali a discapito della tutela del diritto alla salute. Per questo motivo indica quattro rimedi: espropriare i diritti di brevetto per ragioni di pubblica utilità, introdurre forme speciali di licenza obbligatoria, ridurre la durata del brevetto anticipando l'utilizzabilità del prodotto o del processo di fabbricazione e disciplinare in modo attento la regolamentazione pubblicistica dei prezzi.

Alcuni casi pratici hanno però dimostrato come la brevettabilità del farmaco abbia perso la sua funzione originaria, per cadere in mere speculazioni economiche, portando all'esclusione di intere categorie di malati da cure con maggiore efficacia.

La dottrina suggerisce diverse soluzioni, come il maggior ricorso alle licenze obbligatorie, l'allocazione di maggiori risorse alla ricerca pubblica, modulare la durata del brevetto in base al rapporto costi-ricavi ottenibili o formare maggiormente i componenti dei comitati etici⁷⁵.

⁷³ C. Casonato, op. cit., pag. 4.

⁷⁴ Corte Costituzionale, sentenza n. 20/1978, punto n. 5 del Considerando in diritto.

⁷⁵ C. Casonato, op. cit., pp. 9-10.

5. *La distribuzione dei farmaci*

La disciplina della distribuzione dei farmaci è essenziale per garantire l'accesso ai trattamenti medici, talvolta anche a detrimento della libertà di impresa. Gli ordinamenti che pongono al centro la tutela della salute come tutela della dignità umana hanno, infatti, come scopo principale quello della tutela dell'utente⁷⁶.

Si è già detto che l'art. 29 della legge n. 833/1978 afferma che “la produzione e la distribuzione dei farmaci devono essere regolate secondo criteri coerenti con gli obiettivi del servizio sanitario nazionale, con la funzione sociale del farmaco e la prevalente finalità pubblica della produzione”, questo comporta che “ogni iniziativa economica privata nel settore è conformata alle superiori esigenze di protezione della salute individuale e collettiva”⁷⁷.

L'attività della farmacia è emblematica per quanto attiene alla regolamentazione relativamente all'art. 41 Cost., la legge provvede a stabilire dei limiti all'iniziativa economica privata per evitare che si possa mettere a rischio la salute e indirizzare l'attività dei soggetti coinvolti verso fini sociali.

Le finalità principali della disciplina della “farmacia” sono: garantire la disponibilità del bene farmaco uniformemente su tutto il territorio nazionale e garantire un suo uso corretto, non si può inoltre non ricordare i nuovi servizi socio-sanitari assegnati alle farmacie per consentire uno sgravio dell'attività ospedaliera.⁷⁸

La Corte Costituzionale nella sentenza del 10 marzo 2006 n. 87 sottolinea che “la complessa regolamentazione pubblicistica dell'attività economica di rivendita dei farmaci è preordinata al fine di assicurare e controllare l'accesso dei cittadini ai prodotti medicinali ed in tal senso garantire la tutela del fondamentale diritto alla salute” ed è quindi “solo marginale [...] sia il carattere professionale sia l' indubbia natura commerciale dell'attività del farmacista”⁷⁹.

⁷⁶ P. Logroscino, M. Salerno, *La distribuzione dei farmaci tra libertà economiche e tutela della salute*, federalismi.it, n. 7/2019, pp. 2-3.

⁷⁷ P. Logroscino, M. Salerno, op. cit., pag.3; M. Gola, *Farmacia e farmacisti*, Dig. Disc. Pubbl., VI, Torino, 1991, pp. 246 ss.

⁷⁸ P. Logroscino, M. Salerno, op. cit., pag. 4.

⁷⁹ Corte Costituzionale sentenza n. 87/2006.

L'Unione Europea lascia discrezionalità ai legislatori nazionali, ma ci sono stati alcuni interventi da parte della Corte di Giustizia.

5.1. *Le farmacie*

Fondamenti del sistema italiano per la dispensazione del farmaco sono:

- La riserva di vendita alle farmacie territoriali private e/o comunali;
- Requisiti soggettivi per poter avere la titolarità di farmacie territoriali private e/o la direzione delle farmacie pubbliche;
- La fissazione del numero e della dislocazione della farmacia, oltre che dei turni di servizio;
- La fissazione di prezzi e partecipazione dello Stato alla spesa per acquistare i medicinali.

Ovviamente le farmacie devono garantire una distribuzione del farmaco il più possibile omogenea sul territorio nazionale, per questo motivo si ha una particolare attenzione per la loro ubicazione⁸⁰.

Il c.d. decreto legge Visco-Bersani n. 223 del 2006, convertito in Legge 4 agosto 2006, n. 248, ha modificato l'attribuzione della riserva di vendita alle sole farmacie territoriali, vengono infatti attribuiti dei servizi anche alla c.d. parafarmacia, ma con delle riserve, esse possono vendere solamente:

- Farmaci da banco;
- Farmaci non soggetti a prescrizione medica obbligatoria, ma che necessitano che sia un farmacista a consegnarli;
- Prodotti omeopatici;
- Farmaci veterinari.

La differenza precipua tra farmacia e parafarmacia la si ritrova nei requisiti minimi per la dispensazione del farmaco. Nella farmacia è necessaria una esperienza professionale certificata o la vittoria di concorsi pubblici; la parafarmacia invece necessita solo dell'iscrizione all'ordine dei farmacisti⁸¹.

⁸⁰ P. Logroscino, M. Salerno, op. cit., pag. 6.

⁸¹ P. Logroscino, M. Salerno, op. cit., pag. 11.

Particolare è la circostanza che vede nella maggior parte dei casi, non il titolare, ma i farmacisti collaboratori interagire con l'utente e di conseguenza soggetti che hanno i medesimi requisiti di accesso richiesti per le parafarmacie⁸².

La Corte Costituzionale in tema ha ribadito la discrezionalità del legislatore e del Ministero della salute, affermando che “non c'è alcuna irragionevolezza nel prevedere che per determinati medicinali, periodicamente individuati dal Ministero della salute, permanga l'obbligo della prescrizione medica e, di conseguenza, il divieto di vendita nelle parafarmacie”⁸³.

5.2. La vendita online e l'influenza sul prezzo del farmaco

La vendita *online* di farmaci viene introdotta in Italia nel 2014, ponendo dei limiti soggettivi, oggettivi e con riferimento alle modalità di vendita. Per vendere medicinali *online* è infatti necessario che il soggetto sia già un esercizio commerciale fisico avente autorizzazione alla vendita di farmaci (farmacia o parafarmacia) e deve ottenere una specifica autorizzazione dall'autorità regionale, questo ovviamente per garantire una tutela alla salute pubblica.

I farmaci vendibili *online* sono solo quelli esenti da prescrizione medica e, in sostanza, quelli che possono essere venduti dalle parafarmacie.

Questi esercizi devono inoltre ottenere un logo identificativo nazionale che viene rilasciato dal Ministero della salute, esso non può essere modificato, unito con altri simboli o elementi oppure utilizzato per finalità diverse rispetto a quanto previsto dalla normativa per la vendita di medicinali per uso umano. La sua finalità è garantire riconoscibilità a questi venditori autorizzati, evitando che l'utente possa affidarsi a venditori abusivi. L'esercizio commerciale viene poi inserito in un apposito elenco che si trova sul portale del Ministero.

Lo stesso Ministero ha anche vincolato i soggetti ad indicare il sito sul quale si realizzerà la vendita, per evitare che la stessa possa effettuarsi mediante piattaforme

⁸² P. Logroscino, M. Salerno, op. cit., pag. 14.

⁸³ Corte Costituzionale, sentenza n. 216/2014.

intermediarie, inoltre il Codice del consumo obbliga i soggetti titolari del sito ad utilizzare un linguaggio che sia comprensibile⁸⁴.

Ovviamente nella vendita di farmaci entrano in gioco diverse normative per tutelare una serie di diritti ed interessi del soggetto sia come persona, sia come consumatore.

Devono considerarsi infatti degli adempimenti che i soggetti titolari del sito *web* devono realizzare per tutelare la *privacy* dei soggetti che decidono di utilizzare questo servizio, essendo necessario comunicare le proprie generalità, oltre che l'indirizzo in cui si desidera ricevere il prodotto. Il soggetto che intende acquistare un farmaco dovrà inoltre comunicare anche il suo codice fiscale, quindi lo stesso dovrà leggere l'informativa sulla *privacy* e acconsentire al trattamento dei suoi dati personali⁸⁵.

Fase di fondamentale importanza è poi quella del trasporto dei farmaci, devono essere prestate delle attenzioni particolari, come ad esempio: non deve essere smarrito il documento di identificazione, non devono esserci contaminazioni con altri materiali, devono esserci delle misure adeguate nel caso di spargimento del farmaco e devono essere conservati in modo da essere riparati da agenti esterni.

In relazione alla vendita *online* di farmaci si è posto un problema nell'ambito della vendita tra diversi Stati membri dell'Unione Europea.

In alcuni di essi è possibile comprare farmaci anche soggetti a prescrizione medica, cosa che invece non è consentita in Italia. In questi casi è difficile impedire l'acquisto, trattandosi di Stati membri e vigendo il principio della libera circolazione delle merci.

Acquistare farmaci da siti esterni comporta anche l'ostacolo linguistico, perchè le indicazioni sul farmaco, le modalità di somministrazione e le interazioni potrebbero essere scritte in una lingua che l'utente non comprende.

La determinazione autoritativa dei prezzi dei medicinali era funzionale alla tutela del consumatore da possibili danni prodotti dal libero mercato, come un aumento del prezzo per la scarsità dell'offerta (causando un costo eccessivo delle cure) o un abbassamento del prezzo per scarsità della domanda (mettendo a rischio la qualità dei farmaci).

Le farmacie *online* hanno messo in evidenza la discriminazione indiretta creata dall'imposizione di prezzi uniformi e la giurisprudenza ha confermato che questo non

⁸⁴ P. Logroscino, M. Salerno, op. cit., pp. 30-32.

⁸⁵ *Ibidem*.

trovasse giustificazione nella tutela della salute, ma anzi diventa motivo per incentivare l'ingresso di nuovi soggetti mediante la competizione sui prezzi.

Le farmacie *online* garantirebbero un migliore accesso al farmaco oltre che l'abbassamento dei prezzi mediante il principio della concorrenza e la Corte di Giustizia ha rilevato come questo possa applicarsi anche alle farmacie fisiche. Sostanzialmente, eliminando una programmazione in termini quantitativi si avrebbe giovamento sia dal punto di vista del rapporto prezzo-qualità del servizio, oltre che migliorare la distribuzione dei medicinali sul territorio nazionale.

Per evitare la concentrazione degli esercizi nelle aree più redditizie si potrebbe ricorrere a degli strumenti di tipo correttivo, come ad esempio la previsione di incentivi per l'apertura della farmacia in aree meno redditizie ma dove vi è scarsità nella distribuzione dei medicinali, oppure affidare queste aree alla gestione di un soggetto pubblico (il Comune)⁸⁶.

5.3. Interventi pubblici nella produzione e distribuzione del farmaco

Il rapporto che intercorre tra i livelli essenziali delle prestazioni di assistenza farmaceutica e quei bisogni che vengono percepiti dall'individuo e dalla collettività come essenziali è problematico, questo dato anche dall'asimmetria informativa che caratterizza il loro mercato. Il legislatore nell'individuare quelle che sono le prestazioni essenziali individua anche le risorse economiche necessarie per il loro soddisfacimento, è quindi evidente come la negoziazione dei prezzi influisca sull'effettività dei livelli essenziali di assistenza farmaceutica⁸⁷.

Le prestazioni essenziali di assistenza farmaceutica sono funzionali alla realizzazione dei principi costituzionali di cui agli artt. 2 e 3 comma 2 Cost., è possibile quindi dire che “la prestazione di servizi pubblici costituisce una significativa componente di attuazione dell'art. 3, comma 2 Cost; quindi l'attuazione e la predisposizione di tali servizi presenta un carattere di doverosità nelle vicende del moderno Stato sociale”⁸⁸.

⁸⁶ P. Logroscino, M. Salerno, op. cit., pag. 35- 41.

⁸⁷ A. Caduro, *L'accesso al farmaco*, Ledizioni, 2017, pp. 59-61.

⁸⁸ G. Caia, *La disciplina dei servizi pubblici*, in *Diritto amministrativo*, a cura di L. Mazzaroli, G. Pericu, A. Romano, F. A. Roversi Monaco, F. G. Scoca, Bologna, I, 1993, 951; A. Caduro, op. cit., pag. 63.

La distribuzione e la produzione del farmaco, ma anche la negoziazione dei prezzi e tutto ciò che rientra nella disciplina dello stesso, costituiscono servizio pubblico farmaceutico perché espressamente collocate nell'ambito del Servizio sanitario nazionale, l'erogazione del farmaco da parte delle farmacia e la disciplina relativa alla distribuzione e alla produzione dei medicinali deve essere "regolata secondo criteri coerenti con gli obiettivi del Servizio sanitario nazionale, con la funzione sociale del farmaco e con la prevalente finalità pubblica della produzione"⁸⁹.

La legge n. 833/1978 ha stabilito la competenza della legge statale per quanto riguarda l'indirizzo della produzione farmaceutica, la disciplina dei prezzi e la brevettabilità. Alcune di queste materie sono ancora disciplinate dalla legge nazionale, mentre altre vengono disciplinate a livello sovranazionale.

Per quanto riguarda la produzione, l'intervento pubblico riguarda l'indirizzo della produzione orientandola verso gli obiettivi del servizio pubblico come limite all'iniziativa economica privata e quindi avendo come oggetto il rapporto tra l'attività economica e i fini sociali (art. 41 comma 3 Cost.).

Il legislatore è tenuto anche alla disciplina dei costi del farmaco, per garantire mediante programmi e controlli la sostenibilità del prezzo per l'acquisto pubblico (art. 41 comma 3 Cost.), oltre che la disciplina relativa alla brevettabilità dei farmaci, che trova fondamento "nella funzione sociale del farmaco e nel suo accesso (art. 42 comma 2 Cost.)"⁹⁰.

Il fatto che il servizio farmaceutico sia "essenziale" riguarda sia i farmaci essenziali sia quelli non essenziali, perché entrambi sono funzionali alla tutela della salute, anche se diversamente. Solo alcuni di essi sono riconducibili al nucleo duro del diritto la salute, ma tutto il servizio farmaceutico deve qualificarsi come servizio pubblico essenziale, essenzialità che non è riferita al bene ma all'attività farmaceutica.

Questa sua caratterizzazione comporta da un lato la possibilità di una limitazione, sia essa positiva o negativa, dell'attività economica e dall'altro della proprietà privata.

La sua qualificazione come servizio pubblico essenziale "consegue anzitutto il superamento della dicotomia proprietaria pubblico o privato".

⁸⁹ Art. 29 comma 1, Legge 23 dicembre 1978, n. 833.

⁹⁰ A. Caduro, op. cit., pag. 65.

“Il superamento della dicotomia proprietaria offerto dall’art. 43 Cost. contribuisce a legittimare l’intervento pubblico in materia di prezzi poiché il farmaco non viene inteso in una “prospettiva proprietaria”, all’interno della quale si ascrive la limitazione di cui all’articolo 41 comma 3 Cost, quanto piuttosto nella dimensione di bene funzionale al soddisfacimento della tutela della salute”⁹¹.

Per garantire l’accesso al farmaco viene giustificato un intervento pubblico in relazione, anche, all’art. 43 Cost, in quanto in alcuni casi è possibile che lo Stato si appropri dell’impresa privata o che esso possa escluderla da determinati settori.

L’esercizio di poteri pubblici viene giustificato dall’utilità sociale a cui è destinata la disciplina del farmaco e questo permette la compressione dell’autonomia privata.

⁹¹ A. Caduro, op. cit., pag. 69.

Capitolo 2

L'evoluzione normativa della disciplina del farmaco orfano in una prospettiva europea, nazionale e comparata

1. La definizione di farmaco orfano e di malattia rara

I farmaci orfani sono dei medicinali finalizzati al trattamento di malattie rare, le quali per definizione affliggono una percentuale molto bassa della popolazione.

Gli elevati costi che comportano il loro studio, sviluppo e commercializzazione sono antieconomici per le industrie farmaceutiche, dato lo scarso numero di pazienti che utilizzeranno il farmaco, proprio per questo i farmaci orfani hanno necessità di essere “adottati” dal servizio sanitario pubblico.

Nel caso del farmaco orfano è indispensabile un intervento pubblico che permetta alle case farmaceutiche di rientrare nei costi sostenuti per lo sviluppo e per la sperimentazione dello stesso (e quindi incentivarli), oltre che permettere alle persone affette da malattie rare di ottenere dei trattamenti per queste particolari patologie⁹².

Sono quindi farmaci orfani “*quei prodotti che sono potenzialmente utili nel trattamento di una malattia rara, ma non hanno mercato sufficiente per ripagare le spese del proprio sviluppo*”⁹³.

Sono rare quelle malattie che presentano una scarsa incidenza nella popolazione, ad oggi sono identificati tra i 5.000 e i 6.000 tipi di tali patologie (ne è colpito circa il 6% della popolazione Europea⁹⁴) e ne vengono identificati circa 250 nuovi ogni anno⁹⁵.

Nella maggior parte dei casi queste affliggono bambini, comportando severe disabilità e una mortalità prematura⁹⁶ e sono spesso croniche o progressivamente debilitanti; circa il

⁹² A. Sandulli, *Orphan drugs for the treatment of rare diseases. A comparative public law perspective*, Italian Journal of Public Law, vol. 11, Issue 2/2019, pag. 477.

⁹³ M. Focà, N. Iossa, R. Morosi, O. Pellegrino, P. Sabattini, M. Strocchi, *Dalle malattie rare alle malattie dimenticate: evoluzione del concetto di farmaco orfano*, Programma Scienziati in Azienda - VII Edizione, Fondazioneistud, Stresa, 2 - 20 luglio 2007, pag. 1; www.iss.it.

⁹⁴ D. Taruscio, F. Capozzoli, C. Frank, Centro nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, *Rare diseases and orphan drugs*, Roma, Annuale Istituto Superiore Sanità 2011, vol. 47, nr. 1, pp. 83.

⁹⁵ M. Focà, N. Iossa, R. Morosi, O. Pellegrino, P. Sabattini, M. Strocchi, op. cit., pag. 1.

⁹⁶ D. Taruscio, F. Capozzoli, C. Frank, op. cit., pp. 83-84.

70-80% di esse hanno origine genetica, il resto deriva da disturbi di tipo allergico o autoimmune, avvelenamento o cause sconosciute⁹⁷.

Il Regolamento (CE) n. 141/2000 del Consiglio e Parlamento Europeo definisce come “malattie rare” quelle “condizioni che minacciano la sopravvivenza o creano disabilità croniche che colpiscono non più di 5 persone su 10.000 nella Comunità Europea”, ma questa definizione non è unitaria a livello internazionale. Se si osserva la legislazione degli Stati Uniti, in essa sono considerate “rare” le malattie che colpiscono meno di 200.000 persone; in Giappone sono “rare” quelle condizioni che non colpiscono più di 50.000 soggetti; in Australia, invece, quelle malattie che affliggono 1.2 persone su 10.000.

In Italia sono affetti da malattie rare circa 2 milioni di individui, e queste affezioni sono particolarmente difficili da diagnosticare.

Un farmaco può essere definito come “orfano” per diversi motivi:

- può ottenere il riconoscimento dopo essere stato sottoposto ad un procedimento amministrativo;
- Una casa farmaceutica ha realizzato una richiesta per ottenere questa qualificazione;
- Oppure per diverse circostanze come: la finalità dello stesso, la gravità o la rarità della malattia, la mancanza di altri trattamenti efficaci⁹⁸.

I farmaci orfani presentano difficoltà in diversi ambiti del loro ciclo di vita: negli studi clinici, i costi elevati e il rapporto costi-efficacia, le insufficienti opportunità di commercializzazione sul mercato. Senza l'intervento pubblico, che permette di superare queste difficoltà, le case farmaceutiche non investono nel loro sviluppo e nei controlli che possono essere anche particolarmente costosi, come quelli sugli animali, impedendo al farmaco di entrare in commercio e quindi essere reso disponibile ai pazienti che lo necessitano⁹⁹.

Esistono diverse tipologie di farmaco orfano, oltre ai farmaci destinati alla cura, profilassi e diagnosi di malattie rare, sono considerati orfani anche quei prodotti che non sono sviluppati perchè nati da un processo di ricerca che non può essere brevettato

⁹⁷ M. Focà, N. Iossa, R. Morosi, O. Pellegrino, P. Sabattini, M. Strocchi, op. cit., pag. 1.

⁹⁸ A. Sandulli, op. cit., pp. 479-480.

⁹⁹ D. Taruscio, F. Capozzoli, C. Frank, op. cit., pag. 85.

oppure che non sono acquistabili per scarsità di risorse economiche (esempio di questo sono i farmaci necessari per la cura di patologie che prevalentemente interessano i Paesi del Terzo Mondo), in ultimo sono considerati orfani quei prodotti che vengono ritirati dal mercato per ragioni economiche o, in altri casi, farmacologiche¹⁰⁰.

Il fulcro delle problematiche relativo alle malattie rare e ai farmaci orfani riguarda il diritto alla salute dei pazienti affetti da suddette malattie, i quali non possono vedersi rifiutate cure con la mera giustificazione delle dinamiche del mercato e il diritto all'accesso al farmaco orfano è necessario per evitare che i costi per lo sviluppo, la ricerca e la commercializzazione siano a tal punto elevati da causare un costo sul mercato eccessivo, tale da non permettere all'utente di disporre del medicinale¹⁰¹.

1.1. *La differenza tra farmaco orfano e farmaco innovativo*

Da non confondere con i farmaci orfani sono i farmaci innovativi, i quali vengono sviluppati per il trattamento di malattie comuni.

I farmaci innovativi, a differenza dei farmaci orfani, interessano l'area di malattie con un'incidenza più elevata rispetto alle malattie rare.

La qualifica di "farmaco innovativo" viene attribuita al medicinale dall'AIFA e può conseguentemente beneficiare di incentivi per incoraggiarne lo studio e la produzione da parte delle aziende farmaceutiche.

Sono tre i parametri che vengono utilizzati per attribuire questa qualifica al farmaco: il bisogno di un trattamento terapeutico, un suo valore terapeutico aggiunto rispetto a quanto già presente sul mercato e la solidità degli studi clinici.

La caratteristica principale dei farmaci innovativi è garantire delle nuove terapie per problematiche già esistenti, con tutte le migliorie citate.

Ovviamente anche questo tipo di farmaco beneficia di incentivi per la sua produzione, studio e valutazione clinica ma, al contrario del farmaco orfano, è in grado di ripagare i costi che le aziende farmaceutiche hanno dovuto sopportare per immetterlo nel mercato, grazie al numero elevato di pazienti che ne fa utilizzo¹⁰².

¹⁰⁰ M. Focà, N. Iossa, R. Morosi, O. Pellegrino, P. Sabbatini, M. Strocchi, op. cit., pag. 23.

¹⁰¹ A. Sandulli, op. cit., pp. 482-483.

¹⁰² A. Sandulli, op. cit., pag. 481.

2. La normativa statunitense: l'*Orphan Drugs Act* e successive modifiche.

Sono gli Stati Uniti i primi ad approvare una normativa in tema di farmaci orfani, il c.d. "*Orphan Drugs Act*" (ODA), firmato dal presidente Reagan nel 1983.

Prima dell' *Orphan Drugs Act* le case farmaceutiche non avevano alcun interesse nel studiare, sviluppare e commercializzare dei farmaci per la cura delle malattie rare, non avendo modo di recuperarne i costi e non potendo nemmeno brevettare le molecole sviluppate.

Il prezzo del farmaco orfano, studiato e messo in commercio senza incentivi pubblici, sarebbe risultato troppo elevato sia per i singoli utenti, sia per poter beneficiare di una copertura da parte delle assicurazioni sanitarie¹⁰³.

Per poter ottenere la qualificazione di un medicinale come "orfano", la richiesta deve essere avanzata all'*Office of Orphan Products Development* (OOPD), istituito nel 1983, il quale ha il compito di gestire questi incentivi e di valutare disponibilità e sicurezza di un farmaco per il trattamento delle malattie rare, attribuendogli la qualifica di "orfano"¹⁰⁴.

Un anno dopo l'entrata in vigore dell'ODA, il Congresso interviene realizzando delle specifiche in merito ai valori numerici che devono essere rispettati per ottenere la qualifica di "malattia rara" o "farmaco orfano". In particolare per ottenere questi *status* si deve parlare di una malattia che colpisce meno di 200.000 persone, oppure più di 200.000, ma le previsioni di vendita del farmaco che permette il trattamento di tale patologia non permettono il recupero dei costi per il suo studio, produzione e commercializzazione.

Nel 1985 una nuova modifica estende l'esclusiva di mercato anche a prodotti coperti da brevetti. Molti farmaci orfani erano stati brevettati ma il tempo necessario per lo sviluppo del medicinale eccedeva le tempistiche del brevetto, che sarebbe scaduto prima che il farmaco potesse entrare in commercio.

È necessario però distinguere l'esclusività dal brevetto: l'esclusiva riguarda la designazione terapeutica che viene associata ad un determinato prodotto e decade se il produttore decide di condividerla, di cessare la produzione o non riesce a soddisfare la

¹⁰³ M. Focà, N. Iossa, R. Morosi, O. Pellegrino, P. Sabattini, M. Stocchi, op. cit., pag. 2.

¹⁰⁴ A. Sandulli, op. cit., pag. 487.

richiesta del mercato, ha una durata decennale, a partire dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco orfano, e in questo periodo non vengono messi in commercio farmaci simili per la medesima indicazione. L'attribuzione di un'esclusiva di mercato è funzionale all'incoraggiamento delle case farmaceutiche a continuare la ricerca sui farmaci orfani, infatti in questo modo possono avere un periodo di "guadagno esclusivo" dal commercio del farmaco sviluppato.

Il brevetto è *"un titolo in forza del quale si conferisce al titolare un monopolio temporaneo di sfruttamento di un trovato, per un periodo di tempo limitato (20 anni), consistente nel diritto esclusivo di realizzarlo, disporne e farne un uso commerciale"*¹⁰⁵, con esso il titolare ha il diritto di escludere altri dall'uso dell'invenzione. Il diritto di esclusività del titolare del brevetto viene enunciato dall'art. 2584 c.c., inoltre questo soggetto ha la facoltà di alienare e trasmettere il diritto, fatto salvo per il diritto morale dell'autore.

Un'ulteriore modifica dell'ODA del 1988, stabilisce che il medicinale deve avere la qualifica di "farmaco orfano" prima di poter richiedere l'immissione in commercio¹⁰⁶.

Questa normativa si basa sul presupposto della presenza un interesse pubblico nella produzione di farmaci orfani e di conseguenza, della necessità di un intervento pubblico per controllare il fallimento del mercato. È indubbio che questi incentivi siano stati un fattore favorevole per lo sviluppo dei farmaci orfani.

Nel 1993 viene istituito l'*Office of Rare Diseases Research* (ORDR) e il Congresso gli conferisce riconoscimento giuridico con il *Rare Diseases Act* nel 2002. I compiti principali dell'ORDR sono: pianificare e promuovere la ricerca sulle malattie rare e i farmaci orfani, incoraggiare la cooperazione internazionale e realizzare un rapporto annuale al Congresso contenente le attività realizzate in favore dei soggetti affetti da malattie rare.

La richiesta, per ottenere questa qualifica e gli incentivi che ne conseguono, deve avere determinate caratteristiche: deve indicare le condizioni in cui il medicinale è stato usato e le modalità di somministrazione, oltre che una descrizione delle caratteristiche e il numero dei soggetti per il cui trattamento può essere utilizzato. Deve contenere inoltre

¹⁰⁵ www.governo.it, Ministero delle Imprese e del Made in Italy.

¹⁰⁶ M. Focà, N. Iossa, R. Morosi, O. Pellegrino, P. Sabbatini, M. Strocchi, op. cit., pp. 2-3.

una valutazione dei rischi e dei benefici, un riassunto dei *test* di laboratorio effettuati e una stima sulle vendite, a conferma dell'impossibilità di recuperare il costo di quanto sostenuto dall'azienda farmaceutica per lo sviluppo del farmaco orfano¹⁰⁷.

Significativo è l'intervento del Congresso nel 1997, che dispensa le aziende farmaceutiche produttrici di farmaci orfani dalle spese amministrative che sono dovute alla *Food and Drug Administration* (FDA).

Sempre nel 1997 viene approvato il *Food and Drug Administration Act*, il quale definisce i pazienti pediatrici come "orfani terapeutici". Questo è dato dalla mancanza di informazioni sufficienti ed adeguate concernenti l'utilizzo e il dosaggio dei medicinali sui bambini.

Poiché la casa farmaceutica può richiedere la qualifica di farmaco orfano per un medicinale in fase di sviluppo, purché destinato ad un sottogruppo di soggetti affetto da una determinata patologia, venne stabilito che i bambini potessero essere considerati come sottogruppo, ma devono essere comunque soddisfatti i requisiti dell'ODA aggiunti nel 1984.

Solo dopo che il medicinale viene designato come "farmaco orfano" è possibile per l'azienda farmaceutica ottenere gli incentivi previsti dalla legislazione statunitense¹⁰⁸.

Questi incentivi sono ottenibili in qualunque momento della vita del farmaco: nella fase della ricerca, dove vengono attribuiti crediti di imposta sulla ricerca clinica; nella fase dell'elaborazione della richiesta per l'autorizzazione all'immissione in commercio, mediante assistenza all'elaborazione della richiesta e con delle procedura amministrative meno gravose (come la riduzione dei tempi di attesa e la riduzione dell'importo delle tasse dovute); nella fase della commercializzazione, dove si prevede un'esclusiva di mercato della durata di 7 anni¹⁰⁹.

¹⁰⁷ A. Sandulli, op. cit., pp. 483-489.

¹⁰⁸ M. Focà, N. Iossa, R. Morosi, O. Pellegrino, P. Sabattini, M. Stocchi, op. cit., pp. 3-4.

¹⁰⁹ *I farmaci orfani americani*, Orpha.net, Il Portale delle Malattie Rare e dei Farmaci Orfani.

2.1. *Comportamenti abusivi conseguenti all'Orphan Drugs Act*

Negli Stati Uniti si è assistito al rapido incremento nello studio e sviluppo dei farmaci orfani, rendendoli molto importanti sul mercato e garantendo guadagni considerevoli per l'azienda farmaceutica che li produce.

Questo ha comportato l'insorgere di alcuni problemi, come il prezzo sproporzionato rispetto ai costi sostenuti dall'azienda produttrice.

Le case farmaceutiche cercano di far attribuire ad un farmaco lo *status* di “orfano” per ottenere gli incentivi previsti dall'*Orphan Drugs Act* e successive modifiche.

È indubbio che il mercato dei farmaci orfani sia crescente: nel 2015 sono stati spesi negli Stati Uniti, 157 miliardi di dollari per l'acquisto di farmaci orfani e questi numeri sono in costante aumento.

Questi guadagni si devono al costo dei farmaci orfani, il quale è di circa venti volte superiore a quello di un medicinale *standard*.

Un altro abuso della normativa citata è dato dalla classificazione come “orfani” di farmaci che successivamente vengono utilizzati per altre malattie non rare. I farmaci orfani possono essere utilizzati anche come farmaci *off-label* e questo comporta un accrescimento dei soggetti a cui il farmaco può essere somministrato e di conseguenza un accrescimento nelle vendite.

Il Congresso ha inoltre cercato di modificare il diritto di esclusiva collegato all'ottenimento della qualifica di farmaco orfano, dato che come conseguenza di esso se più case farmaceutiche avessero studiato il medesimo principio attivo, solo una di esse avrebbe potuto ottenere gli incentivi previsti dall'ODA.

Questa volontà ha incontrato diverse opposizioni da parte delle case farmaceutiche e delle associazioni a tutela dei pazienti affetti da malattie rare, temendo che possa portare ad un disinteresse nella ricerca.

Altro fenomeno particolare è il c.d. “*black box phenomenon*”. Il costo dei farmaci orfani è necessario per ripagare quanto sostenuto dall'azienda farmaceutica per il loro studio, sviluppo e produzione, ma i costi effettivi non possono essere divulgati in base alla normativa sui segreti aziendali. La conseguenza di questi prezzi eccessivi è che le assicurazioni non coprono il costo del medicinale e solo i soggetti che si trovano in una situazione economicamente favorevole possono acquistare il farmaco orfano.

Particolare è anche il c.d. *salami slicing*. Questo evento comporta la richiesta di esclusiva di mercato da parte della casa farmaceutica per un farmaco orfano utilizzato per una malattia rara e successivamente richiederla per una diversa malattia rara, prolungando il monopolio.

Nonostante queste derive illecite dell'applicazione dell'ODA, non si può non osservare i benefici che questo ha apportato al settore del farmaco orfano e ai pazienti affetti da malattie rare negli Stati Uniti¹¹⁰.

3. *La normativa europea*

Delle malattie rare e dei farmaci orfani non si occupano solamente le singole normative nazionali, ma è una tematica che viene disciplinata anche a livello europeo e internazionale.

In particolare l'Unione Europea ha consentito un aumento della ricerca e dello sviluppo dei farmaci orfani, garantendo una maggiore attenzione ai pazienti affetti da malattie rare ed alle loro famiglie. Queste malattie riguardano nella maggior parte dei casi soggetti in età pediatrica e provocano spesso sintomi debilitanti e che richiedono costante assistenza, negli adulti come nei bambini, pertanto un sostegno alle famiglie è essenziale.

Questo ha comportato un aumento degli investimenti in un settore prima trascurato ed un accrescimento dello *strandard* di salute garantito ai cittadini europei grazie al combinato del Regolamento sui farmaci orfani ed il Regolamento pediatrico.

Questi due regolamenti, così come evidenziato dalla Commissione europea nel rapporto del 2020, hanno avuto una grande influenza sulla garanzia del diritto alla salute dei pazienti affetti da malattie rare.

È necessario però ricordare, che nonostante questi interventi abbiano sicuramente migliorato la situazione precedente, ancora il 95% delle malattie rare non hanno una terapia adeguata¹¹¹.

¹¹⁰ A. Sandulli, *Orphan drugs for the treatment of rare diseases. A comparative public law perspective*, Italian Journal of Public Law, vol. 11, Issue 2/2019, pp. 490-493.

¹¹¹ E. Mancini (a cura di), *Questa volta è una zebra*, Consiglio Nazionale delle Ricerca Edizioni, Roma, 2021, I. R. Pavone, L. Durst, *Diritti fondamentali dei pazienti affetti da malattie rare nella prospettiva internazionalistica*, pp. 32-34.

3.1. *L'evoluzione normativa della disciplina del farmaco orfano nell'Unione Europea*

La disciplina europea sul farmaco orfano viene introdotta circa venti anni dopo quella statunitense e ad essa si ispira.

A livello europeo viene considerata “malattia rara” quella che non colpisce più di 5 persone su 10.000, considerando la popolazione dei Paesi europei, dovrebbero essere circa 246.000 pazienti.

Le malattie rare esistenti nell'Unione Europea sono tra le 5.000 e le 8.000, colpendo circa il 6-8% della popolazione.

Come già esposto, le malattie rare possono derivare da diversi fattori, ma sono nella maggior parte dei casi malattie genetiche, così come tendono a manifestarsi maggiormente nei bambini, ma più del 50% esse non si manifesta fino all'età adulta¹¹².

Nell'Unione Europea la salute e l'equo accesso alle cure mediche sono una tematica di particolare rilevanza. L'art. 35 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea stabilisce infatti che *“ogni individuo ha diritto di accedere alla prevenzione sanitaria e di ottenere cure mediche alle condizioni stabilite dalle legislazioni e prassi nazionali. Nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche ed attività dell'Unione è garantito un livello elevato di protezione della salute umana”*.

Per questo motivo la legislazione europea si è interessata ai soggetti affetti da malattie rare, introducendo diversi Regolamenti a riguardo: il Regolamento sui farmaci orfani (Regolamento n. 141/2000), il Regolamento n. 847/2000 a complemento del primo e a specifica di alcuni dei concetti in esso contenuti e il Regolamento sui prodotti medicinali per uso pediatrico (Regolamento n. 1901/2006), in modo anche i malati rari possano godere delle medesime opportunità di cura, ricerca e sviluppo a livello scientifico e farmaceutico dei soggetti affetti da malattie più frequenti.

La tutela della salute non è una materia di competenza europea, la sua regolamentazione rimane tra quelle di competenza degli Stati membri, questo considerando anche le diversità che presentano i diversi territori facenti parte dell'Unione Europea. L'attività europea consiste, quindi, in un mero coordinamento tra le attività realizzate dalle

¹¹² R. Joppi, *I farmaci orfani nell'Unione Europea e in Italia, European and Italian regulation on orphan products*, Farmacoeconomia. Health economics and therapeutic pathways, 2013; 14 (2), pp. 89-90.

autorità nazionali e a garantire una comunicazione costante tra queste ultime e la Commissione¹¹³.

Il Regolamento n. 141/2000 prevede una procedura unificata a livello di Unione Europea per la qualificazione di un farmaco come “orfano” e disciplina gli “incentivi per favorire la ricerca, lo sviluppo e l’immissione in commercio dei medicinali orfani così qualificati”, come stabilito dall’art. 1 dello stesso.

Alla base di questo regolamento vi sono due principi bioetici che vengono enunciati al Considerando n. 2: *“i pazienti colpiti da affezioni rare dovrebbero avere diritto ad un trattamento qualitativamente uguale a quello riservato agli altri pazienti; occorre quindi promuovere la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione di adeguati medicinali da parte dell’industria farmaceutica; esistono incentivi per lo sviluppo di medicinali orfani dal 1983 negli Stati Uniti e dal 1993 in Giappone”* e al Considerando n. 7: *“i pazienti colpiti da tali affezioni hanno diritto a ricevere medicinali che presentino la stessa qualità, sicurezza ed efficacia garantite agli altri pazienti; i medicinali orfani dovrebbero quindi essere sottoposti alla normale procedura di valutazione; gli sponsor dei medicinali orfani dovrebbero avere la possibilità di ottenere un’autorizzazione comunitaria; allo scopo di facilitare l’ottenimento o il mantenimento di tale autorizzazione; dovrebbe essere previsto un esonero almeno parziale al diritto spettante all’Agenzia; le perdite subite dall’Agenzia per mancati introiti dovrebbero essere compensate dal bilancio comunitario”*.

Fondamentale è anche quanto sottolineato nel Considerando n. 8, all’interno del quale viene chiarito come, dallo studio dell’esperienza degli Stati Uniti e del Giappone, si possa evincere che l’incentivo migliore sia la garanzia di un’esclusiva di mercato che permetta all’azienda farmaceutica di recuperare quanto speso per lo studio, sviluppo e commercializzazione del farmaco orfano, proseguendo poi nel sottolineare come la mera tutela dei dati ai sensi dell’art. 4, paragrafo 8, let. a), punto iii), della Direttiva 65/65/CEE non sia sufficiente a tale scopo.

¹¹³ E. Mancini (a cura di), *Questa volta è una zebra*, Consiglio Nazionale delle Ricerca Edizioni, Roma, 2021, I. R. Pavone, L. Durst, *Diritti fondamentali dei pazienti affetti da malattie rare nella prospettiva internazionalistica*, pp. 24-25.

Viene poi chiarito come l'esclusiva di mercato debba essere adottata in modo coordinato nei diversi Stati membri, comportando altrimenti un pericolo per la concorrenza nel mercato unico.

L'art. 3 del Regolamento, rubricato "criteri per l'assegnazione della qualifica", stabilisce che lo sponsor (persona fisica o giuridica, stabilita nella Comunità, che richieda oppure abbia ottenuto la qualifica di medicinale orfano per un determinato medicinale (art. 2 let. c)) deve dimostrare per ottenere la qualifica di farmaco orfano per un determinato medicinale:

- a. che sia finalizzato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di una patologia che porta ad una minaccia per la vita o ad una debilitazione cronica e che colpisce non più di 5 individui su 10.000 nell'Unione Europea al momento in cui viene presentata la domanda ovvero che sia destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di una affezione che comporta una minaccia per la vita oppure di una patologia il cui medicinale destinato al suo trattamento, in mancanza di incentivi, è poco probabile che porti ad una commercializzazione redditizia;
- b. che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale affezione autorizzati dall'Unione Europea oppure, se esistenti, che il medicinale in questione ha effetti benefici significativi per le persone colpite dalla malattia¹¹⁴.

Per esaminare le domande, consigliare la Commissione in relazione all'attuazione di politiche in materia di medicinali orfani e assisterla nell'ambito di discussioni internazionali e di linee guida, viene istituito in seno all'EMA il Comitato per i medicinali orfani¹¹⁵.

Questo comitato è composto da un membro nominato da ciascuno Stato, tre membri nominati dalla Commissione a rappresentanza delle organizzazioni dei pazienti e tre membri nominati dalla Commissione in base alle raccomandazioni dell'EMA.

Per quanto attiene alla procedura di assegnazione della qualifica, il Regolamento istituisce una c.d. *two steps procedure*, disciplinata dagli artt. 5 ss. del Regolamento.

¹¹⁴ Art. 3, Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani.

¹¹⁵ Art. 4, Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani.

La domanda deve essere presentata all'EMA, in qualunque stadio dello sviluppo del medicinale ma sempre prima della presentazione della domanda di immissione in commercio.

La domanda deve contenere determinate informazioni, come per esempio in quali delle casistiche di cui all'art. 3 si ritiene di appartenere, quale sia in principio attivo e le indicazioni terapeutiche.

L'EMA deve verificare la validità delle domande e redigere una relazione per il Comitato, il quale deve emettere un parere entro novanta giorni dalla domanda, raggiungendo un accordo a maggioranza di due terzi nella redazione del parere.

Se il Comitato ritiene che non sussistano le condizioni prescritte all'art. 3 del Regolamento, lo sponsor può presentare motivazioni entro novanta giorni dal ricevimento del parere. Una volta lette le motivazioni dello sponsor, il Comitato può modificare la propria posizione.

Una volta raggiunto il parere definitivo, esso viene trasmesso alla Commissione, la quale entro trenta giorni adotta una decisione. Nel caso in cui non ritenga di conformarsi al parere del Comitato dovrà seguirsi la procedura di cui all'art. 10 bis, paragrafo 2.

Il medicinale, ottenuta la qualifica di orfano, viene iscritto all'interno del Registro comunitario dei medicinali orfani e lo sponsor dovrà presentare ogni anno all'EMA una relazione concernente lo sviluppo del medicinale.

Alla scadenza dell'esclusiva di mercato, su richiesta dello sponsor oppure se si accerta che il farmaco non rientra nella casistica di cui all'art. 3 del Regolamento, esso viene cancellato dal Registro.

Il medicinale così classificato come orfano ottiene l'autorizzazione all'immissione in commercio coerentemente con quanto stabilito del Regolamento (CEE) n. 2309/1993, oppure mediante la concessione da parte di tutti gli Stati membri dell'autorizzazione all'immissione in commercio secondo quanto stabilito dagli artt. 7 e 7-bis della Direttiva 65/65/CEE o l'art. 9, paragrafo 4 della Direttiva 75/319/CEE del Consiglio del 20 maggio 1975, relative al reciproco riconoscimento e al ravvicinamento delle disposizioni legislative.

L'azienda farmaceutica ottiene un'esclusiva di mercato della durata di anni dieci, che può essere ridotta a sei anni se alla scadenza del quinto anno di esclusiva si dimostra che il farmaco non rientra più nei criteri stabiliti dall'art. 3.

È possibile che venga introdotto sul mercato un medicinale simile e con le stesse indicazioni terapeutiche se il titolare dell'esclusiva abbia dato il suo consenso, se quest'ultimo non è in grado di fornire una quantità di farmaco sufficiente a soddisfare i bisogni dei pazienti oppure se il richiedente dimostri la maggiore sicurezza, efficacia o che il proprio farmaco sia clinicamente superiore rispetto al farmaco orfano autorizzato.

In base all'art. 9 del Regolamento, l'azienda farmaceutica può comunque disporre di ulteriori incentivi, messi a disposizione dell'Unione Europea o dagli Stati membri, per la produzione, la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani.

Ad oggi la maggior parte dei farmaci registrati dall'EMA sono indicati per il trattamento di malattie polmonari, malattie ematologiche non oncologiche, malattie del metabolismo, del sistema nervoso e patologie cardiache¹¹⁶.

Non trascurabile è poi il Regolamento (CE) n. 847/2000 della Commissione del 27 aprile 2000, ad integrazione del Regolamento n. 141/2000.

L'art. 1 del Regolamento n. 847/2000 afferma che la sua finalità nello stabilire quali siano i fattori da prendere in considerazione nell'attuazione dell'art. 3 del Regolamento n. 141/2000, oltre che dare una definizione delle espressioni "medicinale simile" e "medicinale clinicamente superiore" per l'attuazione dell'art. 8 del Regolamento n. 141/2000.

Per quanto riguarda i fattori che devono essere valutati nell'applicazione dell'art. 3 del Regolamento sui farmaci orfani, viene chiarito che insieme alla documentazione per richiedere la qualifica del farmaco come orfano deve essere comprovato che la malattia colpisce non più di 5 individui su 10.000 al momento della presentazione della domanda, deve essere descritta dettagliatamente l'affezione per la quale il farmaco viene sviluppato, con letteratura scientifica a dimostrazione che si tratti di una minaccia per la vita o una debilitazione cronica.

Per una più equa allocazione degli incentivi concessi alle case farmaceutiche la documentazione deve allegare anche eventuali finanziamenti già percepiti, sia a livello

¹¹⁶ R. Joppi, *I farmaci orfani nell'Unione Europea e in Italia, European and Italian regulation on orphan products*, Farmacoeconomia. Health economics and therapeutic pathways, 2013; 14 (2), p. 94.

comunitario sia a livello extracomunitario, oltre che un prospetto con i costi che lo *sponsor* ritiene di dover sostenere per lo sviluppo in seguito alla presentazione della domanda, i costi che ha sostenuto in passato e che prevede di sostenere nei primi dieci anni di immissione in commercio del medicinale orfano.

Per quanto attiene alle definizioni date Regolamento n. 847/2000, significative sono quelle di: “beneficio significativo” intendendosi “*un miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista clinico o dal punto di vista della cura generale*”, “medicinale simile” intendendosi “*un medicinale contenente uno o più principi attivi simili a quelli contenuti in un medicinale orfano già autorizzato, con la stessa indicazione terapeutica*” e di “medicinale clinicamente superiore”, ossia “*quel medicinale che apporta un significativo beneficio terapeutico o diagnostico rispetto al medicinale orfano autorizzato, a seguito di uno o più dei seguenti effetti: maggiore efficacia rispetto ad un medicinale orfano autorizzato [...], maggiore sicurezza per una frazione considerevole della o delle popolazioni target [...], in casi eccezionali, ove non sia dimostrata né una maggior efficacia né una maggiori sicurezza, una dimostrazione che il medicinale dia un sensibile contributo, per altra via, alla diagnosi o alla cura del paziente*”¹¹⁷.

Con la decisione della Commissione del 30 novembre 2009, (2009/872/CE), viene istituito un Comitato di esperti sulle malattie rare presso la Commissione stessa, composto da cinquantuno membri.

Il Comitato ha diversi compiti, tra i quali: assistere la Commissione nell’attuare attività nel campo delle malattie rare, favorire scambi di esperienze, prassi e politiche tra i diversi Stati membri. Per conseguire questi obiettivi, il Comitato deve coadiuvare la Commissione nel monitoraggio e diffusione delle misure adottate a livello di Unione Europea, esaminando i risultati e proponendo dei miglioramenti, se necessari, delle misure attuate, emettendo pareri e raccomandazioni (sia su richiesta della Commissione sia di propria iniziativa), assistendo la Commissione nella cooperazione internazionale sul tema delle malattie rare, aiutando nell’elaborare orientamenti e raccomandazioni e presentando un relazione annuale alla Commissione sulle proprie attività¹¹⁸.

¹¹⁷ Art. 2, Regolamento (CE) n. 847/2000 della Commissione, del 27 aprile 2000.

¹¹⁸ Artt. 2-3, Decisione della Commissione del 30 novembre 2009, 2009/847/CE.

Come già accennato le malattie rare colpiscono largamente la popolazione pediatrica, ma il 50% dei farmaci necessari per il trattamento delle malattie rare vengono sviluppati considerando solamente la popolazione adulta.

Per questo motivo il Regolamento n. 1901/2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico afferma al Considerando nr. 4 che *“il presente regolamento mira [...] a garantire che i medicinali utilizzati nella popolazione pediatrica siano oggetto di una ricerca etica di qualità elevata, e di un’ autorizzazione specifica per l’uso pediatrico, nonché a migliorare le informazioni disponibili sull’uso dei medicinali nelle diverse popolazioni pediatriche”*.

Il numero di studi realizzati sui bambini è nettamente inferiore rispetto a quello degli studi realizzati sulla popolazione adulta, questo è dato dall’etica medica che fino agli anni ‘80 vietava i *trial* clinici sui bambini per evitare che potessero sfociare in situazioni di abuso.

Come conseguenza della mancanza di studi su pazienti pediatrici si è avuta una carenza di informazioni relative alla somministrazione e agli eventuali effetti avversi o benefici di un determinato medicinale su questa fascia della popolazione particolarmente interessata dalle malattie rare, soprattutto di origine genetica.

Il Regolamento, così come la Convenzione europea sui diritti umani e la biomedicina, ammettono la ricerca non terapeutica su minori e i *trials* clinici, ma solamente se essi sono necessari dal punto di vista scientifico.

Gli obiettivi di questo Regolamento sono: ottenere delle ricerche cliniche di qualità sugli effetti dei medicinali sui bambini, assicurare che i medicinali siano autorizzati con somministrazioni appropriate all’età e aumentare la disponibilità di informazioni sui medicinali per l’utilizzo in età pediatrica.

Il Regolamento garantisce degli incentivi per le aziende farmaceutiche per valutare l’utilizzabilità del farmaco nei bambini, in modo da avere una ricompensa per i costi aggiuntivi di ulteriori sperimentazioni.

Generalmente i *trials* clinici sui bambini devono essere condotti parallelamente a quelli sugli adulti e l’azienda farmaceutica deve accordarsi con l’*Agency of Paediatric Research* su un Piano di Investigazioni Pediatrico.

È possibile derogare a questi *trials* paralleli se la casa farmaceutica dimostri di sviluppare un farmaco utilizzabile per affezioni che si manifestano solamente in età adulta.

La più recente Comunicazione della Commissione in materia di farmaci orfani è la Comunicazione 2022/C440/02.

Questa Comunicazione indica delle linee direttrici relative alla forma e al contenuto delle domande per l'assegnazione delle qualifica di farmaco orfano ad un determinato medicinale.

Per quanto attiene alla tempistica per la presentazione delle domande, come già spiegato precedentemente, lo *sponsor* può realizzare la richiesta in ogni stadio dello sviluppo del medicinale ma comunque prima della domanda all'autorizzazione all'immissione in commercio dello stesso. Viene qui sottolineato che se la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è già stata presentata, all'EMA o in un Stato membro, "il prodotto non è più ammissibile a essere qualificato per un'affezione orfana che include l'indicazione terapeutica proposta nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, anche se l'autorizzazione all'immissione in commercio non è ancora stata concessa"¹¹⁹.

Lo *sponsor* può chiedere la qualifica di medicinale orfano per un farmaco che è stato già approvato, ma deve riguardare un'affezione orfana diversa rispetto a quella nell'indicazione terapeutica approvata.

Per quanto riguarda la lingua di riferimento, le domande devono essere redatte in lingua inglese.

Nella domanda, specifica la Commissione, devono essere poi date determinate informazioni come: la denominazione delle sostanze attive, l'affezione orfana che si ritiene di trattare con il medicinale, le modalità di somministrazione, informazioni circa la capacità dell'affezione orfana di minacciare la vita del soggetto o di essere debilitante, la presenza o meno di altri metodi di diagnosi, terapia o profilassi per quella determinata malattia, la motivazione che porta a ritenere questi metodi non soddisfacenti.

¹¹⁹ Comunicazione della Commissione, 2022/C440/02, *Linee direttrici sulla forma e il contenuto delle domande di assegnazione della qualifica di medicinale orfano e sul trasferimento delle qualifiche da uno sponsor all'altro.*

3.2. *Gli obiettivi dell'Unione Europea in tema di malattie rare*

L' 11 novembre 2008 la Commissione realizza una Comunicazione al Parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle Regioni, chiamata "Le malattie rare: una sfida per l'Europa", all'interno della quale vengono posti obiettivi che l'Unione Europea si prefigge di raggiungere in tema di malattie rare.

Come ricordato diverse volte, le malattie rare hanno nella maggior parte dei casi origine genetica, autoimmune, tumorale e in alcuni casi derivano da malformazioni congenite oppure hanno origine infettiva o tossica. Lo studio relativo a queste malattie ha però consentito delle scoperte importanti in ambito medico anche in riferimento a malattie maggiormente diffuse, come per esempio l'obesità e il diabete.

La Commissione vuole cercare di raggiungere una cooperazione maggiore tra i diversi Stati membri, in modo tale da ottenere il meglio dalle poche informazioni che sono disponibili riguardo a queste affezioni, migliorando i tempi di diagnosi e di accesso alle cure, in quanto un ritardo nelle stesse è spesso causa di danni alla salute fisica e psicologica del paziente, oltre che un ostacolo al miglioramento della sua qualità di vita¹²⁰.

L'Unione Europea si impegna ad uniformare i servizi di assistenza, diagnosi e terapia erogati dai diversi Stati membri, in quanto per alcuni di essi è ancora difficoltoso venire incontro alle diverse esigenze che questi pazienti presentano.

In questa Comunicazione la Commissione incoraggia in modo particolare la collaborazione e la cooperazione tra gli Stati, sostenendo al punto n. 3 come una corretta e ampia divulgazione delle informazioni sia la base per un corretta diagnosi e cura delle malattie rare.

A favorire ciò, la Commissione si impegna ad istituire un sistema di codifica e classificazione a livello europeo per una migliore diffusione delle conoscenze.

Viene inoltre raccomandato che gli Stati membri omologhino i loro servizi di assistenza medico-sanitaria basandosi sulle migliori pratiche esistenti.

Riferimento internazionale per la codifica e la classificazione delle malattie rare è la "Classificazione internazionale delle malattie rare" (ICD), coordinata dall'OMS, la

¹²⁰ Comunicazione della Commissione 11 novembre 2008 n. 679, *Le malattie rare: una sfida per l'Europa*, punti nr. 1 e 2.

Commissione promuove al punto n. 4.2 di migliorare la codifica e la classificazione delle malattie rare mediante una revisione della ICD, istituendo un apposito gruppo di lavoro.

Fondamentali sono poi le informazioni raccolte e divulgate dal *data base "Orphanet"*.

Gli obiettivi che la commissione vuole raggiungere mediante la migliore divulgazione e raccolta di informazioni a livello Europeo sono: “garantire uno scambio di informazioni grazie alle reti europee di informazione esistenti, favorire una migliore classificazione delle varie malattie, elaborare strategie e meccanismi per lo scambio di informazioni tra e parti interessate, raccogliere dati epidemiologici comparabili a livello comunitario, favorire lo scambio delle migliori pratiche e definire misure a favore di categorie di pazienti”¹²¹.

La Commissione sottolinea, inoltre, l’importanza della realizzazione di *test* biologici, spesso genetici, e di *screening* per ottenere una diagnosi e, ove possibile, incentiva attività di prevenzione primaria.

Viene incentivata la ricerca e lo sviluppo in questo ambito favorendo un dialogo tra le aziende farmaceutiche e le autorità che propongono finanziamenti, tentando di eliminare gli ostacoli maggiori all’individuazione di una terapia: l’incomprensione del meccanismo patofisiologico alla base dell'affezione, la mancanza di sostegno nelle prime fasi di sviluppo e lo scarso interesse delle aziende farmaceutiche.

In conclusione, si propone una collaborazione coerente a livello degli Stati membri e dell’Unione Europea.

Nel 2014 la Commissione rilascia una Relazione al Parlamento, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni, relativa all’esecuzione della Comunicazione del 2008.

Nel 2009 solo Bulgaria, Francia, Portogallo e Spagna avevano adottato dei piani nazionali relativi alle malattie rare, mentre nel 2014 sono sedici gli Stati membri ad aver attuato piani o strategie nazionali per le malattie rare, tra di essi: Regno Unito,

¹²¹ Comunicazione della Commissione 11 novembre 2008 n. 679, *Le malattie rare: una sfida per l’Europa*, punto nr. 4.4.

Germania, Paesi Bassi e il Belgio. In alcuni di questi Paesi vengono contemplati come malattie rare anche alcuni tipi di tumori¹²².

Tutti gli Stati membri si sono impegnati nel garantire che la malattie rare siano codificate nei sistemi di informazione sanitaria. Essi utilizzano i sistemi di ICD-9 o ICD-10 di Classificazione internazionale delle malattie, nei quali però sono assenti la maggior parte delle malattie rare e per questo motivo si cerca di promuovere l'utilizzo del sistema ICD-11 dell'OMS, a garanzia della presenza delle malattie rare.

L'Unione Europea ha finanziato circa 120 progetti per collaborare nella ricerca attraverso il “settimo programma quadro di innovazione e sviluppo tecnologico” (7 PQ), attribuendo ad essi oltre 620 milioni di euro.

La Commissione procede sottolineando l'importanza dei registri e i *data base* dei pazienti, che permettono di ottenere un numero di dati sufficiente per la ricerca epidemiologica e clinica, valutare la fattibilità delle sperimentazioni, valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia. A gennaio 2014 i registri delle malattie rare erano 588.

Fondamentale è anche la partecipazione delle associazioni dei pazienti, le quali hanno un contatto diretto con gli stessi e possono dare maggior voce alle necessità che questi manifestano.

Per quanto attiene invece allo *screening* e alla prevenzione attiva, la Commissione ha rilevato che nella maggior parte degli Stati è presente un organo che si occupa di *screening* neonatale. Il numero di questi però può variare, per esempio la Finlandia dispone di un unico organo addetto, mentre in Austria il numero sale a ventinove¹²³.

3.3. *L'assistenza sanitaria trans-frontaliera dei pazienti affetti da malattie rare*

Dell'assistenza sanitaria trans-frontaliera si occupa la direttiva n. 2011/24/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 9 marzo 2011, volta a garantire qualità e sicurezza nelle cure dei pazienti nell'ambito dell'Unione Europea.

Questa direttiva si fonda sull'art. 114 del TFUE perché vuole “migliorare il funzionamento del mercato interno e la libera circolazione di merci, persone e servizi”,

¹²² Comunicazione della Commissione 5 settembre 2014 n. 548, *Relazione della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni sull'esecuzione della Comunicazione della Commissione n. 679/2008*, punto n. 2.

¹²³ Comunicazione della Commissione 5 settembre 2014 n. 548, punti nr. 4-7-9.

in quanto volta a garantire una mobilità dei pazienti e a promuovere la cooperazione tra i diversi Stati membri in materia.

In base all'art. 7 della Direttiva lo Stato di affiliazione (definito dall'art. 3, lett. c. come "lo Stato membro competente a concedere alla persona assicurata un'autorizzazione preventiva a ricevere cure adeguate al di fuori dello Stato membro di residenza") deve rimborsare al paziente assicurato i costi sostenuti nello Stato di cura per ottenere assistenza sanitaria se la persona ha diritto a ricevere queste prestazioni nello Stato di affiliazione.

Lo Stato di cura (così come lo Stato di affiliazione) deve istituire almeno un punto di contatto nazionale (PCN), il quale ha funzioni informative relative alle prestazioni sanitarie, ai diritti del paziente, ai meccanismi di tutela, oltre che sui termini e condizioni per il rimborso dei costi.

I PCN devono cooperare tra loro e con la Commissione per garantire un adeguato scambio di informazioni.

L'autorizzazione preventiva da parte dello Stato di affiliazione ad ottenere il rimborso dei costi sostenuti per l'assistenza sanitaria è accettabile solo in caso di accesso a cure di elevata qualità, con la finalità di contenere i costi ed evitare uno spreco delle risorse finanziarie oppure quando vi siano "gravi e specifiche preoccupazioni quanto alla qualità o alla sicurezza"¹²⁴ delle prestazioni.

Ovviamente le persone affette da malattia rara hanno diritto alle stesse possibilità di accedere alle cure e ad ottenere trattamenti della medesima qualità di soggetti affetti da malattie che si manifestano con una percentuale maggiore nella popolazione.

La Direttiva, trattando delle malattie rare, prevede delle disposizioni specifiche, al fine di garantire trattamenti sanitari adeguati a questi pazienti, così come maggiori possibilità di diagnosi tempestiva.

Fondamentali sono i PCN, che concorrono all'obiettivo posto dalla Commissione di ottenere una migliore e più rapida diffusione delle informazioni relative alle malattie rare tra i professionisti.

¹²⁴ Direttiva n. 2011/24/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011, art. 8, par. 2, lett. a)

Per quanto attiene all'autorizzazione preventiva, essa viene rilasciata in seguito ad una valutazione clinica, che nell'ambito delle malattie rare viene affidata a professionisti che siano esperti nel settore.

Infine, l'art. 13 della direttiva, rubricato "malattie rare", stabilisce che la Commissione sostiene gli Stati membri nella cooperazione per migliorare la diagnosi e la cura di queste particolari affezioni e questo in due modi: da un lato rimanda al *data base Orphanet* e alle reti di riferimento europee per permettere ai professionisti di conoscere gli strumenti a disposizione dell'Unione Europea per giungere a queste diagnosi, dall'altro rende i pazienti, i professionisti del settore sanitario e anche gli organismi che si occupano del finanziamento dell'assistenza sanitaria, consapevoli degli strumenti offerti dal Regolamento (CE) n. 883/2004 per trasferire i soggetti affetti da malattie rare in Stati membri diversi, per avere maggiori possibilità di ottenere una diagnosi o una cura che non sono disponibili nello Stato di affiliazione¹²⁵.

4. *La normativa italiana*

Nell'assistenza dei pazienti affetti da malattie rare entrano in gioco una ampia gamma di diritti costituzionalmente tutelati.

I pazienti affetti da malattie rare costituiscono una minoranza, infatti, queste affezioni colpiscono circa 2 milioni di persone in Italia. Per questo motivo, la loro tutela è connessa agli artt. 2 e 3 della Costituzione e quindi al principio di eguaglianza, non discriminazione e solidarietà.

Ovviamente entra in gioco anche l'art. 32 della Costituzione che tutela il diritto alla salute, la distribuzione delle competenze tra Stato e Regioni e la libertà e il sostegno alla ricerca scientifica di cui all'art. 9 della Costituzione, soprattutto in relazione allo studio di farmaci e trattamenti per le malattie rare.

Entrano poi in gioco anche il diritto alla riservatezza e la tutela della dignità umana, ed è proprio quest'ultima il cardine principale nella normativa a tutela dei pazienti affetti da queste patologie.

Le criticità principali che queste persone incontrano sono: i lunghi tempi per ottenere una diagnosi, le differenziazioni di cure e servizi a livello regionale, la mancanza di

¹²⁵ A. Perfetti, *La tutela della salute nell'Unione Europea attraverso l'azione nel campo delle malattie rare*, Saggi - DPCE online, n. 1/2017, ISSN: 2037-6677, pp. 42-45.

terapie e di assistenza e la mancanza di informazioni a riguardo, aggravata dal fatto che queste patologie sono molto diverse tra di loro, caratterizzate da una particolare complessità clinica e con una incidenza molto bassa nella popolazione.

Il decreto del Ministro della Salute n. 279/2011 inserisce le malattie rare all'interno dei LEA. Questa scelta è espressiva della consapevolezza del legislatore circa la difficoltà nel garantire il diritto alla salute di questi soggetti, insieme ai principi garantiti dalla Legge n. 833/1978, e la necessità di pareggio del bilancio, configurata come vincolo costituzionale dall'art. 81 Cost.

Nonostante ciò, è stato più volte sottolineato dalla Corte Costituzionale che il diritto alla salute è sottoposto ad un "bilanciamento ineguale" rispetto alle esigenze economiche di bilancio, che devono essere considerate subordinate rispetto alla tutela della dignità umana¹²⁶.

4.1. *L'evoluzione della normativa italiana*

L'Italia si occupa di malattie rare e farmaci orfani già a partire dal 1998 e i diversi interventi normativi si sviluppano contestualmente alla disciplina Europea.

La tutela della salute dei malati rari e la loro sorveglianza viene inserita per la prima volta nel Piano Sanitario Nazionale 1998-2000, il quale prevede delle iniziative per garantire sostegno alla ricerca, diagnosi tempestiva e promozione di attività di prevenzione.

Il Decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124, all'art. 5 inserisce le malattie rare tra le affezioni che danno diritto all'esenzione alla partecipazione per le prestazioni sanitarie¹²⁷.

Il Decreto Ministeriale del 18 maggio 2001, n. 279, disciplina le esenzioni riconosciute ai soggetti affetti da malattie rare, come previsto dal Decreto legislativo n. 124/1998, utilizzando specifici criteri come: la gravità e la rarità della patologia, il grado di invalidità, la gravosità della partecipazione, la difficoltà nella realizzazione di una diagnosi e nell'individuazione delle prestazioni assistenziali adeguate.

¹²⁶ L. Durst, *Il quadro normativo sulle malattie rare in Italia, tra principi costituzionali e futuro del sistema sanitario*, federalismi.it - rivista di diritto pubblico italiano, comparato, europeo, n. 30/2020, pp. 203-206 e pp. 209-213.

¹²⁷ www.iss.it, Istituto Superiore di Sanità, *Malattie rare in Italia: normativa di riferimento*, pubblicato il 17.10.2014 e modificato il 17.02.2020.

Inoltre, istituisce un sistema di presidi accreditati per la diagnosi delle malattie rare, che compongono una “rete diagnostica, clinico-assistenziale ed epidemiologica”, ossia il Registro Nazionale delle Malattie Rare (presso l’ISS), il quale si coordina con i registri regionali e sovranazionali. Tutte le Regioni, ad oggi, hanno stabilito formalmente quelli che sono i presidi accreditati della Rete Nazionale Malattie Rare.

L’individuazione degli stessi a livello regionale permette di adeguarsi meglio a quelle che sono le esigenze tipiche di un determinato territorio¹²⁸.

Il Piano Sanitario Nazionale 2003-2005 riconosce che la malattie rare sono un problema sociale e sottolinea l’importanza della rete nazionale malattie rare, costituita dalle reti regionali e dei presidi individuati nelle diverse Regioni.

Nel 2008 viene istituito, con Decreto del Presidente dell’ISS, il Centro Nazionale Malattie Rare¹²⁹.

Questo Centro svolge diverse attività, ma tra le principali vi sono: il monitoraggio, mediante i Registri Malattie Rare, in modo da garantire una maggiore sorveglianza e dei dati epidemiologici dettagliati, attività di prevenzione, prestando una particolare attenzione alle malformazioni congenite e realizzando *screening* neonatali e la promozione di iniziative di ricerca¹³⁰.

Il primo Piano Nazionale Malattie Rare viene adottato per il triennio 2013-2016. Esso è uno strumento che permette di adottare degli obiettivi condivisi da tutti i soggetti che operano in questo settore. Le autorità coinvolte hanno così una strategia comune da seguire che si protrae nel medio periodo.

Queste vengono raggruppate in un Comitato, il quale ha il compito di dettare delle linee guida per l’attuazione del Piano.

Il Piano individua delle attività volte a migliorare la rete nazionale, che vi sia una pianificazione capace di minimizzare le differenze nell’offerta di servizi tra le diverse Regioni in modo tale che tutti i pazienti affetti da malattie rare possano essere sottoposti a cure adeguate e in strutture qualificate e competenti, attività per ridurre il ritardo nella

¹²⁸ E. Mancini (a cura di), *Questa volta è una zebra*, Consiglio Nazionale delle Ricerca Edizioni, Roma, 2021, I. R. Pavone, L. Durst, *Normativa nazionale in materia di assistenza sanitaria per i pazienti affetti da malattie rare e ruolo delle associazioni dei pazienti*, p. 37-41; www.iss.it, *Registro Nazionale Malattie Rare*, pubblicato il 06.10.2013 e modificato il 27.09.2021.

¹²⁹ www.iss.it, *ibidem*.

¹³⁰ www.iss.it, *Centro Nazionale Malattie Rare*, pubblicato il 04.11.2019, modificato il 14.12.2023.

diagnosi, migliorare la raccolta dei dati epidemiologici e stabilisce l'esigenza di aggiornare i LEA e l'elenco delle malattie rare del Decreto Ministeriale n. 279/2001. Questa esigenza viene soddisfatta con il DPCM del 12 gennaio 2017, il quale aggiorna l'elenco e aggiunge nei LEA 110 nuove affezioni rare. Il diritto all'esenzione, viene specificato, non riguarda la singola malattia rara, ma gruppi di patologie a cui queste sono riferibili, diventando quindi un elenco aperto.

Con riguardo ai farmaci orfani, si incentivano delle azioni volte a ridurre i tempi di attesa per poterne usufruire e per garantire una maggiore disponibilità degli stessi.

Il 24 maggio 2023 viene finalmente approvato in Conferenza Stato-Regioni il PNMR 2023-2026, dopo anni durante i quali la sua approvazione è stata ostacolata principalmente da motivazioni economiche.

Lo studio sulle malattie rare e i farmaci orfani viene finanziato dalle risorse del Fondo sanitario nazionale, la necessità di certezza nello stanziamento di queste risorse era una delle aspettative principali nell'approvazione del nuovo PNMR.

Numerose sono le misure a sostegno delle attività per la tutela dei malati rari: il Fondo Nazionale per le Politiche Sociali, il Fondo Nazionale per le Non Autosufficienze, fondi a sostegno delle famiglie e *caregivers*, i riconoscimenti di invalidità da parte dell'INPS per i soggetto affetti da patologie rare, oltre che le misure emergenziali attuate in favore dei soggetti più deboli nel corso dell'emergenza pandemica.

Molti sono anche gli incentivi per la promozione della ricerca, studio e commercializzazione dei farmaci orfani, come il Fondo 5% dell'AIFA e gli *Early Access Programs*, che si approfondiranno nel capitolo successivo.

Il Rapporto MonitoRare del 2020 conferma quanto già sottolineato dal PNMR 2013-2016 in relazione alla principali criticità in materia di farmaci orfani, ossia: l'eccessiva lunghezza nell'approvazione e delle differenze interregionali che comportano una forte disomogeneità nell'accesso a questi farmaci¹³¹.

¹³¹ E. Mancini (a cura di), *Questa volta è una zebra*, Consiglio Nazionale delle Ricerca Edizioni, Roma, 2021, I. R. Pavone, L. Durst, *Normativa nazionale in materia di assistenza sanitaria per i pazienti affetti da malattie rare e ruolo delle associazioni dei pazienti*, p. 39-46; L. Durst, *Il quadro normativo sulle malattie rare in Italia, tra principi costituzionali e futuro del sistema sanitario*, federalismi.it - Rivista di diritto pubblico italiano, comparato, europeo, n. 30/2020, pp. 213-219.

Il 10 novembre del 2021 viene approvata la Legge n. 175/2021 chiamata “Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani”, entrata in vigore il 12 dicembre 2021.

Questa legge viene presto definita “Testo Unico Malattie Rare”, con la finalità di superare le differenze tra le diverse Regioni.

Il Ministro della Salute ha inoltre approvato un decreto per destinare 100 milioni di euro a progetti di ricerca su tumori e malattie rare.

L’art. 1 della Legge tratta delle sue finalità e afferma che *“la presente legge ha la finalità di tutelare il diritto alla salute delle persone affette da malattie rare, attraverso misure volte a garantire:*

- a. *L’ uniformità dell’erogazione nel territorio nazionale delle prestazioni e dei medicinali, compresi quelli orfani;*
- b. *Il coordinamento e l’aggiornamento periodico dei livelli essenziali di assistenza (LEA) e dell’elenco delle malattie rare;*
- c. *Il coordinamento, il riordino e il potenziamento della Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, istituita dall’articolo 2 del regolamento di cui al decreto del Ministro della sanità 18 maggio 2001, n. 279, di seguito denominata “Rete nazionale per le malattie rare”, comprendente i centri che fanno parte delle Reti di riferimento europee “ERN”, per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare;*
- d. *Il sostegno della ricerca.”.*

All’art. 2 si ritrova la definizione di “malattie rare”, il comma 1 sottolinea che si tratta di malattie che “presentano una bassa prevalenza”, il comma 2 specifica il primo stabilendo che si intende tutte quelle affezioni che colpiscono 5 individui su 10.000.

Allo stesso comma viene data la definizione di malattie “ultra-rare”, ossia quelle che colpiscono 1 individuo su 50.000.

Per la definizione di “farmaco orfano” invece, la Legge non introduce una definizione originale, ma riprende i requisiti di cui all’art. 3 del Regolamento (CE) n. 141/2000.

L’art. 4 si occupa dell’assistenza e del sostegno che devono essere dati ai pazienti e alle loro famiglie. Al comma 1 viene stabilito che i centri individuati dal Decreto n.

279/2001 del Ministro della sanità devono definire un piano diagnostico personalizzato, oltre che un percorso strutturato per il passaggio dall'età pediatrica all'età adulta.

Questo piano deve essere corredato dal consenso informato del paziente o di chi esercita la responsabilità genitoriale, deve poi essere trasmesso ai servizi di Rete nazionale per le malattie rare, i quali hanno il compito di attuarlo.

Vengono posti a carico del Servizio sanitario nazionale: le prestazioni diagnostiche a seguito di sospetto di malattia rara, le prestazioni di monitoraggio clinico, i farmaci di fascia A e di fascia H, le cure palliative e riabilitative di diverso genere.

Insieme all'aggiornamento periodico dei LEA, è previsto che il Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, provveda con decreto all'aggiornamento dell'elenco delle malattie, basandosi sulla classificazione di *Orphanet* e individuandole in gruppi aperti.

Per quanto attiene all'assistenza farmaceutica e all'erogazione dei farmaci orfani, l'art. 5 della Legge stabilisce che i farmaci di fascia A e H sono erogati dalle farmacie presso i presidi sanitari, dalle aziende sanitarie territoriali e dalle farmacie pubbliche e private convenzionate con il SSN.

Viene realizzata una deroga al numero massimo di pezzi prescrivibili per ricetta, stabilendo che, se previsto dal piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato, possono prescriverne più di tre.

Questi farmaci devono essere disponibili in tutte le Regioni e viene ammessa anche l'importazione di farmaci non autorizzati in Italia, ma commercializzati in altri Paesi, anche per un uso non autorizzato nel Paese di provenienza. Questo è possibile solo se la richiesta sia realizzata da una struttura ospedaliera e si trovi nel piano personalizzato del paziente.

L'art. 6 istituisce il Fondo di solidarietà per le persone affette da malattie rare, prevedendo una donazione di 1 milione di euro all'anno a decorrere al 2022.

Con questo fondo non solo vengono finanziate iniziative per garantire il diritto all'istruzione e all'inserimento lavorativo di soggetti affetti da malattie rare, ma sono previsti anche dei fondi per le famiglie e i *caregiver* che li aiutano e sostengono nella vita di tutti i giorni.

L'art. 7 si occupa del Centro nazionale malattie rare, istituito nel 2016, stabilendo che esso svolge attività di ricerca, consulenza e documentazione, relativamente alle malattie rare e ai farmaci orfani, oltre che essere tenuto alla gestione del Registro nazionale delle malattie rare.

Viene istituito con la Legge n. 175/2021 il Comitato nazionale per le malattie rare, assicurando la partecipazione di tutti i soggetti che abbiano interesse nel settore. Esso svolge funzioni di indirizzo e coordinamento, definendo le linee guida per l'attuazione delle politiche nazionali e regionali.

L'art. 9 stabilisce che il Piano nazionale per le malattie rare deve essere adottato ogni tre anni, affermando poi che questo deve essere attuato entro tre mesi dell'entrata in vigore della legge; questo verrà adottato nel 2023.

Le Regioni devono assicurare che vi sia un flusso di informazioni dalle Reti regionali al Centro nazionale per le malattie rare, in modo da garantire un monitoraggio sull'uso delle risorse, la qualità della presa in carico dei pazienti e un monitoraggio epidemiologico.

Le aziende farmaceutiche devono contribuire alla ricerca con un versamento del 2% delle spese sostenute nel corso dell'anno precedente per le attività di promozione rivolte al personale sanitario.

L'art. 12 predispone un credito d'imposta per le spese relative all'avvio di ricerca e sviluppo di protocolli terapeutici o farmaci orfani. Inoltre le imprese farmaceutiche che intendono svolgere ricerche e studi per la produzione di farmaci orfani possono beneficiare di incentivi oggetto di bandi emessi dal ministero dell'Università e della ricerca.

La *ratio* è cercare di superare gli ostacoli economici relativi allo studio, ricerca e produzione di cure per le malattie rare.

Inoltre, il Ministero della salute si impegna a promuovere azioni volte ad assicurare informazione corretta e tempestiva ai malati rari e alle famiglie.

L'art. 15 stanziava diversi incentivi, per un totale di 22.040.000 euro.

Infine, l'art. 16 stabilisce l'applicazione delle disposizioni anche nelle Regioni a Statuto Speciale e nelle province autonome¹³².

Come già accennato in precedenza, nel maggio 2023 viene approvato il nuovo Piano Nazionale Malattie rare 2023-2026.

Questo è uno strumento di fondamentale importanza in quanto permette di determinare l'indirizzo delle attività dello Stato e delle Regioni nel triennio di sua copertura.

In particolare, il PNMR 2023-2026 si articola in dei capitoli verticali e orizzontali: i primi relativi ad azioni specifiche, come la prevenzione, i farmaci, la ricerca e la diagnosi; i secondi si devono considerare trasversali ad altre funzioni, come la formazione, le reti e i registri.

I pilastri fondamentali di questo PNMR sono nove: prevenzione primaria, diagnosi, trattamenti farmacologici e non, percorsi assistenziali, formazione e informazione, Registri e sistemi di monitoraggio della Rete Nazionale Malattie Rare e ricerca scientifica.

Un accento particolarmente marcato viene posto sulla formazione, la quale, viene sottolineato, deve partire dalle università, coinvolgendo gli studenti di medicina, farmacia e delle altre professioni sanitarie.

Viene creato un tavolo di lavoro per creare un *curriculum* condiviso a livello nazionale in modo da garantire uniformità nella preparazione dei futuri addetti ai lavori e sono ad oggi presenti cinque master in tema "malattie rare".

Per l'attuazione del PNMR 2023-2026 è previsto uno stanziamento di 25 milioni di euro da parte del Fondo sanitario nazionale¹³³.

4.2. *Le associazioni dei pazienti*

Le associazioni dei pazienti hanno un ruolo chiave, ossia portare l'attenzione delle istituzioni alle esigenze e alle proposte che provengono dai soggetti affetti da malattia rara o dalle loro famiglie, che quindi ne sono interessati direttamente.

¹³² Legge 10 novembre 2021, n. 175, *Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani*; A. Ferruti, *Il "testo unico" sulle malattie rare: luci ed ombre della legge n. 175/2021*, Sanità Pubblica e Privata, n. 2/2022, pp. 5-12.

¹³³ R. Venturi, *Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026: il ruolo cruciale della formazione*, www.osservatorionazionalemalattierare.it, 02 gennaio 2024; E. Orzes, *Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026, ecco i 9 punti fondamentali*, www.osservatorionazionalemalattierare.it, 28 dicembre 2023.

La funzione delle associazioni dei pazienti viene riconosciuta dalla stessa Legge di istituzione del Servizio sanitario nazionale, ma questa azione nel tempo si è intensificata e ha assunto una maggiore importanza.

L' *empowerment* dei pazienti è la finalità precipua che si propongono di raggiungere queste associazioni. Mediante ciò i pazienti sono in grado di essere maggiormente informati e di poter comunicare con il personale sanitario da una posizione di parità.

Questo particolare ruolo delle associazioni dei pazienti è ancor più palese in quelle che si occupano di patologie rare, data la scarsa conoscenza che si ha sulle stesse, il ritardo diagnostico e l'incisività che queste hanno sulla qualità di vita dei pazienti.

Fondamentale è che queste associazioni assumano un rapporto di collaborazione con le istituzioni nell'assunzione di decisioni in materia.

Il PNMR 2013-2016 prospettava che queste associazioni potessero partecipare in base ad un principio di rappresentanza, ma questo risulta essere particolarmente complicato data la frammentazione che le caratterizza, essendo al 2020, oltre 600.

Si pone, quindi, il problema dei criteri che devono essere presi in considerazione per misurare la rappresentatività di queste associazioni.

La legge delega n. 3 del 2018 sottolineava, inoltre, l'importanza di coinvolgere le associazioni nel definire le procedure di valutazione e autorizzazione della sperimentazione clinica, oltre che nel definire protocolli di ricerca.

Si sta cercando quindi di rendere le associazioni dei pazienti sempre più attive nelle politiche sanitarie, accostando questo ruolo a quelli più classici di portavoce dei bisogni dei pazienti, formazione e *advocacy*.

4.3. *Le Regioni*

L'assistenza territoriale è problematica nel territorio nazionale e questo può essere dovuto ad una cultura sanitaria "ospedalocentrica", oltre che alla scarsità di risorse.

A compensarne la mancanza provvedono le associazioni dei pazienti e le aziende farmaceutiche che producono farmaci orfani, le quali si adoperano per provvedere alla somministrazione a domicilio del farmaco o alla formazione dei professionisti del settore sanitario.

Per migliorare questo sistema di assistenza territoriale scarsamente organizzato, potrebbero introdursi degli accordi tra pubblico e privato. Questo non solo garantirebbe una maggiore efficienza, ma un risparmio per il Servizio sanitario nazionale, potendo questo concludere accordi gratuiti con le case farmaceutiche¹³⁴.

Per quanto attiene ai tempi di accesso regionali al farmaco orfano, essi si differenziano sensibilmente in base ai diversi territori che si vanno ad analizzare.

Innanzitutto si deve specificare come il farmaco orfano debba subire una procedura certalizzata per l'autorizzazione all'immissione in commercio in base alla Direttiva 2001/83/CE e di conseguenza, sebbene l'EMA autorizzi il commercio del farmaco, spetta poi al singolo Stato la definizione della classe di rimborsabilità e del prezzo.

La Legge n. 175/2021 afferma esplicitamente che i farmaci orfani devono essere resi disponibili in tutte le Regioni e autorizza l'importazione di farmaci orfani autorizzati al commercio in altri Paesi.

Per quanto riguarda la spesa sostenuta dalle singole Regioni per l'acquisto di farmaci orfani, sono l'Umbria e l'Emilia Romagna ad avere una maggiore spesa *pro capite* (33,0 e 31,4 euro), mentre la minor spesa *pro capite* la si trova in Valle d'Aosta e Molise (14,8 e 19,1 euro).

Sul piano nazionale, la spesa sostenuta per l'acquisto di farmaci orfani di classe C, ossia totalmente a carico del paziente, è stata dello 0,97% rispetto alla somma totale per l'acquisto di farmaci orfani. Sono state le Regioni del nord Italia ad avere un consumo maggiore e di conseguenza una maggiore spesa. Nella maggior parte dei casi questi farmaci sono stati utilizzati per il trattamento di linfomi, mielomi e malattie genetiche.

Nell'analizzare le tempistiche relative alla disponibilità del farmaco nelle diverse Regioni, ci si deve riferire a due momenti diversi della vita del farmaco orfano:

- La durata CE-sottomissione: il tempo che intercorre dalla decisione della Commissione Europea alla presentazione all'AIFA della domanda di prezzo e rimborsabilità da parte dell'azienda farmaceutica;

¹³⁴ VI Rapporto annuale OSSFOR, *Investimenti e trasparenza dei processi: le condizioni per garantire l'equità di accesso ai malati rari*, capitolo 1C, *Malattie rare: lo stato della regolamentazione nazionale e internazionale*, par. 6, *L'assistenza territoriale*, pag. 56.

- La durata GU-prima commercializzazione: il tempo che intercorre dalla conclusione del procedimento, quindi dalla trasmissione alla Gazzetta Ufficiale, alla prima data di movimentazione del farmaco orfano nelle diverse Regioni.

Generalmente il tempo impiegato nella prima fase è di otto mesi e mezzo, per quanto riguarda invece la seconda fase, invece, è di circa quattro mesi e mezzo.

Ovviamente il diverso numero di farmaci orfani movimentati nelle Regioni dipende molto dalla loro popolazione, sono infatti maggiori nelle Regioni più popolate e che di conseguenza tendono ad avere un maggior numero di pazienti rari. Nella prassi le Regioni più piccole realizzano accordi con quelle limitrofe per garantire l'accesso e la disponibilità alle terapie¹³⁵.

Si è già evidenziata l'importanza del Registro Nazionale Malattie Rare per il controllo sulle malattie rare nel territorio nazionale.

Nelle singole Regioni vengono identificate le strutture sanitarie che devono produrre le informazioni raccolte ai Registri Regionali o Interregionali, questi ultimi, tramite il *data-set*, trasmettono le informazioni al RNMR.

I registri regionali vengono introdotti nelle diverse regioni tenendo in considerazione le esigenze locali, anche le modalità di raccolta dei dati e la loro organizzazione differisce nei vari territori, così come le finalità che sono a loro attribuite.

Attualmente in Italia ci sono diciassette registri regionali, due provinciali (per le province autonome di Trento e Bolzano) e un registro interregionale (costituito da Piemonte e Valle d'Aosta).

Come già accennato, le informazioni raccolte dai registri regionali e interregionali vengono trasmesse al RNMR mediante un *data-set* prestabilito e condiviso.

Le informazioni devono infatti riguardare:

- i dati anagrafici del paziente, sesso, regione di nascita, regione di residenza e l'identificativo univoco dell'utente;
- la condizione vivo-morto del paziente, importante per poter stabilire quanti soggetti affetti da malattie rare sono in vita e per stabilire la mortalità causata da una specifica malattia;

¹³⁵ VI Rapporto annuale OSSFOR, *Investimenti e trasparenza dei processi: le condizioni per garantire l'equità di accesso ai malati rari*, capitolo 2A, E. Alessi, A. Di Filippo, M.L. Marino, F. Trotta, *Farmaci orfani: evoluzione del mercato e tempi di accesso*, OsMed: *Farmaco-utilizzazione e tempi di accesso regionali*, pp. 59-82.

- la diagnosi;
- la data di esordio della malattia: questo capo risulta essere particolarmente complesso, in quanto in alcuni casi è difficile stabilire con certezza la data in cui la malattia si manifesta per la prima volta, questa può essere influenzata dal ricordo del paziente, da un esordio subdolo della malattia, dalla mancanza di sintomatologia chiara;
- la data della diagnosi: in alcuni casi questo può essere difficoltoso, mentre in altri casi sono le Regioni stesse a inviare la data di certificazione diagnostica;
- quale farmaco orfano viene erogato al paziente: può essere critico l'aspetto dell'aggiornamento di questa parte dei dati, in quanto al soggetto potrebbe essere erogato un farmaco solo dopo l'invio della segnalazione.

La varie Regioni identificano le strutture sanitarie accreditate che forniscono informazioni e dati alle reti regionali, esse possono rientrare in qualsiasi tipologia di struttura ospedaliera del SSN.

Nella raccolta dati si nota come diversi gruppi di patologie rare siano preminenti in certe Regioni, ad esempio: in Calabria e Abruzzo la maggior parte delle segnalazioni riguarda malattie del sangue, in Basilicata, Friuli Venezia Giulia e Puglia le malattie rare più frequenti sono quelle del metabolismo e disturbi immunitari, in Sicilia e Liguria le patologie maggiormente segnalate sono malformazioni congenite. Nella maggior parte delle Regioni le affezioni segnalate sono malattie del sistema nervoso e degli organi di senso.

I fattori che hanno portato a questa distribuzione possono essere diversi e necessitano di studi appositamente realizzati e con un monitoraggio specifico per comprendere la *ratio* dietro questa composizione territoriale.

L'età media dei soggetti affetti da malattia rare è di 39,8 anni e sono nella maggior parte soggetti di sesso femminile, nonostante ciò una grande fetta di persone si trova in età pediatrica, ossia tra gli 0 e i 14 anni.

L'impatto che queste affezioni hanno sui soggetti di sesso femminile è particolare, in quanto i trattamenti possono impattare diverse aree della loro vita come la fertilità, il loro corpo e la loro sessualità, provocando stati di ansia e depressione.

Queste donne si trovano in difficoltà anche in caso di gravidanza, in quanto la malattia può avere un'influenza negativa e vi è sempre la preoccupazione di una possibile trasmissione della malattia al nascituro.

Il primo *meeting* del Comitato Scientifico del progetto “*Women in Rare*”, volto allo studio dell'impatto delle affezioni rare sulle donne come pazienti e come *caregivers*, ha evidenziato che gli studi realizzati sulle differenze di genere sono limitati e si concentrano sull'innovazione sia diagnostica che terapeutica, ma non sull'impatto che la malattia può avere a psicologico, economico e sociale.

In alcuni casi questi registri devono essere integrati da altre fonti per essere completi e accurati, con l'obiettivo principale di migliorare il quadro epidemiologico che se ne ricava.

La raccolta di dati non è fondamentale solo dal punto di vista epidemiologico, ma anche per valutare l'attività delle strutture sanitarie accreditate e per permettere l'armonizzazione delle offerte di servizi ai pazienti rari su tutto il territorio nazionale.

Ovviamente questo sistema necessita di risorse adeguate, oltre che di attività di condivisione e cooperazione tra i diversi soggetti che lo compongono, insieme ad un coordinamento efficiente tra il livello centrale e il livello regionale¹³⁶.

Con l'emanazione del Decreto Ministeriale n. 279/2001 e in seguito alla riforma del titolo V della Costituzione, avvenuta nello stesso anno, si rese necessario un contesto di scambio tra le Regioni, l'ISS e il Ministero della salute. Le Regioni si trovano infatti ad adempiere a compiti ben più gravosi rispetto a quelli svolti fino a quel momento, esse infatti devono: indicare i centri a cui indirizzare i soggetti affetti da malattia rara, stabilire le caratteristiche necessarie per ottenere il diritto all'esenzione, definire quali sono le prestazioni e i trattamenti erogati gratuitamente, raccogliere i dati necessari per poi trasferirli al RNMR.

Le Regioni si sono quindi trovate in grande difficoltà, non avendo delle esperienze simili a cui riferirsi, non solo in Italia, ma in tutta l'Europa.

Per poter meglio gestire questo aspetto complesso della sanità, si è istituito nel 2002, presso la Conferenza Stato-Regioni, il Tavolo Interregionale per le malattie rare, al

¹³⁶ Y. Kodra, G. Ferrari, P. Salerno, A. Rocchetti, D. Taruscio, *Il registro nazionale e i Registri Regionali e Interregionali delle malattie rare, rapporto 2001-2012*, Istituto Superiore di Sanità, Rapporti ISTISAN 15/16, Epidemiologia e Sanità Pubblica, pp. 1-28.

quale non partecipano solo le Regioni, ma anche rappresentanti del Ministero della salute e dell'ISS.

Con l'esperienza accumulata nel corso degli anni successivi dalle Regioni, i loro sistemi sono cresciuti sempre di più e si osservano anche aggregazioni tra le stesse, volte al perseguimento di politiche comuni in tema di malattie rare, ma tenendo sempre presenti le caratteristiche di ciascun territorio¹³⁷.

4.4. Il Telefono Verde Malattie Rare

Il Telefono Verde Malattie Rare viene istituito il 29 febbraio del 2008, la prima giornata dedicata alle malattie rare, ed è istituito presso il Centro Nazionale Malattie Rare, con il supporto del Ministro della salute.

Mediante questa iniziativa degli esperti (ricercatori, prevalentemente psicologi) possono indirizzare i soggetti presso dei presidi per ottenere una diagnosi o le associazioni dei pazienti registrate presso il Centro nazionale malattie rare.

È necessario che vengano sempre fornite informazioni corrette e aggiornate, favorendo mediante il colloquio con il soggetto, la risoluzione del problema che viene presentato e supportando i pazienti che si trovano a fronteggiare dei momenti di crisi.

L'assistenza del Telefono Verde Malattie Rare è fondamentale anche a garanzia di un collegamento con le Reti regionali e permettere la tempestiva individuazione di disponibilità di posti letto e possibilità di ricovero nelle varie Regioni.

A partire dal 2012 il TVMR fa parte dell'*European Network of Rare Diseases*, costituito al fine di condividere le buone pratiche e conoscenze tra servizi informativi relativi alle malattie rare in tutta l'Europa.

Con il Telefono Verde Malattie Rare vengono raccolti una serie di dati mediante un apposito *software*, che consente di archiviare queste informazioni conformemente alla normativa sulle *privacy*.

Vengono raccolte informazioni relativamente: ai dati socio-demografici di chi chiama e del paziente, la tipologia di richiesta e la risposta che viene fornita.

¹³⁷ P. Facchin, *Lo stato dell'arte dell'assistenza ai malati rari visto attraverso l'attività del Tavolo Interregionale, Stato dell'assistenza alle persone con malattia rara in Italia: il contributo delle Regioni*, Venezia, 21 aprile 2015, pp. 12-13.

Questo servizio è stato fondamentale per i malati rari nel corso dell'emergenza sanitaria causata dalla pandemia Covid-19, infatti questi pazienti sono soggetti fragili che hanno risentito molto dell'interruzione di continuità di terapie e controlli, provocando in molti casi anche un peggioramento delle condizioni cliniche degli stessi¹³⁸.

5. La regolamentazione del farmaco orfano negli altri Stati

Come già ricordato, la definizione di malattia rara differisce a seconda dello Stato che si prende in considerazione. Anche la disciplina dei farmaci orfani è differente a seconda del Paese che si sta considerando.

Gli Stati Uniti sono stati i primi a creare una regolamentazione relativa al farmaco orfano con l'*Orphan Drugs Act* del 1983, seguiti dal Giappone pochi anni dopo.

Il Ministero del Lavoro e della Salute giapponese intraprende il programma di sviluppo dei farmaci orfani nel 1985, introducendo una domanda di ammissione semplificata.

Nel 1993, ispirandosi alla normativa statunitense, introduce delle novità relative alla ricerca e allo sviluppo dei farmaci orfani.

Innanzitutto, la qualifica di farmaco orfano può essere attribuita solo se la malattia è incurabile, ovvero se l'efficacia e la sicurezza del farmaco risulti superiore rispetto agli altri disponibili sul mercato. Inoltre, la malattia deve interessare meno di 50 mila casi.

L'identificazione di "farmaco orfano" viene rilasciata dal Ministero del Lavoro e della Salute e per ottenerla la casa farmaceutica deve indicare: il numero di pazienti nella popolazione, gli studi realizzati, le motivazioni della necessità dello sviluppo di tale farmaco nel territorio giapponese.

La qualifica viene ritirata se le condizioni di licenza non sono più rispettate.

Per quanto concerne gli incentivi, a livello amministrativo viene garantita una consulenza circa la documentazione e i protocolli necessari per l'ottenimento della qualifica, inoltre godono di una procedura di commercializzazione accelerata.

Le case farmaceutiche godono inoltre di un periodo di esclusiva della durata di 10 anni, vengono poi garantiti anche degli incentivi finanziari per permettere di coprire i costi necessari per la ricerca e lo sviluppo.

¹³⁸ www.iss.it, *Telefono Verde Malattie Rare*, pubblicato il 18.12.2019, modificato il 16.06.2021; M. De Santis, A. Sanseverino, R.I. Romeo, A. Polizzi, *Informazione e malattie rare: l'esperienza del Telefono Verde Malattie Rare nel triennio 2019-2021*. Bollettino Epidemiologico Nazionale 2022;3(2):20-31, Istituto Superiore di Sanità.

Sono presenti inoltre degli sgravi fiscali del 6% sulle spese di ricerca e sviluppo e del 10% sulle tasse.

Se l'industria farmaceutica produttrice del farmaco orfano ottiene dei profitti sulle vendite dello stesso, dovrà versarne una percentuale come sovvenzionamento di fondi speciali¹³⁹.

La Francia si è resa promotrice di diverse iniziative estremamente importanti, non solo nel Paese, ma in tutta l'Europa, già a partire dagli anni '80. Tra di queste è possibile ricordare *Téléthon*, nato nel 1987 e l'attivazione del portale *Orphanet* nel 1997.

Presso l'*Institut des maladies rares* viene istituito un gruppo di studio (GIS), con il compito di coordinare i diversi soggetti che si occupano di realizzare attività nel campo delle malattie rare; inoltre nel 2011 viene allestita la rete *GenHome*, per garantire un maggiore approfondimento dello studio della genomica umana e dell'innovazione medica, presso il Ministero della Salute.

Molto importante nel territorio francese è stato il Piano Nazionale per le malattie rare 2005-2008, con esso sono stati stanziati 98,46 milioni di euro e sono stati individuati centri di riferimento per le malattie rare, con la finalità di raggiungere una diagnosi e garantire ai pazienti e alle famiglie l'assistenza terapeutica e psicologica necessaria.

Questi centri sono fondamentali per svolgere attività di sorveglianza epidemiologica e formare il personale sanitario.

Viene attribuito all'Istituto nazionale di vigilanza sanitaria il compito di coordinare il monitoraggio sulle malattie rare e di cooperare con l'OMS e gli altri organismi internazionali.

Alcuni degli obiettivi del Piano sono: includere le malattie rare gravi, invalidanti e onerose nel novero delle malattie a lungo termine, in modo da ottenere un rimborso per le spese sostenute dai soggetti per l'acquisto di farmaci o di apparecchiature mediche, garantire migliori conoscenze sulle patologie rare, aumentare le informazioni disponibili su internet in lingua francese e potenziare il portale *Orphanet*.

¹³⁹ M. Focà, N. Iossa, R. Morosi, O. Pellegrino, P. Sabattini, M. Strocchi, *Dalle malattie rare alle malattie dimenticate: evoluzione del concetto di farmaco orfano*, Programma Scienziati in Azienda, VII Edizione, Stresa, 20 luglio 2007, pp. 9-10.

Il Piano inoltre mira a migliorare gli *screening* dei singoli individui e rendere accessibili a tutti tecniche di procreazione medicalmente assistita, escludendo qualsiasi forma di *ticket*.

Per quanto attiene ai farmaci orfani, le case farmaceutiche che li producono sono esenti da imposte e contributi che normalmente sono pagati dall'industria farmaceutica al sistema sanitario nazionale e all'Agenzia francese per la sicurezza sanitaria dei prodotti sanitari.

In aggiunta, si mantiene l'istituto della autorizzazione temporanea all'uso, per consentire l'utilizzo di farmaci privi di autorizzazione all'immissione in commercio, se efficaci e con un livello di sicurezza idoneo. Questa autorizzazione può essere nominativa (per il singolo paziente, su responsabilità del medico curante), oppure concernere un gruppo di pazienti, per i quali è previsto un protocollo di somministrazione.

La Germania non presenta una normativa specifica riguardante il farmaco orfano, ma vi sono delle disposizioni nella legge tedesca sui medicinali che possono includere anche questa tipologia di farmaco.

Innanzitutto, sono presenti delle disposizioni a disciplina dell'uso compassionevole dei medicinali, prevedendo che anche in assenza di autorizzazione, possono essere utilizzati dei farmaci su pazienti affetti da una malattia grave e invalidante o potenzialmente letale, se questi non possono essere sottoposti a trattamenti idonei con medicinali autorizzati. Questa disposizione ricalca quanto stabilito dal Regolamento (CE) n. 726/2004.

Si prevede, inoltre, una procedura accelerata per l'autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci con grande utilità terapeutica, infatti, se il farmaco risulta di interesse pubblico, la documentazione relativa ai *test* realizzati sullo stesso può essere ampliata dopo l'autorizzazione e le ulteriori prove possono essere realizzate successivamente.

Sono stati inoltre approvati dal Ministero federale per l'istruzione e la ricerca degli incentivi per promuovere la ricerca sulle malattie rare.

Per garantire un maggiore controllo, tutti i medicinali sono inseriti in una banca dati denominata *Arzneimittelinformationssystem* (AMIS), la quale viene gestita dall'Istituto tedesco per la documentazione e l'informazione medica.

Anche il Regno Unito non ha una normativa specifica a disciplina dei farmaci orfani. Sono stati posti in essere dei programmi per quelle malattie che colpiscono meno di una persona su 50.000 dal *National Specialist Commissioning Advisory Group*. Essi si realizzano a favore di un ristretto numero di pazienti e tutto ciò che attiene al loro finanziamento viene deciso dal Ministero della salute.

L'agenzia indipendente *National Institute for Health and Clinical Excellence* si occupa, invece, di valutare costi ed efficacia dei farmaci.

Particolare è la modalità di fornitura dei medicinali che non hanno ancora l'autorizzazione all'immissione in commercio. Questa procedura, regolata nel *The Medicine for Human Use Regulation* del 1994, presenta carattere nominativo, infatti il farmaco viene fornito conformemente a quanto richiesto da un medico che esercita nel Regno Unito e viene utilizzato dai suoi pazienti.

Questi farmaci non possono essere oggetto di pubblicità e comunque non è possibile utilizzare questa procedura nel caso in cui sussistano farmaci con autorizzazione all'immissione in commercio che possano soddisfare i bisogni di questi pazienti.

In Spagna la Legge n. 29 del 26 luglio 2006 permette al Governo di prendere delle misure particolari e necessarie per garantire un corretto approvvigionamento di farmaci nel territorio nazionale.

Per quanto attiene al farmaco orfano, la normativa si riferisce al Regolamento (CE) n. 141/2000 e ammette che il Governo possa adottare disposizioni inerenti al regime economico e fiscale di questi medicinali; si esclude comunque l'applicazione dell'imposta sulle prestazioni di servizi e allo svolgimento di attività relativa a medicinali.

Il Ministero della sanità e del consumo ha funzione di impulso per quelle che sono le attività necessarie per la promozione di ricerca e commercializzazione dei farmaci "privi di interesse commerciale", oltre che quelle relative alla loro somministrazione.

Il Sistema informativo sulle malattie rare in Spagna (SIERE), specifiche reti di ricerca e il sito RepIER danno informazioni circa i farmaci orfani e sono avviate dall'Agencia Spagnola del Farmaco e dei Prodotti Sanitari¹⁴⁰.

In conclusione, è importante occuparsi delle difficoltà riscontrate nei Paesi del Terzo Mondo. È risaputo che l'accesso alle cure mediche per gli abitanti di questi Paesi è spesso problematico.

Malattie come la tubercolosi, infezioni respiratorie e malattie gastrointestinali, sono spesso fatali in queste aree del mondo, nonostante siano presenti dei farmaci, di ordinaria somministrazione nei Paesi sviluppati, idonei alla cura delle stesse.

Molti vaccini sono studiati per trattare infezioni rare, oppure destinati a delle aree geografiche limitate, spesso anche singole regioni. Per questo motivo, frequentemente, comportano spese che non possono essere recuperate dall'azienda farmaceutica di produzione mediante le sue vendite.

Proprio perché non sviluppati dalle aziende farmaceutiche, spesso per motivazioni economiche, questi vengono definiti “vaccini orfani”.

Fattori che causano questo abbandono sono: i costi crescenti in modo esponenziale per la ricerca e lo sviluppo, la regolamentazione legislativa complessa e l'ottimizzazione del portfolio prodotti delle industrie farmaceutiche.

Secondo la strategia di livellamento dei costi elaborata dall'OMS, i costi elevati e le scarse vendite nei Paesi industrializzati dovrebbero compensare le vendite elevate a basso costo nei Paesi in via di sviluppo.

In alcuni casi il vaccino orfano viene sviluppato e commercializzato dalle case farmaceutiche per promuovere una certa etica dell'industria o per estendere la gamma dei prodotti, attuando una strategia di impresa allargata.

Comunque, per lo sviluppo di un vaccino orfano è necessario che l'azienda sia in grado di supportare adeguatamente la ricerca e lo sviluppo, controllare la tecnologia dei brevetti e individuare i Paesi poveri che necessitano del vaccino per realizzare sistemi di finanziamento, al fine di garantire un basso costo dello stesso.

¹⁴⁰ M. Bracco (a cura di), con la collaborazione di S. Ferrai, S. Bonanni, L. Stendardi, M. Mercuri, C. Micelli, *La disciplina dei farmaci orfani e delle malattie rare in alcuni Paesi (Francia, Germania, Regno Unito, Spagna, Stati Uniti)*, Dossier Servizio Studi del Senato, gennaio 2007, n. 97, pp. 1-14.

Ovviamente non è possibile che il bilanciamento per ottenere un prezzo maggiormente accessibile sia realizzato a discapito della qualità del vaccino stesso.

Quando si ha disponibilità del vaccino orfano è necessario diffondere informazioni, facilitare l'approvazione nazionale e regionale, oltre che assicurare visibilità sul mercato e la sua distribuzione.

I Paesi industrializzati sono concordi nell'accettare una differenziazione nel prezzo dei farmaci rispetto ai Paesi in via di sviluppo, questo però ad alcune condizioni: il costo del farmaco nel Paese industrializzato non deve aumentare e il costo del farmaco nel Paese in via di sviluppo non deve diventare un prezzo di riferimento per la quantificazione del prezzo per i Paesi sviluppati.

Molto spesso l'industria farmaceutica viene accusata di impedire l'accesso al farmaco, si deve però ricordare che non è suo compito quello di sostituirsi ai poteri pubblici e ai sistemi di sicurezza sociale¹⁴¹.

¹⁴¹ www.malattierare.gov.it, *Farmaci orfani per i Paesi del terzo Mondo*, Il portale delle malattie rare e dei farmaci orfani, Orphanet.

Capitolo 3

L'accesso e la rimborsabilità del farmaco orfano

1. L'autorizzazione all'immissione in commercio

Tra gli incentivi predisposti in favore delle aziende farmaceutiche per favorire lo studio, lo sviluppo e la ricerca sui farmaci orfani e sulle malattie rare, si trovano le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio agevolate, finalizzate a facilitare l'introduzione nel mercato di questi medicinali.

Le suddette procedure vengono disciplinate da due regolamenti dell'Unione Europea: il Regolamento n. 726/2004 e il Regolamento n. 507/2006.

Nonostante l'importanza di queste procedure, è necessario sottolineare che l'effettivo accesso al farmaco orfano per i pazienti affetti da malattia rara viene garantito dal regime della rimborsabilità.

Le procedure comunitarie circa la sorveglianza e l'autorizzazione dei medicinali erano disciplinate dal Regolamento (CEE) n. 2309/1993, con esso si stabiliva che la Commissione, entro sei anni dalla sua entrata in vigore, pubblicasse una relazione riguardante i risultati ottenuti dall'applicazione di questa regolamentazione.

Dalla relazione emergeva la necessità di modificare le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio, al fine di migliorarne il funzionamento, con delle correzioni volte *“a tener conto dell'evoluzione probabile della scienza e della tecnologia, nonché del futuro allargamento dell'Unione Europea”*.¹⁴²

Si è poi resa evidente la necessità di istituire una procedura centralizzata per l'autorizzazione dei medicinali ad alta tecnologia, tra essi anche i medicinali orfani, questo per due essenziali motivi: garantire un alto livello di valutazione scientifica dei medicinali e salvaguardare la fiducia che i pazienti e gli operatori del settore ripongono in questa valutazione¹⁴³.

¹⁴² Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31.03.2004 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, Considerando n. 1, 2 e 3.

¹⁴³ *Ibidem*, Considerando n. 7-8.

Si sottolinea il beneficio, nei medicinali per uso umano, a garantire l'accesso facoltativo a questa procedura centralizzata se questo porta vantaggi ai pazienti e per quei medicinali che rappresentano innovazioni dal punto di vista terapeutico¹⁴⁴.

Il Considerando n. 13 precisa che qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale sono i criteri che vengono utilizzati nell'ambito delle decisioni sull'immissione in commercio dello stesso. Si precisa, successivamente, che i singoli Stati membri possono vietare l'uso del medicinale sul loro territorio, se questo viola principi di ordine e di moralità pubblici.

La Commissione, con la cooperazione dell'EMA e degli Stati membri, coordina l'esecuzione delle funzioni di sorveglianza. Tra di esse fondamentale è quella relativa agli effetti collaterali dei farmaci, per permettere che essi vengano ritirati tempestivamente dal mercato quando il rapporto rischio-beneficio sia negativo a normali condizioni¹⁴⁵

Le procedure comunitarie di autorizzazione all'immissione in commercio devono essere coordinate con quelle nazionali e devono essere riesaminate dalla Commissione ogni dieci anni. Fondamentale, sottolinea il Regolamento al Considerando n. 33, è l'istituzione di procedure accelerate per medicinali di forte interesse terapeutico e procedure di autorizzazione temporanea, con possibilità di rivedere annualmente le condizioni del rilascio.

Le decisioni circa il prezzo del medicinale rimangono comunque di competenza dei singoli Stati membri, lo stesso vale per le decisioni circa l'inclusione degli stessi nei regimi di sicurezza sociale¹⁴⁶.

Il soggetto titolare dell'autorizzazione deve essere stabilito nella Comunità (art. 2) e su di esso ricade la responsabilità del commercio di questi farmaci, sia che esso sia realizzato personalmente o per tramite di altri. Nell'allegato al Regolamento si trova l'elenco dei medicinali che richiedono autorizzazione all'immissione in commercio, essi sono:

“1. I medicinali derivanti dai seguenti procedimenti biotecnologici:

¹⁴⁴ Regolamento n. 726/2004, Considerando n. 9.

¹⁴⁵ *Ibidem*, Considerando n. 29.

¹⁴⁶ *Ibidem*, Titolo I, *Definizioni e ambito d'applicazione*, art. 1.

- tecnologie da DNA ricombinate;
 - espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi;
 - metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali;
2. Medicinali veterinari destinati principalmente ad essere utilizzati come stimolatori per migliorare la crescita o la produttività degli animali trattati.
3. Medicinali per uso umano contenenti una nuova sostanza attiva non autorizzata nella Comunità alla data di entrata in vigore del presente Regolamento, aventi come indicazione terapeutica il trattamento di una delle seguenti malattie:
- *Sindrome da immunodeficienza acquisita;*
 - *Cancro;*
 - *Disordini neurodegenerativi;*
 - *Diabete;*
- e, con effetto dal 20 maggio 2008,
- *Malattie autoimmuni e altre disfunzioni immunitarie;*
 - *Malattie virali.*

[...]

4. *Medicinali che sono designati come medicinali orfani ai sensi del Regolamento (CE) n. 141/2000.¹⁴⁷*

È possibile che un medicinale non presente nell'allegato sia oggetto di AIC (autorizzazione all'immissione in commercio), ma solo nel caso in cui contenga una nuova sostanza attiva non ancora autorizzata nella Comunità oppure che venga dimostrata la sua importanza come innovazione sul piano terapeutico, scientifico o tecnico, o che l'autorizzazione sia nell'interesse dei pazienti¹⁴⁸.

Il Capo I del Titolo II si occupa della modalità di realizzazione della domanda, essa deve essere presentata all'EMA, nella stessa devono essere presenti determinate informazioni e documenti, contenuti nell'art. 8, par. 3, artt. 10, 10 bis, 10 ter o 11 e allegato I della Direttiva 2001/83/CE, oltre che la conferma del rispetto dei requisiti etici della Direttiva 2001/20/CE nell'ambito delle sperimentazioni cliniche realizzate

¹⁴⁷ Regolamento n. 726/2004, Allegato, *Medicinali che devono essere autorizzati dalla Comunità*.

¹⁴⁸ *Ibidem*, Titolo I, art. 3.

all'esterno dell'UE (i rischi devono essere soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto che si sottopone a sperimentazione e ai futuri pazienti, il comitato etico deve aver concluso che i benefici giustificano i rischi, deve essere prestato consenso informato dal soggetto stesso o dal suo rappresentante legale, il soggetto deve essere messo nella condizione di poter rinunciare in qualsiasi momento senza alcun pregiudizio revocando detto consenso, le cure mediche e le decisioni cliniche devono essere realizzate da un medico qualificato e i soggetti della sperimentazione devono avere un punto di riferimento per ottenere ulteriori informazioni¹⁴⁹).

L'art. 5, capo 1, titolo II, istituisce il Comitato per i medicinali per uso umano, che fa parte dell'EMA. Compito di questo Comitato è redigere il parere sui problemi relativi all'ammissibilità dei fascicoli presentati e di farmacovigilanza. Può, inoltre, essergli richiesto di redigere pareri sulla valutazione dei medicinali per uso umano e tiene conto delle richieste di parere degli Stati membri. Essi devono essere resi accessibili al pubblico.

Il Comitato rilascia il suo parere entro 210 giorni dalla presentazione della domanda e di essi 80 giorni sono dedicati all'analisi dei dati scientifici. Con richiesta motivata, è possibile chiedere una proroga per la durata dell'analisi di questi dati¹⁵⁰.

Il Comitato per l'elaborazione del parere deve realizzare una serie di attività: verificare le informazioni e i documenti che sono stati presentati, chiedere ad un laboratorio ufficiale o designato da uno Stato membro di testare il medicinale o di effettuare un controllo sullo stesso e chiedere, se necessario, il completamento delle informazioni di accompagnamento alla domanda. Se ritenuto necessario può richiedere che il sito di fabbricazione del medicinale venga sottoposto ad una ispezione, la quale avviene senza che sia dato alcun preavviso¹⁵¹.

L'art. 9 indica quali sono i casi in cui l'EMA informa immediatamente il richiedente del parere:

¹⁴⁹ Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio, 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano, art. 3.

¹⁵⁰ Regolamento n. 726/2004, Titolo II, art. 6.

¹⁵¹ *Ibidem*, art. 7.

1. domanda non conforme ai criteri di autorizzazione che sono fissati dal Regolamento;
2. il riassunto delle caratteristiche del prodotto richiede delle modifiche;
3. l'etichetta o il foglietto illustrativo non sono conformi al Titolo V della Direttiva 2001/83/CE;
4. l'autorizzazione che deve essere rilasciata rientra nei casi di cui all'art. 14, paragrafi 7 e 8.

Entro i quindici giorni successivi al parere, il richiedente può comunicare (per iscritto) all'EMA l'intenzione di presentare domanda di riesame. In questo caso deve trasmettere all'EMA, entro sessanta giorni, motivazioni dettagliate circa la sua domanda. Il riesame avviene nei sessanta giorni successivi.

Il parere definitivo del Comitato viene trasmesso alla Commissione, agli Stati membri e al richiedente entro quindici giorni dall'adozione e viene accompagnato da una relazione descrittiva della valutazione del medicinale e con le motivazioni inerenti alle conclusioni raggiunte.

Se il parere risulta favorevole, all'autorizzazione all'immissione in commercio vengono allegati diversi documenti: una bozza del riassunto delle caratteristiche del medicinale, l'elenco delle condizioni e delle restrizioni che devono essere imposte alla fornitura o all'uso del medicinale, le raccomandazioni circa l'uso sicuro ed efficace del farmaco, la bozza dell'etichetta e del foglietto illustrativo e la relazione di valutazione.

La Commissione elabora un progetto di decisione circa la domanda nei quindici giorni successivi alla ricezione del parere. Se esso prevede il rilascio dell'autorizzazione, vengono inclusi anche tutti i documenti citati; se invece la decisione non si conforma al parere dato dall'EMA, viene allegata una spiegazione dettagliata delle motivazioni.

Quando il richiedente decide di ritirare la domanda, prima che sia stato emesso il parere del comitato, l'atto con cui viene comunicato deve essere accompagnato dalle motivazioni circa tale decisione. Esse vengono rese accessibili al pubblico e viene poi pubblicata la relazione di valutazione, facendo attenzione ad eliminare le informazioni di natura commerciale riservata¹⁵².

¹⁵² Regolamento n. 726/2004, Titolo II, art. 11.

Se il richiedente non riesce a dimostrare in modo “*adeguato e sufficiente*” qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale, l’autorizzazione all’immissione in commercio viene rifiutata.

Il rifiuto può avvenire anche se informazioni e documenti non sono corretti o l’etichettatura è conforme al Titolo V della Direttiva 2001/83/CE.

Come conseguenza del rifiuto, vi è il divieto di immettere in commercio il medicinale in tutta l’Unione Europea e le motivazioni sottostanti ad esso sono rese accessibili al pubblico¹⁵³.

L’autorizzazione è valida in tutta la Comunità, ha una durata di cinque anni e comporta l’iscrizione del medicinale per uso umano all’interno del registro comunitario dei medicinali, ad essi viene attribuito un numero che si trova sulla confezione.

La relazione di valutazione del medicinale viene resa accessibile al pubblico dall’EMA. L’EMA deve inoltre essere informata dal titolare dell’autorizzazione delle date in cui si procederà all’effettiva immissione in commercio del medicinale, così come dell’eventuale cessazione della commercializzazione, sia essa temporanea o permanente.

Entro sei mesi dalla prima scadenza, il titolare dell’autorizzazione fornisce all’EMA un fascicolo contenente tutte le informazioni necessarie circa qualità, sicurezza, efficacia del prodotto ed eventuali variazioni realizzate successivamente all’AIC. Dopo il rinnovo l’AIC diventa illimitata, salvo che si ritenga necessario, per giustificati motivi di farmacovigilanza, un rinnovo di altri cinque anni.

L’autorizzazione decade trascorsi tre anni dal rilascio dell’AIC se non vi è l’effettiva immissione in commercio del medicinale o se questo viene ritirato per lo stesso periodo di tempo dal mercato.

Ci sono dei casi eccezionali nei quali l’autorizzazione può essere rilasciata sottoponendola ad alcuni obblighi specifici, resi accessibili al pubblico, riesaminati ogni anno dall’EMA; oppure l’autorizzazione può essere rilasciata alla sola condizione che il richiedente istituisca dei meccanismi specifici relativi alla sicurezza del medicinale e l’informazione alle autorità competenti, in relazione ad ogni incidente riguardante lo stesso.

¹⁵³ Regolamento n. 726/2004, Titolo II, art. 12.

Se vi sono necessità di innovazione terapeutica, e quindi se il medicinale ha un elevato interesse per la salute pubblica, è possibile richiedere una procedura di valutazione accelerata, con adeguata motivazione. In questo caso, il termine di 210 giorni viene ridotto a 150¹⁵⁴.

Successivamente al rilascio dell'autorizzazione, sul soggetto titolare della stessa incombono degli obblighi di sorveglianza e di informazione. In particolare, deve tenere conto dei progressi tecnici e scientifici nei metodi di fabbricazione e controllo e deve introdurre le modifiche necessarie perché il farmaco venga fabbricato e controllato con metodi scientifici che siano generalmente accettati. Deve, inoltre, informare l'EMA di eventuali dati che possano comportare modifiche di informazioni e documenti.

Per realizzare un controllo continuo sul rapporto rischi-benefici, l'EMA può richiedere al titolare di presentare dati che dimostrino che questo rapporto continui ad essere favorevole.

Il fabbricante sito in un Paese terzo può essere sottoposto ad ispezione. Questa viene realizzata da ispettori degli Stati membri eventualmente accompagnati da un relatore scelto dal Comitato. La relazione conclusiva viene messa a disposizione della Commissione, degli Stati membri e del Comitato stesso.

La Commissione e gli Stati membri sono, inoltre, responsabili della tutela della salute umana e dell'ambiente, adottando, se necessario, anche dei provvedimenti urgenti, informando il personale sanitario del provvedimento e delle motivazioni che hanno portato ad esso¹⁵⁵.

Il farmaco orfano è sottoposto in via ordinaria alla procedura centralizzata, nonostante ciò, per questi medicinali può essere intrapresa anche la strada della procedura condizionata. Il Regolamento n. 507/2006 ne estende l'ambito di applicazione ai medicinali orfani e ai medicinali per il trattamento di patologie gravi e invalidanti o potenzialmente letali, oppure nei casi di situazioni emergenza che rappresentano una minaccia per la salute pubblica riconosciuta dall'OMS¹⁵⁶.

¹⁵⁴ Regolamento n. 726/2004, Titolo II, art. 14.

¹⁵⁵ *Ibidem*, Titolo II, Capo 2, artt. 16-20.

¹⁵⁶ Regolamento (CE) n. 507/2006 della Commissione, del 29 marzo 2009, relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata dei medicinali per uso umano che rientrano nel campo di applicazione del regolamento (CE) n. 726/2004, art. 2.

Caratteristica di questa procedura condizionata è la possibilità di ottenere una autorizzazione all'immissione in commercio nonostante i dati richiesti siano meno completi rispetto all'ordinario, ma il rapporto rischio-beneficio deve comunque rimanere positivo.

Quando si parla di incompletezza dei dati, il Regolamento al Considerando n. 4, chiarisce che si tratta in larga misura dei dati clinici e che dati farmaceutici e preclinici incompleti possono essere ammessi solamente se il prodotto farmaceutico è destinato a situazioni di emergenza che minacciano la salute pubblica.

Questo tipo di autorizzazioni non possono essere concesse a tempo indeterminato, ma dovrebbero essere sostituite, quando vi sia la disponibilità di tutti i dati necessari, con un'autorizzazione non condizionata.

Come già stabilito nel Regolamento n. 726/2004, le autorizzazioni condizionate hanno una durata di un anno, rinnovabile con richiesta presentata sei mesi prima della scadenza. La richiesta deve essere accompagnata da una relazione sul rispetto degli obblighi che devono essere rispettati per ottenerne il rilascio. Il Comitato emette un parere entro novanta giorni dalla presentazione della domanda ed esso viene reso accessibile al pubblico.

Il titolare di una autorizzazione all'immissione in commercio condizionata ha degli obblighi specifici che vengono illustrati nell'art. 5 del Regolamento n. 597/2006:

1. l'obbligo di completare gli studi in corso di svolgimento o iniziarne di nuovi per assicurare che il rapporto rischi-benefici sia positivo e per fornire i dati supplementari mancanti;
2. obblighi di farmacovigilanza.

Questi vengono poi specificati nell'AIC relativa al caso concreto.

Questa possibilità è particolarmente rilevante con riferimento al farmaco orfano, nel caso delle malattie rare ed ultra-rare è frequente che manchino dati clinici complessi relativi alla sicurezza e all'efficacia del medicinale, questo perché i soggetti affetti da queste malattie sono pochi e quindi condurre dei *test* per generare dati clinici adeguati risulta essere particolarmente complesso.

Non solo, ma l'eterogeneità di queste malattie e delle loro manifestazioni, rende spesso necessarie delle terapie individuali, si parla a riguardo di *precision medicine* o *target medicine*¹⁵⁷.

2. Il costo dei farmaci orfani e gli incentivi alle case farmaceutiche

I farmaci orfani, come già ampiamente rilevato, non permettono un rientro dei costi di ricerca e sviluppo, questo a causa del basso livello di domanda che non permette di ottenere un margine di profitto accettabile, ma nemmeno una copertura dei costi iniziali di investimento sostenuti dall'azienda farmaceutica.

Per questo motivo gli Stati introducono degli incentivi economici e normativi, al fine di “*indurre le case farmaceutiche ad occupare dei settori che una pura logica di mercato porterebbe naturalmente a trascurare*”¹⁵⁸.

La prassi dimostra che le case farmaceutiche applicano ai medicinali orfani dei prezzi maggiori rispetto ai medicinali comuni. In questo ambito non vengono seguiti i criteri ordinari per la fissazione dei prezzi dei medicinali, di conseguenza parte della dottrina ritiene che ci si trovi di fronte ad una forma di abuso di posizione dominante, tramite l'applicazione di prezzi sproporzionati *ex art. 102 let. a) TFUE*.

Il legislatore europeo ha ritenuto di non puntare sulla produzione diretta di farmaci orfani da parte di aziende farmaceutiche pubbliche o partecipate e di introdurre, invece, diversi incentivi per invogliare un investimento economico nel campo da parte di aziende private.

Tra questi incentivi si trova l'autorizzazione all'immissione in commercio agevolata disciplinata dal Regolamento n. 726/2004 e dal Regolamento n. 597/2006.

Successivamente al rilascio dell'AIC il principale incentivo dato alle case farmaceutiche è l'esclusiva di mercato della durata di dieci anni, come stabilito dall'art. 8 del Regolamento n. 141/2000. In questo arco temporale non possono essere accettate richieste di AIC di farmaci simili per la stessa indicazione terapeutica.

¹⁵⁷ OSSFOR (2018), III Quaderno di OSSFOR - *L'HTA dei piccoli numeri*, www.osservatoriofarmaciorfani.it.

¹⁵⁸ A. Parziale, *Il futuro dei farmaci orfani tra promozione della ricerca per la cura di malattie rare e i rischi di prezzi eccessivi: il ruolo del diritto della concorrenza*, Rivista Contratto e impresa, n. 4-5/2016, pag. 1246.

L'EMA può decidere di ridurre il tempo di esclusiva a sei anni, solamente nel caso in cui vi siano prove sufficienti a dimostrare che il farmaco è remunerativo e non richiede il mantenimento di esclusiva di mercato per garantire un rientro della casa produttrice.

Le case farmaceutiche possono comunque beneficiare degli incentivi messi a disposizione dall'Unione Europea e dai singoli Stati membri.

La combinazione di questi diversi incentivi ha comportato un aumento rilevante delle richieste di autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci orfani¹⁵⁹.

2.1. La disciplina della fissazione del prezzo e del rimborso dei farmaci orfani

Il farmaco orfano, una volta fatto il suo ingresso nel mercato, è sottoposto al principio di trasparenza delle contrattazioni tra pubblica autorità e imprese farmaceutiche di cui alle Direttive n. 105/1989/CE e n. 2011/24/UE.

La disciplina di dettaglio relativa alla determinazione del prezzo, viene rimessa ai singoli Stati membri, i quali adottano sistemi diversi.

In alcuni casi si hanno sistemi a prezzo fissato, come nel caso dell'Italia, dove l'AIFA si occupa della fissazione dei prezzi mediante contrattazione con le case farmaceutiche produttrici e in base a diversi criteri. Nel sistema francese, invece, il prezzo del farmaco è fissato o libero a seconda della sua rimborsabilità da parte del SSN.

Il sistema del rimborso del farmaco orfano è essenzialmente identico a quello dei farmaci comuni, ma la disciplina differisce da Stato a Stato.

In Francia i farmaci orfani sono quasi tutti rimborsati, in quanto essa si basa sul "valore medico" del medicinale, mentre in Germania, i farmaci vengono rimborsati automaticamente in seguito al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

In Italia, invece, l'AIFA inserisce il farmaco orfano in una determinata classe di rimborsabilità (classe A per i farmaci a carico del SSN, classe H per i farmaci a carico del SSN utilizzati in ospedale e classe C per i farmaci a carico del cittadino).

Da queste considerazioni si evince chiaramente che nella maggior parte dei casi il costo dei farmaci orfani investe quasi totalmente il SSN.

¹⁵⁹ A. Parziale, op. cit., pp. 1245-1250.

Le istituzioni europee hanno rinunciato ad avvalersi della riduzione dell'esclusiva di mercato nel caso di farmaco orfano sufficientemente redditizio, questo perché si teme un disincentivo nell'investimento in questo campo da parte delle aziende farmaceutiche. Inoltre, una volta terminata l'esclusiva di mercato, i prezzi non tendono a ridursi, in quanto non si presenta una concorrenza sufficiente che giustifichi questo risultato pratico, di fatto lo scarso mercato di questi farmaci non incentiva le case farmaceutiche a sviluppare dei farmaci orfani equivalenti o *follow-on*¹⁶⁰.

In base a quanto stabilito dall'art. 12 comma 2 della legge 8 novembre 2012, n. 189 (anche conosciuta come Legge Balduzzi), le aziende farmaceutiche possono presentare all'AIFA domanda di classificazione del medicinale e richiedere l'avvio della procedura per la contrattazione del prezzo, solo dopo aver ottenuto l'AIC. In deroga a quanto appena esposto, il comma 3 prevede, relativamente ai farmaci orfani, ai farmaci con "eccezionale rilevanza terapeutica e sociale" e ai farmaci che vengono utilizzati solo in ambito ospedaliero, che la domanda possa essere presentata prima del rilascio dell'AIC. Le aziende produttrici di farmaci orfani, infatti, possono presentare domanda già dal rilascio del parere positivo del Comitato per i medicinali per uso umano, al fine di accorciare i tempi per l'accesso al medicinale.

Il termine ordinario con il quale l'AIFA comunica al richiedere le sue determinazioni è di 180 giorni, mentre per i farmaci di cui al terzo comma esso si riduce a cento giorni, inoltre, come specificato nel comma 5-bis, le valutazioni su questi particolari tipi di medicinali assumono una rilevanza prioritaria rispetto ai farmaci generici, se necessario vengono fissate delle sedute straordinarie delle Commissioni competenti per la realizzazione di queste valutazioni.

L'AIFA, nel caso in cui siano trascorsi inutilmente trenta giorni dal rilascio dell'AIC per uno dei farmaci di cui al comma terzo, può sollecitare l'azienda a presentare la domanda di classificazione, la quale dovrà provvedere nei successivi trenta giorni. Se questo termine decorre inutilmente, ne viene data informativa sul sito dell'AIFA.

In seguito alla ricezione della domanda di classificazione, l'AIFA procede a classificare il medicinale in una delle tre fasce di rimborsabilità: la fascia A, che comprende i farmaci rimborsati interamente dal SSN; la fascia H, che comprende i farmaci utilizzati

¹⁶⁰ A. Parziale, op. cit., pp. 1251.1253.

a livello ospedaliero; la fascia C, che comprende i farmaci che sono interamente a carico degli utenti.

Una volta realizzata questa classificazione, si procede con la negoziazione del prezzo rimborsabile tra AIFA e l'azienda farmaceutica produttrice.

Quest'ultima veniva realizzata in base alla Deliberazione del Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica (CIPE) del 1 febbraio 2001, n. 3, che reca come intestazione "*individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci*"; ad oggi essa è stata sostituita dal Decreto emesso dal Ministero della Salute in concerto con il Ministero dell'Economia e delle Finanze, del 2 agosto 2019.

La deliberazione n. 3/2001 sottolineava come ambito di applicazione della stessa i farmaci già provvisti di AIC e proseguiva indicando i "criteri per la richiesta di contrattazione", al punto n. 3.

L'azienda farmaceutica doveva allegare la documentazione necessaria dalla quale possa evincersi un rapporto costi-efficacia favorevole in diverse situazioni:

- un nuovo medicinale utile per prevenire o trattare sintomi o affezioni per i quali non esiste terapia efficace;
- un nuovo medicinale utile per la prevenzione e il trattamento di sintomi o affezioni per i quali le terapie disponibili danno una risposta inadeguata;
- un nuovo medicinale con un rapporto rischi-benefici più favorevole rispetto ai farmaci previsti per il trattamento delle stesse condizioni;

L'azienda farmaceutica doveva poi fornire ulteriori informazioni relative alla sicurezza ed efficacia del prodotto, alla sua eventuale commercializzazione in altri Paesi, alla classe terapeutica di appartenenza, ecc.

Per poter iniziare la contrattazione, la casa farmaceutica doveva presentare domanda al Ministero della Salute, la Commissione Unica del Farmaco (CUF) dichiara l'apertura della procedura negoziale e viene dato mandato al Gruppo di lavoro istruttorio, istituito con decreto del Ministro della Sanità, per procedere con la negoziazione.

Questo Gruppo è presieduto dal Direttore del Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza del Ministero della Sanità ed è composto da esperti designati dal Ministero del tesoro, bilancio e programmazione economica, industria, commercio e artigianato, sanità e della Conferenza Stato-Regioni.

L'attività di negoziazione veniva monitorata dall'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali e dall'Ufficio sorveglianza medicinali del CIPE.

La procedura aveva una durata di novanta giorni e poteva essere interrotta una sola volta nel caso dovessero emergere nuovi elementi istruttori.

Le parti della negoziazione dovevano allegare, per la determinazione del prezzo: delle valutazioni economiche del prodotto, delle valutazioni relative al contesto industriale, del mercato nel quale il prodotto si colloca e della concorrenza.

Insieme a queste valutazioni, erano presi in considerazione anche altri elementi: i volumi di vendita, la disponibilità del prodotto per il SSN, i prezzi dei farmaci della stessa impresa.

In caso di accordo, la procedura di negoziazione veniva interrotta e il prezzo determinato in base agli elementi indicati; nel caso di mancanza di accordo sulla determinazione del prezzo, il medicinale viene automaticamente classificato nella fascia C. La CUF, in caso di mancato accordo, con il bollettino del Ministero della Salute o altre modalità ritenute idonee, era tenuta a comunicare all'ASL e agli ospedali pubblici le motivazioni che avevano causato il mancato accordo.

Al prezzo concordato, per ottenere il prezzo al pubblico, si devono aggiungere l'IVA e le quote di spettanza per la distribuzione.

Il prezzo era valido ventiquattro mesi, ma nel caso in cui fossero sopraggiunte modifiche delle indicazioni terapeutiche o della posologia che comportavano un aumento dell'utilizzo del farmaco, le parti potevano riaprire la procedura negoziale prima della scadenza del termine. Se entro novanta giorni dalla scadenza dei ventiquattro mesi una delle parti non faceva pervenire all'altra un proposta di modifica delle condizioni, il contratto si rinnovava automaticamente per ulteriori ventiquattro mesi.

Il D.M. del 2 agosto 2019 "*Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale*", abroga la Delibera CIPE del 1 febbraio 2001.

L'art. 1 del Decreto riguarda l'ambito di applicazione dello stesso, stabilendo che queste disposizioni si applicano alla negoziazione del prezzo e della rimborsabilità dei farmaci che hanno ottenuto AIC mediante procedura centralizzata.

Novità rispetto alla Deliberazione CIPE n. 3/2001 è l'accento posto sul “valore terapeutico aggiunto” che il farmaco deve avere rispetto agli altri con cui viene realizzato il confronto.

Oltre a questo, all'azienda produttrice vengono richieste delle rassicurazioni concernenti la capacità di gestione degli imprevisti e le attività che questa intende realizzare nel caso di possibile carenza del medicinale¹⁶¹.

La domanda della casa farmaceutica per poter iniziare la procedura di negoziazione, deve essere corredata da documentazione:

- attestante il valore terapeutico aggiunto del medicinale rispetto ai principali trattamenti con cui viene confrontato;
- relativa alla valutazione economica;
- autocertificazioni relative alla commercializzazione, il consumo e la rimborsabilità in altri Paesi;
- autocertificazioni circa la propria capacità produttiva e la capacità di gestione di imprevisti, oltre che di garantire una adeguata fornitura del farmaco al SSN;
- quantificazioni circa l'impatto economico-finanziario e consumi conseguenti all'introduzione del farmaco nei programmi di accesso precoce.

Nel caso in cui il farmaco non dovesse avere un vantaggio terapeutico aggiuntivo rispetto agli altri medicinali posti come paragone, dovranno essere forniti elementi che ne dimostrino il vantaggio economico per il SSN.

L'art. 3 si occupa della procedura negoziale, generalmente ad essa viene dato avvio dall'azienda farmaceutica, ma in alcuni casi è l'AIFA ad attuare la procedura: se la rimborsabilità del farmaco ha un impatto significativo sul SSN, in caso di inappropriata prescrizione o se esso è stato inserito nella fascia C in seguito a mancato accordo in una precedente negoziazione.

La sua durata è di 180 giorni e può essere interrotta una sola volta per richiesta di integrazione documentale da parte dell'AIFA o da parte dell'azienda produttrice per fornire elementi utili alla procedura stessa.

La Commissione tecnico scientifica realizza una valutazione circa il valore terapeutico aggiunto e sul valore clinico del medicinale e può, se necessario, introdurre delle

¹⁶¹ *Prezzi dei farmaci: in Gazzetta Ufficiale il Decreto di agosto 2019*, sul quotidiano *online AboutPharma*, www.aboutpharma.com, 25 luglio 2020.

limitazioni alla rimborsabilità. Nel caso di esito negativo della valutazione, la procedura negoziale non viene proseguita.

Questa valutazione viene poi trasmessa al Comitato prezzi e rimborso, il quale intraprende l'iter per la negoziazione del prezzo.

Il CPR esamina le proposte tenendo conto di diversi fattori: le valutazioni della CTS, i costi della terapia confrontati con le terapie già disponibili, il numero di trattamenti attesi, inoltre l'AIFA deve considerare anche eventuali limiti finanziari previsti dalla normativa sulla spesa farmaceutica.

La procedura si conclude con l'accordo tra la casa farmaceutica e l'AIFA.

L'azienda ha l'obbligo di comunicare annualmente all'AIFA i dati di vendita, di fatturato e di *status* brevettuale del farmaco in Italia e di segnalare difformità rispetto a quanto definito nell'accordo.

È possibile richiedere un aumento del prezzo (solo per farmacia a basso costo) nel caso in cui vi siano difficoltà nel reperire le materie prime o se si dimostri l'impossibilità a permanere sul mercato alle condizioni stabilite.

Il prezzo che viene concordato rappresenta, per gli enti del SSN, "il prezzo massimo di acquisto al Servizio sanitario nazionale"¹⁶².

Il prezzo ha una validità di ventiquattro mesi, sottoposto a rinnovo automatico nel caso in cui una delle due parti non dovesse far pervenire entro sessanta giorni dalla scadenza una proposta di modifica delle condizioni (e non più novanta giorni).

L'AIFA può anticipare la negoziazione nel caso in cui dovessero esserci nuove evidenze circa l'efficacia o la sicurezza del medicinale.

Nel caso in cui le parti non riuscissero a raggiungere un accordo, il medicinale viene inserito nella fascia di rimborsabilità C.

Alcuni professionisti hanno sottolineato come, nonostante l'enfasi posta sul valore terapeutico aggiunto, questo Decreto rimane comunque orientato al *budget impact*. Inoltre, la comparazione richiesta con altri medicinali diventa ancora più accentuata nel caso dei farmaci orfani per il trattamento delle malattie rare, dove il confronto risulta impossibile, data la mancanza di farmaci con cui poterlo effettuare. La valutazione scientifica basata sulla comparazione di altri medicinali risulta, quindi, di difficile

¹⁶² D.M. 2 agosto 2019, *Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale*, art. 4, comma 6.

dimostrazione, non rimanendo altra strada che dimostrare il vantaggio economico e di conseguenza un prezzo più basso¹⁶³.

2.2. *Il value-based pricing*

L'AIFA, nel corso della procedura per la negoziazione del prezzo del farmaco, utilizza il metodo del *value-based pricing*.

Il problema che si incontra nel settore farmaceutico è che in esso il prezzo del farmaco viene pagato, nella maggior parte dei sistemi sanitari, non dal paziente o dal medico curante, ma da soggetti terzi. Questo deresponsabilizza il paziente e il medico, attribuendo ai farmaci un valore marginale nullo, esattamente come accade nel mercato assicurativo.

La definizione del prezzo basata sul valore marginale del bene permette di garantire una migliore allocazione delle risorse. Questa migliore allocazione deve avvenire sia dal punto di vista statico, ossia garantire una effettiva disponibilità di beni e servizi, sia dal punto di vista dinamico, ossia garantire che il prezzo remunererà i futuri investimenti.

Oltre a questo, la determinazione del prezzo deve essere trasparente, stabile e flessibile.

Il tema della determinazione del prezzo del farmaco è tornato ad essere rilevante in seguito al rapporto dell'*Office of Fair Trading*, pubblicato nel 2007, il quale suggeriva di abbandonare un sistema indiretto di regolazione dei prezzi e di introdurre una regolazione dei prezzi basata sul valore del prodotto (*value-based pricing*).

Secondo questo rapporto, il prezzo dovrebbe essere determinato dal Ministero della Salute, apportando eventuali modifiche nel caso di cambiamento di classe di appartenenza del medicinale, basandosi su una valutazione di costo-efficacia.

Inoltre, lo stesso rapporto sostiene l'introduzione di un tetto di spesa fisso per l'assistenza farmaceutica. In questo aspetto il rapporto è stato ampiamente criticato, infatti, un *budget* complessivo può essere determinato solo per l'assistenza sanitaria nella sua generalità, ma non per singoli fattori produttivi.

Sussistono una serie di criticità date dall'utilizzo di questa metodologia:

¹⁶³ Intervista a Filippo Drago, ordinario di Farmacologia e direttore dell'U.O. di Farmacologia Clinica del Policlinico Universitario di Catania, sul quotidiano *online AboutPharma*, www.aboutpharma.com, 2 agosto 2019.

- i risultati ottenuti dipendono fortemente dal punto di vista di analisi che viene adottato, deve essere adottata una prospettiva più ampia possibile per permettere una migliore allocazione di risorse scarse;
- il rapporto costi-efficacia può essere valutato *ex ante* sulla base dei dati dei trial clinici. Tali dati, sebbene validi dal punto di vista scientifico, non permettono di conoscere l’impatto del farmaco sul mercato e le condizioni di utilizzo nel medio-lungo termine;
- i diversi sottogruppi di pazienti possono rispondere in modo diverso al farmaco e questo influenza la valutazione sul suo costo-efficacia. Di conseguenza il prezzo potrebbe essere elevato e utilizzato da una percentuale minore di pazienti, ma particolarmente rispondenti, oppure essere abbassato e quindi permettere dei consumi elevati e l’accesso a tutti i pazienti;
- le informazioni devono, inoltre, essere complesse e adatte al contesto. Le imprese devono essere invogliate a fornirle.

Il *value-based pricing* non è particolarmente utilizzato in ambito europeo, nonostante ciò alcuni ordinamenti, come quello italiano in relazione ai farmaci orfani e innovativi, prevedono l’utilizzo di questa valutazione economica in materia di rimborso e prezzi del farmaco.

Come già sottolineato, questa metodologia può essere applicata in assenza di un *budget* per la spesa farmaceutica. Sebbene ad oggi pochi Stati siano propensi all’abolizione di un soglia massima per la spesa farmaceutica, strumento importante per il suo contenimento, il *value-based pricing* può rivelarsi fondamentale per determinare l’allocazione delle risorse in modo più consapevole¹⁶⁴.

3. Il *payback* farmaceutico

In Italia sono state utilizzate diverse metodologie di controllo della spesa farmaceutica diffuse nel resto d’Europa, gli elementi fondamentali sono:

- i farmaci a carico del SSN vengono inseriti in apposite liste e il prezzo viene contrattato con l’azienda nel momento di immissione del prodotto sul mercato;

¹⁶⁴ C. Jommi, *Value based pricing per i farmaci: quali opportunità? Quali rischi?*, Paper per il 4° sottogruppo “Sistema sanitario e sistema produttivo” del gruppo di studio di Astrid su “Le politiche sanitarie”, coordinato da Claudio De Vincenti, Renato Finocchi Ghersi e Andrea Tardiola.

- le aziende farmaceutiche hanno delle quote di spettanza calcolate sul prezzo e un sistema di sconti;
- le Regioni deliberano in relazione alle compartecipazioni che si applicano alla ricetta o alla confezione, e viene posta a carico del cittadino la differenza tra il prezzo di acquisto del farmaco e quello dei medicinali di riferimento con lo stesso principio attivo¹⁶⁵.

Il *payback* è una procedura introdotta dall'art. 5 del Decreto legge n. 159/2007, inizialmente relativa alla sola assistenza farmaceutica territoriale e successivamente, con l'art. 15 co. 8 del Decreto legge n. 95/2012, riguardante anche all'assistenza farmaceutica ospedaliera.

Mediante la procedura del *payback* le aziende del settore farmaceutico sono tenute a ripianare l'eccesso della spesa farmaceutica, nel caso in cui dovesse essere superato il tetto stabilito dalla legge. I versamenti che ripianano l'eccesso di spesa sono trasmessi direttamente in favore di Regioni e Province autonome e vengono calcolati in base al prezzo dei farmaci al lordo dell'IVA.

Le aziende del settore farmaceutico sono tenute a ripianare per intero la spesa convenzionata territoriale e per metà la spesa per acquisti diretti¹⁶⁶.

La prima modifica avvenuta nell'ambito dei tetti di spesa farmaceutica, avviene con la Legge n. 326/2003, la quale definisce come valore di riferimento per tale spesa il 16% della spesa sanitaria pubblica.

Con la Legge n. 222/2007 viene introdotto un doppio tetto: uno del 14% per i farmaci utilizzati sul territorio e i farmaci di fascia A e uno del 2,4% per i farmaci utilizzati in ambito ospedaliero.

Con la stessa legge vengono individuati i soggetti obbligati al ripiano dello sfondamento della spesa territoriale, ossia l'industria farmaceutica, i grossisti e le farmacie. Oltre a ciò il *budget* delle industrie farmaceutiche viene individuato in base al fatturato dell'ultimo anno e l'allocazione del *payback* avviene in base al contributo dell'impresa allo sforamento del tetto di spesa.

¹⁶⁵ C. Procacci, M. De Fina, C. Lamesta, *Politiche di controllo della spesa farmaceutica, evoluzione e prospettive future*, Bollettino SIFO n. 1/2020, Il Pensiero Scientifico Editore.

¹⁶⁶ Camera dei Deputati Servizio Studi, XVIII Legislatura, *I farmaci e la spesa farmaceutica*, 29 settembre 2022, *Le procedure payback*.

Nei primi anni 2000 l'eccesso di spesa era coperto per il 60% dagli attori della filiera del farmaco e per il 40% dalle Regioni. Dal 2008 il *payback* diventa la procedura generalizzata per la copertura dell'esubero della spesa farmaceutica. Il ripiano dello stesso viene posto totalmente a carico delle aziende farmaceutiche in favore delle Regioni nelle quali lo sfioramento si è verificato.

Un particolare meccanismo di tutela viene previsto per i farmaci orfani, infatti lo sfioramento prodotto da questi è posto a carico degli altri farmaci.

Nel periodo tra il 2009 e il 2013 si è assistito ad una riduzione progressiva del tetto complessivo per la spesa farmaceutica, fino a quando, dal 2013, viene posto a carico delle aziende anche il 50% dello sfioramento del tetto di spesa ospedaliera¹⁶⁷.

Inoltre, con la Legge n. 147/2013, l'esenzione all'applicazione delle procedura del *payback* è stata estesa anche ai farmaci *orphan-like* (ossia tutti quei farmaci che possiedono le caratteristiche del farmaco orfano, ma sono stati approvati prima del Regolamento n. 141/2000) e ai farmaci per i quali l'esclusiva di mercato è scaduta ma rientrano ancora nei parametri previsti dalla legge.

Dal 2019 se la spesa farmaceutica eccede il 6,69% del fondo sanitario, le aziende del settore devono ripianare l'eccesso per il 50%, in modo proporzionale alle quote di mercato (le aziende con un fatturato maggiore sono tenute a pagare di più).

La legge di bilancio prevede due esenzioni: una franchigia di tre milioni di euro per tutelare le piccole aziende e l'esclusione dall'applicazione del *payback* sulla spesa farmaceutica per i farmaci orfani inseriti nel registro dell'Unione Europea dei medicinali per uso umano.

La critica che maggiormente viene mossa a questa scelta è che si tratterebbe di un vantaggio indebito per le aziende farmaceutiche, infatti ci sono dei farmaci orfani non innovativi che non possono pretendere un trattamento privilegiato e farmaci che hanno dei fatturati che si discostano molto da quelli che generalmente si possono ricavare dalla vendita di farmaci per la cura di malattie rare, ad esempio nel 2017 la spesa per la lenalidomide, un farmaco orfano oncologico, si aggirava intorno ai duecento milioni di euro.

¹⁶⁷ C. Procacci, M. De Fina, C. Lamesta, op. cit.

Accanto alle grandi aziende farmaceutiche che producono farmaci orfani e giovano dell'esenzione, ci sono anche aziende piccole che non producono farmaci orfani ma che devono sostenere il costo dello sfondamento di queste aziende più rilevanti¹⁶⁸.

Il meccanismo di favore previsto per i farmaci orfani e farmaci innovativi nel sistema del *payback* farmaceutico ha portato la Corte Costituzionale ad esprimersi sulla sua legittimità costituzionale con la sentenza n. 70/2017.

La Corte in questa sentenza dichiara infondata la questione di legittimità costituzionale dell'art. 5, comma 3, lett. a) del Decreto Legge n. 159/2007 rispetto all'art. 3 della Costituzione, sollevata dal TAR del Lazio.

La *ratio* del Decreto è quella di favorire l'accesso e lo sviluppo di farmaci innovativi in un contesto dove le risorse a loro disposizione sono limitate; per questo motivo lo sfondamento del tetto di spesa farmaceutica da parte di questi farmaci viene posto a carico delle aziende farmaceutiche titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci non innovativi.

La Corte sottolinea che questo è un metodo di razionalizzazione della spesa farmaceutica, al fine di garantire effettività e universalità del diritto alla salute.

Il bilanciamento tra le esigenze di garantire diffusione e sviluppo dei farmaci innovativi e il contenimento della spesa è realizzato tramite la compressione dei margini ricavabili dalle aziende del settore farmaceutico titolari di AIC per farmaci innovativi coperti da brevetto. Da ultimo, la Corte sottolinea come il ripiano dello sfioramento del tetto per la spesa farmaceutica sia stato rimodulato con uno spostamento dell'onere a carico anche delle aziende produttrici di farmaci innovativi, infatti: con la Legge n. 190/2014 le case farmaceutiche produttrici di farmaci innovativi erano tenute a partecipare al ripiano nella misura del 20% se il loro fatturato è superiore a trecento milioni di euro; con il Decreto Legge n. 123/2016 si è rimodulato questo riparto rendendolo del 50% tra aziende produttrici di farmaci innovativi e non¹⁶⁹.

La critica che viene mossa a questa decisione della Corte Costituzionale riguarda l'assenza di una riflessione sul perché farmaci innovativi e non innovativi non possano

¹⁶⁸ G. Traversa, *Stop alle esenzioni per i farmaci orfani*, La Stampa, 9 gennaio 2019, *Non strumentalizzare il payback sui farmaci orfani*, Ricerca in Pratica, Il Pensiero Scientifico Editore.

¹⁶⁹ Camera dei Deputati Servizio Studi, *Sentenza 70/2017 della Corte Costituzionale su accesso farmaci innovativi*, 28 aprile 2017.

essere considerati come due comparti distinti, viene infatti dalla stessa affermata acriticamente la coincidenza tra i due comparti e con questo giustificato l'obbligo per le aziende farmaceutiche titolari di AIC per farmaci non innovativi coperti da brevetto di ripianare lo sfioramento del tetto della spesa farmaceutica causato da farmaci innovativi¹⁷⁰.

4. Il ruolo della concorrenza

Nel 2008 lo studio *“How much is a life worth? How Swedish patients fought to have access to a very expensive orphan drug”*, realizzato da *Eurordis* (organizzazione europea per le malattie rare), ha determinato che il prezzo dei farmaci comuni è condizionato da un insieme di fattori, ma che questi valori non hanno la medesima incidenza sui farmaci orfani.

Il primo fattore considerato è la diffusione della malattia, è naturale di conseguenza che il farmaco orfano abbia un costo superiore rispetto ai farmaci comuni, dato il ridotto numero di soggetti affetti da tali patologie. In realtà nell'ambito del farmaco orfano questa relazione tra diffusione della patologia e prezzo non è lineare, infatti i prezzi di farmaci orfani utilizzati per malattie che presentano una prevalenza simile, possono variare fino a sette volte.

Anche il fattore dei costi di produzione non sembra influire sui medicinali orfani come su quelli generici, infatti, normalmente il prezzo scende se i costi di produzione del farmaco si riducono. Nel farmaco orfano l'utilizzo di innovazioni tecnologiche per la produzione dello stesso non influisce sul costo finale.

Un'altra variabile che entra in gioco è quella della complessità molecolare, essa dovrebbe essere in una relazione di proporzionalità diretta con il costo del farmaco. Questo non sempre accade nel settore del farmaco orfano, infatti in questo ambito si possono ritrovare farmaci elementari dal punto di vista molecolare con prezzi sensibilmente superiori rispetto a farmaci con un complessità molecolare notevole.

Da ultimo, il prezzo di un medicinale cresce all'aumentare del beneficio medico percepito. Nei farmaci orfani questa variabile non assume particolare rilevanza, data la

¹⁷⁰ L. Pace, *I vincoli di spesa e le esigenze di bilancio nelle dinamiche della spesa farmaceutica. Profili di costituzionalità*, Diritto e Società, n. 1/2017, pag. 25.

presenza di medicinali venduti a prezzi superiori rispetto ad altri con un beneficio medico inattendibile.

Le preoccupazioni legate alla concorrenza nel settore del farmaco orfano nascono dalla situazione di monopolio in cui si trovano le case farmaceutiche titolari di AIC, anche se per un periodo di tempo limitato. Alcuni esponenti della dottrina ritengono possa sussistere un'infrazione anticoncorrenziale, nello specifico, un abuso di posizione dominante data dalla fissazione di prezzi eccessivi ex art. 102, lett. a) TFUE¹⁷¹.

Per verificare che l'azienda si trovi in una posizione dominante, si deve prevedere in considerazione un determinato mercato di riferimento. In base alla definizione data prima dalla Corte di Giustizia, tra la fine degli anni '70 e l'inizio degli anni '80, poi richiamata dalla Commissione europea nella *Comunicazione sulla definizione di mercato rilevante ai fini dell'applicazione del diritto comunitario in materia di concorrenza*, n. 372/1997, il mercato si articola in due dimensioni: una merceologica e l'altra geografica.

La dominanza economica deve riguardare il mercato interno (o parte di esso) e deve incidere, anche potenzialmente, sul commercio tra Stati per rilevare a livello di antitrust. Alcuni ritengono che il periodo di esclusiva di mercato attribuito all'azienda farmaceutica produttrice del farmaco orfano sia talmente limitato nel tempo da non comportare una posizione dominante; inoltre, questi farmaci si rivolgono a soggetti affetti da patologie gravi che non possono attendere la scadenza del periodo decennale di esclusiva di mercato per poter acquistare un altro farmaco ad un prezzo inferiore.

Il fatto che la domanda di farmaci orfani sia molto bassa è una grande barriera all'ingresso di concorrenti in questo particolare mercato e la posizione dominante dell'azienda riguarda tutto il territorio UE. Per questi motivi si può affermare che l'esclusività di mercato conferisca alla casa farmaceutica una posizione dominante ai sensi dell'art. 102 TFUE¹⁷².

Si deve però sottolineare che la posizione dominante dell'azienda non crea problemi di per sé nell'ambito concorrenziale, ma solo se essa viene sfruttata in modo abusivo.

¹⁷¹ A. Parziale, *Il futuro dei farmaci orfani tra promozione della ricerca per la cura di malattie rare e i rischi di prezzi eccessivi: il ruolo del diritto della concorrenza*, *Contratto e impresa*, n. 4-5/2016, pp. 1254-1255.

¹⁷² *Ibidem*, pp. 1255-1258.

Tra le ipotesi tipiche di abuso di posizione dominante previste dall'art. 102 TFUE, quella che più rileva nel caso in esame è “imporre direttamente od indirettamente prezzi d'acquisto, di vendita od altre condizioni di transazioni non eque”, di cui alla lett. a).

L'intervento della Commissione è previsto solamente come *extrema ratio* e quindi solo nel caso in cui il mercato non riesca a riequilibrare i prezzi in modo autonomo.

La Corte di Giustizia ha elaborato un *test* per verificare se il prezzo di un prodotto possa ritenersi abusivo: si deve innanzitutto verificare se la differenza tra i costi che il produttore ha sostenuto e il prezzo del bene sia eccessiva; nel caso in cui lo sia si deve stabilire se il prezzo sia *unfair* rispetto a quello dei prodotti concorrenti.

Il prezzo del prodotto può essere abusivo “in sé” o “in confronto ad altri prodotti”¹⁷³. Per determinare se il prezzo del farmaco orfano è abusivo rispetto a prodotti concorrenti, il raffronto può essere realizzato tenendo conto il prezzo applicato al medesimo farmaco in un altro mercato nazionale; il prezzo del farmaco orfano è invece abusivo “in sé” se “non ha una relazione ragionevole con il valore economico dello stesso”¹⁷⁴.

Si è osservato attraverso studi empirici che il prezzo dei farmaci orfani nei sistemi a prezzo “fissato” è minore rispetto ai sistemi a prezzo libero. Per questo motivo, il prezzo del farmaco in questi sistemi potrebbe essere preso in considerazione al fine di valutare il carattere abusivo del prezzo del medesimo farmaco in un sistema a prezzo libero.

Si può concludere che nell'ambito del farmaco orfano è necessario valutare caso per caso relativamente all'abuso di posizione dominante se il prezzo apporta beneficio solo al soggetto detentore di monopolio, a detrimento dei pazienti.

Il costo elevato del farmaco orfano potrebbe quindi essere giustificato affermando il suo alto valore economico, basandosi sulla capacità elevata di pagare dell'acquirente e per la necessità di rientrare nei costi sostenuti dall'azienda farmaceutica per sviluppo e produzione. In realtà i costi sono attenuati dai numerosi incentivi posti dal legislatore a favore di queste aziende, così come dalla possibilità di accedere a forme di autorizzazione all'immissione in commercio accelerate.

¹⁷³ CGUE, 14 febbraio 1978, C-27/76, *Unites Brands*, par. 252.

¹⁷⁴ A. Parziale, op. cit., p. 1261.

Inoltre, giustificare un prezzo esorbitante sostenendo che l'acquirente è generalmente una Pubblica Amministrazione è una mera *petitio principii*. Non può, infatti, essere accettata la posizione di un soggetto monopolista che impone prezzi eccessivi con la minaccia di ritirare il prodotto dal mercato¹⁷⁵.

Il farmaco orfano si presta anche all'uso *off-label*, in questo caso il farmaco viene utilizzato per un utilizzo diverso rispetto a quello indicato nell'AIC. Le imprese selezionano piccoli gruppi di pazienti e in questo modo ottengono la designazione di orfano per il medicinale utilizzato per la cura di questi soggetti; questo è il fenomeno del salami slicing, particolarmente diffuso nel settore oncologico dove i farmaci ben si prestano all'uso *off-label*.

La valutazione comparativa dei prezzi pone dei problemi, per esempio, non tiene conto del fatto che anche il prezzo inferiore può essere abusivo, inoltre l'uso compassionevole di alcuni medicinali nei sistemi a prezzo contrattato limita la realizzazione di un raffronto di prezzi.

Anche la valutazione dell'abusività "in sé" pone dei problemi: il calcolo dei costi rilevanti e la determinazione del giusto margine di profitto applicabile. Nel mercato dei farmaci orfani, infatti, non è possibile ricorrere a metodologie basate sul *benchmark* realizzato da imprese concorrenti o dalla medesima impresa in mercati simili.

Secondo parte della dottrina un rimedio applicabile al mercato per favorire la concorrenza sarebbe la rimozione delle barriere all'ingresso del mercato stesso. Questa soluzione risulta ovviamente impraticabile nel settore del farmaco orfano per diverse ragioni: innanzitutto, l'esclusiva di mercato è essenziale per incentivare lo studio e lo sviluppo di questi farmaci e rimarrebbe comunque la problematica della scarsità della domanda¹⁷⁶.

L'infrazione anticoncorrenziale è un illecito civile, la Direttiva 2014/104/UE elenca quelli che sono gli elementi costitutivi del danno risarcibile (danno emergente, lucro cessante e interessi) e sottolinea che la finalità principale del risarcimento del danno è quella di far trovare il soggetto danneggiato nella medesima situazione in cui si sarebbe trovato se il l'infrazione non fosse avvenuta.

¹⁷⁵ A. Parziale, op. cit., pp. 1258-1266.

¹⁷⁶ *Ibidem*, pp. 1266-1270.

Di conseguenza, all'art. 3 la Direttiva esclude risarcimenti punitivi o multipli.

I giudici nazionali possono ordinare al convenuto o ad un soggetto terzo di divulgare prove rilevanti, inoltre, la Direttiva stabilisce che l'onere della prova non deve comunque essere difficoltoso al punto di rendere impossibile al soggetto l'ottenimento del risarcimento del danno. Per questo motivo i giudici possono realizzare una stima sulla quantificazione del danno se viene provato che il soggetto lo ha subito, ma è impossibile quantificarlo con certezza sulla base delle prove che si hanno a disposizione.

Queste difficoltà che si riscontrano nella liquidazione del danno sono ridotte nel caso in cui il prezzo ritenuto abusivo sia di un farmaco orfano, in quanto la decisione della Commissione può essere utilizzata come prova dal SSN che ha subito il danno e dal giudice per la quantificazione del danno.

Nei sistemi a prezzo fissato, la contrattazione del prezzo con la P.A. può essere rilevante nella ripartizione della responsabilità civile. Si deve infatti tenere in considerazione che nella contrattazione del prezzo è intervenuto anche un ente pubblico e ci si potrebbe ritrovare in una situazione di responsabilità solidale. Inoltre, il giudice non può non considerare i criteri legali che vengono utilizzati nel corso della negoziazione.

Nonostante ciò, è necessario considerare che la delibera circa la rimborsabilità del farmaco orfano è un atto amministrativo vincolato, questo a maggior ragione nel caso dei farmaci orfani dove l'alternativa è l'assenza di terapia¹⁷⁷.

5. Gli early access programmes

L'accesso al farmaco avviene di norma solo successivamente al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

A tutela del diritto alla salute di soggetti particolarmente fragili o che non hanno alcuna alternativa terapeutica valida, il nostro ordinamento, così come altri, prevede degli strumenti di accesso precoce ai farmaci per tutti coloro che non possono partecipare alle sperimentazioni oppure non hanno altri trattamenti disponibili.

¹⁷⁷ A. Parziale, op. cit., pp. 1272-1275.

È evidente l'importanza che questi *early access programmes* hanno per i soggetti che sono affetti da malattie rare, infatti spesso per queste malattie non sono ancora previsti farmaci orfani *ad hoc*¹⁷⁸.

L'Unione Europea stessa prevede la possibilità per gli stati di facilitare e velocizzare l'accesso a questi farmaci essenziali, infatti, l'art. 83 del Regolamento n. 726/2004 stabilisce che “1. *in deroga all'articolo 6 della direttiva 2001/83/CE, gli Stati membri possono mettere a disposizione, per uso compassionevole, un medicinale per uso umano appartenente alle categorie di cui all'articolo 3, paragrafi 1 e 2 del presente regolamento.*

2. *Ai fini del presente articolo, per uso compassionevole si intende la messa a disposizione, per motivi umanitari, di un medicinale appartenente alle categorie di cui all'articolo 3, paragrafi 1 e 2, ad un gruppo di pazienti affetti da una malattia cronica o gravemente invalidante o la cui malattia è considerata potenzialmente letale, e che non possono essere curati in modo soddisfacente con un medicinale autorizzato. Il medicinale in questione deve essere oggetto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 6 del presente regolamento o essere sottoposta a sperimentazione clinica.*

3. *Qualora uno Stato membro si avvalga della possibilità prevista al paragrafo 1 lo notifica all'agenzia.*

4. *Qualora sia previsto l'uso compassionevole, il comitato dei medicinali per uso umano, sentito il fabbricante o il richiedente, può adottare pareri sulle condizioni di impiego, sulle condizioni di distribuzione e sui pazienti destinatari. I pareri sono soggetti a revisione periodica.*

5. *Gli Stati membri tengono conto di qualsiasi parere disponibile.*

6. *L'agenzia tiene un elenco aggiornato dei pareri adottati ai sensi del paragrafo 4, che è pubblicato sul sito web [...].*

7. *I pareri di cui al paragrafo 4 non pregiudicano la responsabilità civile o penale del fabbricante o del richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio.*

8. *Ove sia stato istituito un programma per l'uso compassionevole, il richiedente assicura che i pazienti che vi prendono parte abbiano accesso al nuovo medicinale*

¹⁷⁸ VI Rapporto annuale OSSFOR, capitolo 1A - *Malattie rare e farmaci orfani: lo stato della regolamentazione nazionale e internazionale, La normativa sui farmaci orfani e malattie rare*, pag. 27.

anche durante il periodo che intercorre tra l'autorizzazione e l'immissione in commercio.

9. Il presente articolo si applica senza pregiudizio alla direttiva 2001/20/CE e dell'articolo 5 della direttiva 2001/83/CE.”.

Per dare una definizione di *Early Access Programmes*, essi “*rappresentano una serie di programmi volti a garantire meccanismi etici, conformi e controllati di accesso a farmaci, anche “sperimentali”, al fine di rispondere ad un bisogno medico non soddisfatto*”¹⁷⁹.

Nell'ordinamento italiano sono diversi gli strumenti previsti per far sì che questi pazienti possano disporre di terapie che siano in fase di *trial* o che ancora non abbiano ottenuto l'AIC: la legge n. 648/1996, il fondo AIFA del 5%, il DM 7 settembre 2017 e la Legge n. 94/1998.

5.1. Legge n. 648/1996

L'art. 1, comma 4, della Legge n. 648/1996 afferma che, nel caso in cui non sussistano valide alternative terapeutiche, il SSN può erogare dei medicinali con costi a suo carico, previo parere positivo del Comitato tecnico scientifico dell'AIFA.

I medicinali che possono essere erogati con queste modalità sono:

- medicinali innovativi che sono autorizzati in altri Stati, ma non in Italia;
- farmaci non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica;
- medicinali che possono essere impiegati per indicazioni diverse rispetto a quella autorizzata.

Questa tipologia di accesso al farmaco è consentita solo se esso rispetta determinate caratteristiche. I farmaci in questione devono aver superato le prime due fasi di sperimentazione clinica (per garantire un rapporto rischio-beneficio accettabile), vi deve essere una descrizione di quale sia il piano terapeutico che si vuole proporre relativamente al medicinale, deve essere fatta una stima del numero dei pazienti che possono beneficiare del trattamento in Italia, oltre che una stima relativa alla spesa da sostenere e una relazione scientifica sulla malattia che ne spieghi la modalità e l'assenza di alternativa terapeutica.

¹⁷⁹ 2° quaderno OSSFOR, *Gli Early Access Programmes (EAPs)*, pag. 12.

La Legge n. 79/2014 ha apportato delle modifiche circa la necessaria assenza di valida alternativa terapeutica. Infatti, l'art. 3 della Legge afferma che, anche in presenza di una alternativa terapeutica, è possibile fare richiesta per l'inserimento del farmaco nell'elenco previsto dalla Legge n. 648/1996, per una indicazione terapeutica diversa rispetto a quella per cui il medicinale è autorizzato.

Per ottenere questo è necessario che l'indicazione sia nota e che vi siano ricerche a supporto della comunità medico-scientifica sia a livello nazionale che a livello internazionale, secondo parametri di economicità e trasparenza.

Dal 22 marzo 2021 la richiesta deve essere inoltrata ad un apposito indirizzo solo tramite formato elettronico, tramite la compilazione di un apposito modulo; essa può essere realizzata dall'AIFA, dalle associazioni dei pazienti, dalle aziende sanitarie, dalle università, dalle società scientifiche e dagli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico.

Il Segretario di Supporto e Coordinamento dell'Area Pre Autorizzazione controlla la richiesta e successivamente la Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA esprime il suo parere. Se quest'ultimo è positivo, il farmaco viene inserito in un apposito elenco.

I farmaci in questione vengono distribuiti dal servizio farmaceutico. Le farmacie, inoltre, hanno l'obbligo di trasmissione di dati relativi alla spesa sostenuta e al numero di pazienti ogni tre mesi all'Assessorato Regionale alle Politiche Sanitarie¹⁸⁰.

Sicuramente l'utilizzo di un farmaco ex Legge n. 648/1996 rientra nell'utilizzo *off-label*, ossia nella somministrazione di farmaci registrati per indicazioni diverse rispetto a quanto contenuto nella AIC o con dosaggi differenti rispetto a quanto prescritto nella scheda tecnica¹⁸¹.

5.2. Il Fondo AIFA del 5%

Il Fondo AIFA 5% viene istituito con la Legge n. 326/2003, esso “è destinato all'impiego di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e di farmaci che

¹⁸⁰ VI Rapporto annuale OSSFOR, capitolo 1A - *Malattie rare e farmaci orfani: lo stato della regolamentazione nazionale e internazionale, La normativa sui farmaci orfani e malattie rare*, pag. 27; Aboutpharma, *La Legge 648/96 come reale strumento di early access: vantaggi e criticità*, 17 marzo 2023.

¹⁸¹ S. Mansueto, *Prescrivibilità dei farmaci: norme ed uniformità d'applicazione, Prescrivibilità dei farmaci di cui alla legge 648/1996*, ACI Castello (CT), 13 gennaio 2017.

*rappresentano una speranza di terapia, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie*¹⁸².

Il Fondo viene finanziato dal 50% del contributo annuo che le aziende farmaceutiche sono tenute a versare, esso è pari al 5% del loro fatturato annuo.

La richiesta di accesso al Fondo viene sottoposta a valutazione dall'AIFA, la quale deve esprimere un parere e verificare la sussistenza delle condizioni richieste dalla legge. Nel caso in cui l'agenzia ritenga di permettere l'accesso al Fondo, dovrà esserle trasmessa la documentazione relativa alla spesa necessaria per il trattamento del soggetto e provvederà al rimborso delle spese già sostenute¹⁸³.

Le richieste di accesso vengono realizzate su base nominale per singolo paziente e devono contenere determinate informazioni: relazione sul trattamento che si propone, insieme alla giustificazione circa la mancanza di valida alternativa terapeutica, relazione clinica del paziente, piano terapeutico, preventivo di spesa per il trattamento che si propone.

Anche le richieste di rinnovo dell'accesso al Fondo devono contenere informazioni relative ai miglioramenti realizzati dal paziente e alla sicurezza ed efficacia del trattamento.

Vi sono, inoltre, degli obblighi di comunicazione previsti dall'AIFA. Devono, infatti, essere comunicate tutte le eventuali reazioni avverse in seguito alla somministrazione del farmaco e deve essere comunicato l'inizio o la cessazione precoce del trattamento.

Nel caso in cui siano trascorsi inutilmente tre mesi dalla data di autorizzazione all'accesso senza che il trattamento sia stato iniziato, questa decade¹⁸⁴.

A partire dal 1° luglio 2022 l'accesso al Fondo viene gestito online mediante un servizio dedicato chiamato "Gestionale Fondo 5%". Gli obiettivi che esso si prefigge sono il miglioramento della comunicazione tra gli utenti e l'AIFA, oltre che migliorare efficienza, tracciabilità e trasparenza della procedura¹⁸⁵.

¹⁸² www.aifa.gov.it.

¹⁸³ Fondazione AIOM, *Early Access in Italia. Le regole che definiscono l'accesso anticipato ai farmaci anticancro*, 2019.

¹⁸⁴ www.aifa.gov.it, *Fondo Nazionale AIFA ("Fondo 5%")*.

¹⁸⁵ www.aifa.gov.it, *Nuovo servizio online per la gestione del Fondo AIFA 5%*.

L'AIFA rende noti degli aggiornamenti in relazione ai criteri di accesso al Fondo 5% in seguito alla valutazione delle richieste ricevute negli anni 2021-2022.

Per quanto attiene ai criteri di inclusione, possono accedere al fondo:

- farmaci per malattie rare e gravi che pongono il paziente il pericolo di vita o in condizione di urgenza clinica;
- l'assenza di valide alternative terapeutiche in regime di rimborsabilità;
- farmaci per i quali siano disponibili dati pubblicati circa l'efficacia e la sicurezza almeno nella seconda fase di sperimentazione. Se si tratta di farmaci per malattie rare è necessario che questi dati siano almeno sufficienti a supportare la relazione clinica del richiedente per il singolo paziente;
- nel caso in cui si tratti di malati rari, deve rendersi nota l'inaccessibilità a fondi destinati alla Regione in cui il paziente è residente;
- diniego o impossibilità di inserire il paziente in programmi per l'uso compassionevole o in uno studio clinico in corso.

Sono invece esclusi:

- i medicinali che sono disponibili in base ad altre modalità previste dalla normativa;
- i farmaci che abbiano subito diniego da parte del CHMP per l'indicazione richiesta o che siano stati da esso ritirati;
- i farmaci che abbiano subito diniego da parte della CTS per l'inserimento nella liste ex Legge n. 648/1996¹⁸⁶.

5.3. *L'uso compassionevole*

L'uso compassionevole dei farmaci viene regolamentato dal Decreto Ministeriale 7 settembre del 2017, il quale abroga il Decreto Ministeriale 8 maggio 2003, in attuazione di quanto stabilito dal D.lgs. n. 219/2006, il quale prevede all'art. 158, comma 10 che con decreto ministeriale vengano stabiliti i criteri per l'utilizzo compassionevole di medicinali non ancora registrati.

Il DM tiene particolarmente in considerazione le malattie rare e i tumori rari, consapevole della criticità di queste patologie e della scarsità di cure valide alle quali i malati possono sottoporsi.

¹⁸⁶ www.aifa.gov.it.

Il Decreto si occupa dei medicinali non ancora autorizzati che siano sottoposti a sperimentazione clinica, dei farmaci con AIC per un'indicazione diversa da quello per cui si intende utilizzarli e i medicinali con AIC non ancora presenti sul territorio nazionale.

Questi medicinali vengono richiesti direttamente all'azienda produttrice, che li fornisce gratuitamente, in modo tale che i soggetti affetti da gravi patologie, malati rari e soggetti affetti da tumori rari, oltre che tutti i soggetti che non hanno valide alternative terapeutiche a disposizione o che non possono essere inclusi nelle sperimentazioni cliniche, possano essere trattati con tali farmaci.

Il farmaco deve rispettare alcuni requisiti per poter essere utilizzato in questo modo:

- deve aver superato la terza fase di sperimentazione, oppure la seconda nel caso in cui si tratti di patologie che possono mettere il paziente in pericolo di vita;
- devono esserci dei dati disponibili sulle sperimentazioni, in modo tale da avere un parere favorevole su tollerabilità ed efficacia del farmaco;
- deve essere provvisorio di certificazione di produzione, coerentemente alle norme di buona fabbricazione.

Quando si tratta di tumori rari o di malattia rara, è sufficiente che il farmaco abbia superato la prima fase di sperimentazione, in modo tale da avere la certezza in merito alla sua sicurezza.

L'autorizzazione a questo particolare utilizzo del medicinale può essere richiesta dal medico per uso nominale e da medici o da gruppi collaborativi per quei pazienti che partecipando ai *trial* clinici abbiano dimostrato l'efficacia, la tollerabilità o la sicurezza del medicinale e per questo motivo vi sia necessità di un suo tempestivo accesso.

Per le malattie rare e per i tumori rari, invece, la richiesta deve essere realizzata dal medico dirigente del Centro Clinico che le Regioni individuano per trattare queste malattie.

Successivamente, la richiesta viene inoltrata al Comitato Etico, il quale trasmette il proprio parere (se positivo) all'AIFA. La stessa deve essere informata dalle case farmaceutiche della data di inizio e di chiusura di questi programmi, specificando quale

medicinale intendano mettere a disposizione gratuitamente e per quanto tempo la fornitura può essere sufficiente¹⁸⁷.

L'uso compassionevole dei farmaci apre la porta a diversi dilemmi etici, essi infatti sono fondamentali per estendere la durata della vita o apportare un miglioramento alla qualità della stessa nei soggetti malati, d'altro canto si deve comunque mantenere l'efficienza della sperimentazione clinica, la quale permette di produrre benefici per un numero maggiore di soggetti¹⁸⁸.

L'uso compassionevole rappresenta per molte persone l'unica possibilità di terapia rimasta e permette loro di avere la consapevolezza di non aver lasciato nulla di intentato. Ovviamente questo non è sufficiente giustificazione all'uso compassionevole di un medicinale, devono essere comunque valutati i benefici che questo può apportare ai malati.

Queste consapevolezze possono essere ottenute indirettamente dai dati relativi alle fasi di sperimentazione alle quali il farmaco è stato sottoposto. Vi sono poi casi particolari in cui i rischi sono minori, in quanto questi medicinali sono già stati sottoposti a sperimentazione clinica, ma non hanno ancora ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Altri profili problematici riguardano il rapporto tra la finalità terapeutica dell'uso compassionevole e la finalità epistemica, caratteristica della biomedica.

La possibilità di accedere ad un farmaco mediante questa particolare modalità fa sì che i pazienti siano disincentivati dalla partecipazione allo studio clinico e preferiscano l'uso compassionevole. Caratteristica dello studio clinico è, infatti, la presenza di un gruppo di controllo al quale viene somministrata una terapia placebo, questo ovviamente azzerava la possibilità di ottenere i possibili benefici dati dalla somministrazione del farmaco, cosa che invece non accade nell'uso compassionevole. Una situazione di questo tipo si era verificata nel corso degli anni '80, relativamente ai test sulla desossinosina come farmaco per il trattamento dell'HIV. Questi studi sono stati rallentati in modo notevole

¹⁸⁷VI Rapporto annuale OSSFOR, capitolo 1A - *Malattie rare e farmaci orfani: lo stato della regolamentazione nazionale e internazionale, La normativa sui farmaci orfani e malattie rare*, pp. 28-29;

¹⁸⁸ E. Mancini (a cura di), *Questa volta è una zebra*, Consiglio Nazionale delle Ricerca Edizioni, Roma, 2021, I. M. Annoni, *Aspetti etici dell'uso compassionevole dei farmaci: il caso delle malattie rare*, pp. 85-89.

dal fatto che il medesimo medicinale fosse disposizione ai malati attraverso programmi di uso compassionevole.

Un altro rischio che crea l'uso compassionevole è un risultato clinico negativo, il quale potrebbe comportare l'abbandono della ricerca delle case farmaceutiche su quel medicinale per evitare un ulteriore aggravio economico o in seguito alla cattiva pubblicità che da questo potrebbero trarre¹⁸⁹.

Ovviamente il malato deve decidere spontaneamente di partecipare al programma di uso compassionevole, esprimendo il suo consenso dopo essere stato adeguatamente informato.

La firma del consenso informato è quindi condizione imprescindibile per la partecipazione, ma in questi casi possono esserci dei fattori che compromettono la capacità decisionale dei pazienti. L'uso compassionevole si rivolge, infatti, soggetti in pericolo di vita, in gravi condizioni e privi di valide alternative terapeutiche, i quali potrebbero non riuscire a valutare lucidamente i rischi e i benefici a cui si espongono.

Inoltre, l'uso compassionevole si realizza con farmaci per i quali non sono disponibili molti dati, per le malattie rare è sufficiente che abbiano superato la prima fase di sperimentazione, e questo provoca una scelta basata su informazioni scarse e di difficile valutazione.

A ciò si aggiunge il fenomeno del c.d. "frintendimento terapeutico". Data la particolare fragilità di questi pazienti, essi sono portati a sovrastimare i benefici che potrebbero ottenere dalla somministrazione del medicinale e sottostimare i rischi. Il farmaco potrebbe infatti prolungare l'aspettativa di vita di pochi giorni o settimane, ma potrebbe compromettere i benefici associati alla somministrazione tempestiva di cure palliative, infatti i soggetti che ricevono prima queste cure hanno una sopravvivenza media maggiore, oltre che portare ad un aumento della qualità di vita e alla riduzione di sintomi depressivi nel paziente¹⁹⁰.

Ulteriore aspetto problematico dell'uso compassionevole è l'equità nell'accesso. Da un lato, infatti, questa modalità di accesso al farmaco permette a soggetti che non possono accedere a studi clinici di utilizzare il farmaco; nel caso delle malattie rare, poi, gli studi

¹⁸⁹ E. Mancini (a cura di), *Questa volta è una zebra*, M. Annoni, op. cit., pp. 90-93.

¹⁹⁰ *Ibidem*, pp. 93-96.

clinici sono essenzialmente assenti, in quanto i loro costi supererebbero il potenziale guadagno. L'uso compassionevole permette, inoltre, l'accesso a medicinali autorizzati in altri Stati ma non ancora presenti sul territorio nazionale.

Allo stesso tempo l'uso compassionevole crea delle diseguaglianze. La prima di queste dipende dal medico che segue il malato, il quale potrebbe essere meno informato di altri e di conseguenza non essere a conoscenza della possibilità di accesso a programmi di uso compassionevoli già iniziati. Oltre a ciò, per i malati rari, si aggiunge il problema di ricevere una diagnosi corretta e tempestiva.

Ulteriore problematica riguarda la valutazione della condizione di salute del soggetto, indispensabile per permettere l'accesso dello stesso al programma. Diversi medici o gruppi di medici possono dare interpretazioni difformi allo stato di salute del soggetto e classificarlo diversamente.

Da ultimo entra in gioco anche un fattore puramente economico. In alcuni Paesi le terapie sperimentali sono a carico del paziente o dell'assicurazione privata, in questi casi solo alcuni di essi potranno permettersi la partecipazione al programma. Negli Stati in cui i costi sono sostenuti dalle aziende produttrici o dai sistemi sanitari nazionali, come avviene in Italia, il rischio riguarda il riversare sulla comunità i costi elevatissimi di terapie sperimentali che si dimostrino successivamente di scarsa efficacia¹⁹¹.

5.4. *L'uso off-label*

La Legge 8 aprile 1998, n. 94, conosciuta anche come “Legge Di Bella”, disciplina l'uso *off-label* dei farmaci.

Nel prescrivere un medicinale, il medico deve attenersi a quanto stabilito per esso nell'autorizzazione all'immissione in commercio. Nell'uso *off-label* il farmaco è già registrato, ma viene utilizzato difformemente rispetto a quanto previsto nella AIC.

Inoltre, ciò che differenzia l'uso *off-label* e la Legge n. 648/1996 o il Fondo AIFA 5%, è che nel caso in esame il medicinale è a carico del paziente o dell'azienda sanitaria se il paziente è sottoposto a ricovero.

Quando si parla di uso *off-label*, esso può si può suddividere in quattro diverse modalità:

¹⁹¹ E. Mancini (a cura di), *Questa volta è una zebra*, M. Annoni, op. cit., pp. 102-105.

1. l'uso del farmaco al di fuori delle indicazioni approvate;
2. un dosaggio al di fuori di quanto approvato;
3. modalità di somministrazione diverse da quelle approvate;
4. estensioni d'uso (per esempio utilizzare nei bambini un medicinale che dovrebbe essere somministrato solamente negli adulti)¹⁹².

La Legge Di Bella permette al medico di somministrare medicinali con autorizzazione all'immissione in commercio per un uso diverso rispetto a quanto previsto nelle condizioni di registrazione¹⁹³.

Con la Legge n. 648/1996 l'uso *off-label* era consentito solamente nel caso in cui non vi fossero valide alternative terapeutiche, l'uso alternativo di un medicinale non veniva giuridicamente in considerazione ai fini della rimborsabilità del farmaco.

Con la Legge n. 94/1998 sono stati presi in considerazione tutti i soggetti malati di patologie tumorali terminali che potessero essere sottoposti al "multitratamento Di Bella".

Per questa terapia non si erano condotti studi clinici o sperimentazioni per poterne consentire la somministrazione. Tutti i medicinali che venivano somministrati in questo *cocktail* erano autorizzati e sottoposti a sperimentazioni cliniche, ma non il loro utilizzo combinato e, per questo motivo, utilizzati *off-label*. La vicenda non si conclude, purtroppo, nel migliore dei modi, dimostrandosi questo *cocktail* di farmaci privo di effetto.

Questa normativa risulta comunque fondamentale per l'impiego *off-label* dei farmaci, in quanto viene preso in considerazione un particolare aspetto dello stesso: la responsabilità del medico, il quale utilizza le sue conoscenze e la sua discrezionalità tecnica per somministrare ai pazienti la terapia che ritiene più adatta.

La Legge stabilisce che il medico debba, nella generalità dei casi, adeguarsi a quanto stabilito dall'AIC del medicinale in questione. Ci sono tuttavia dei casi in cui è permesso l'uso *off-label* se il medico ritiene "che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o

¹⁹² F. Poli, A. Cicognani, V. Castiglione, *Responsabilità del medico e uso off-label dei farmaci dopo la legge di riforma Balduzzi*, Rivista Italiana di Medicina Legale e del Diritto in campo sanitario fasc. 4, 2014, pag. 1155.

¹⁹³ Fondazione AIOM, *Early Access in Italia. Le regole che definiscono l'accesso anticipato ai farmaci anticancro*, 2019.

quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia consolidato e conforme a linee guida o lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale”¹⁹⁴.

La Corte Costituzionale conferma, con la sentenza n. 185/1998, la discrezionalità del medico nella decisione di quale sia la migliore terapia da somministrare al paziente, tuttavia, questa libertà di scelta non deve essere a spese delle casse pubbliche¹⁹⁵.

La Legge n. 189/2012 (c.d. “Legge Balduzzi), si occupa della responsabilità del medico, con l’intento di limitare la medicina difensiva. Viene infatti premiato il medico che si attiene a quanto stabilito dalle linee guida e dalle buone pratiche, questo perché si cerca di tutelare la salute del paziente, ma anche perché permette di avere uno strumento di valutazione dell’operato medico.

Le linee guida forniscono delle raccomandazioni, le quali permettono al medico di orientarsi nel momento in cui si trova di fronte ad una determinata situazione. Esse si basano sugli studi epidemiologici, i quali però non tengono in considerazione le peculiarità che possono aversi nel caso concreto che si deve trattare e che può rendere necessario un esercizio di discrezionalità da parte del medico stesso nella decisione del trattamento. L’uso *off-label* è per definizione al di fuori di quanto previsto dalle linee guida alle quale il medico deve attenersi e crea il problema della responsabilità per colpa del medico che decide di farne uso.

Con il D.L. 20 marzo 2014, n. 36 viene introdotta la possibilità di somministrare un farmaco *off-label* nonostante la presenza di una alternativa terapeutica, si richiede tuttavia che vengano rispettati i requisiti di appropriatezza, risparmio economico e il fondamento scientifico dell’uso *off-label*, oltre che una autorizzazione dall’AIFA.

Dall’errore da parte del medico di utilizzo *off-label* di una farmaco può derivare la sua responsabilità, ma, per quanto detto prima, indipendentemente dall’adesione dello stesso alle linee guida, infatti, in base alla Legge Balduzzi possono esservi diversi scenari:

¹⁹⁴ Legge n. 94 del 8 aprile 1998, *Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria*, art. 3, comma 2.

¹⁹⁵ G. M. Cavo, *Impiego di farmaci off-label e razionalizzazione della spesa*, Rivista Trimestrale di Diritto Pubblico, fasc. 4, 2014, pag. 1071.

1. Il medico utilizza un farmaco *off-label*, ma esistono linee guida e buone pratiche al riguardo. In caso il medico non risponde per colpa lieve se dimostra di essersi adeguato alle linee guida e alle buone pratiche;
2. Il medico utilizza un farmaco *off-label*, ma non esistono linee guida o buone pratiche a cui fare riferimento. In questo caso per evitare di rispondere per colpa dovrà dimostrare che l'evento avverso è dovuto ad un fatto a lui non imputabile;
3. Vi è una violazione di legge da parte del medico e quindi è imputabile per colpa, indipendentemente dalla presenza di linee guida e buone pratiche che disciplinano quell'uso *off-label*.

Si deve comunque rammentare che, nonostante sia dato per scontato nella Legge Balduzzi, nella sua attività pratica il medico agisce frequentemente senza attenersi a particolari linee guida, in quanto esse sono estremamente generalizzate e non possono applicarsi fedelmente ad ogni caso concreto.

Questa necessità dei medici ha un risvolto in relazione all'uso *off-label* del farmaco. Innanzitutto si devono distinguere le linee guida e le buone pratiche. Le prime sono delle raccomandazioni di validità generale che permettono il miglioramento dell'assistenza del paziente, oltre che avere una finalità di contenimento della spesa sanitaria; le buone pratiche sono dei protocolli e hanno delle indicazioni più dettagliate, inoltre, non hanno una finalità di contenimento dei costi, per questi motivi la loro inosservanza è difficile da giustificare.

L'uso *off-label* viene assimilato ad una buona pratica, quindi una procedura della quale sia riconosciuta l'efficacia terapeutica e la sicurezza, anche se non prevista dalle linee guida. Quindi il medico in questo caso si attiene alla buona pratica e non alla linea guida. Allo stesso tempo il medico non procederà con l'uso *off-label* del farmaco se vi sono effetti positivi ma altrettanti effetti negativi, salvo che siano di lieve entità o che non esistano farmaci che non comportano questi effetti¹⁹⁶.

¹⁹⁶ F. Poli, A. Cicognani, V. Castiglione, *Responsabilità del medico e uso off-label dei farmaci dopo la legge di riforma Balduzzi*, Rivista Italiana di Medicina Legale e del Diritto in campo sanitario fasc. 4, 2014, pag. 1155.

Conclusione

Con questo elaborato si è tentata di offrire una panoramica più esaustiva possibile sull'accesso al farmaco orfano e sull'importanza che questo ha per tutti i pazienti affetti da malattie rare e per le loro famiglie, inoltre si è cercata di realizzare una disamina delle difficoltà in cui le aziende farmaceutiche incorrono e degli incentivi che l'Unione Europea e i singoli Stati attribuiscono alle stesse per promuovere gli investimenti e gli studi in questo settore, altrimenti a rischio di abbandono a causa delle problematiche economico finanziarie alle quali si espongono i produttori.

È stato approfondito il diritto alla salute come diritto economicamente condizionato e la sua peculiare bidimensionalità, ossia l'essere interesse dell'individuo e interesse della collettività.

Ci si è soffermati su come il condizionamento finanziario del diritto alla salute influisca sulla prescrivibilità dei farmaci rimborsabili inclusi nel Prontuario Farmaceutico Nazionale. Il condizionamento economico del diritto alla salute influisce anche sulla compartecipazione degli utenti alla spesa sanitaria mediante il pagamento di un *ticket* e sulla suddivisione dei farmaci in diverse classi di rimborsabilità, a seconda della compartecipazione richiesta all'utente.

Si è analizzata la mancanza di un accesso libero al bene-farmaco come conseguenza della asimmetria informativa tra gli operatori sanitari e il consumatore finale.

Fondamentale è stato l'esame del divieto di brevetto del farmaco e della dichiarazione di illegittimità costituzionale realizzata dalla Corte Costituzionale, in quanto ritenuto sacrificio eccessivo per il progresso scientifico rispetto ai beni tutelati con il divieto brevettuale.

L'accesso al farmaco è stato descritto come interesse dell'individuo all'ottenimento di una terapia e come interesse della collettività, sia positivo sia negativo, ossia inteso come necessità di evitare dispendi inutili di risorse economiche.

Si è poi analizzata l'amministrazione del prezzo e dei diversi strumenti utilizzati: il prezzo amministrato, il prezzo negoziato, il *premium price* e il *value-based pricing*.

Si è sottolineato il ruolo fondamentale dell'AIFA e delle Regioni nell'accesso al farmaco, per garantire l'effettività del diritto alla salute su tutto il territorio nazionale, oltre che l'importanza dell'EMA nell'armonizzazione delle discipline dei singoli Stati.

Sono poi state illustrate le diverse fasi della sperimentazione del medicinale ed l'importanza della farmacovigilanza *pre e post-marketing*.

Si è voluto approfondire il sistema della distribuzione dei medicinali, delle farmacie e parafarmacie, l'essenzialità del servizio farmaceutico e l'influenza che la vendita dei farmaci *online* ha sul prezzo, oltre che delle problematiche che essa pone.

L'elaborato approfondisce il concetto di malattia rara e come questo differisca nelle regolamentazioni dei diversi Paesi, inoltre si è specificata la differenza tra farmaco orfano e farmaco innovativo.

Si è poi passati alla disamina della legislazione dei diversi Paesi del mondo, partendo dagli Stati Uniti, che con l'*Orphan Drugs Act* del 1983, sono stati i primi a creare una regolamentazione in tema di farmaci orfani; si è poi proseguito con l'analisi della disciplina europea, in particolare Regolamento n. 141/2000 e il Regolamento n. 847/2000 a complemento del primo primo, insieme al Regolamento n. 1901/2006 concernente i medicinali per uso pediatrico.

Ci si è poi concentrati sulla normativa nazionale e dal 1998 alla Legge n. 175/2021, conosciuta anche come "Testo Unico Malattie Rare", si è trattata l'importanza del Piano Nazionale Malattie Rare e delle associazioni dei pazienti.

Cruciale il *focus* sulla regolamentazione del farmaco orfano in altri Paesi del mondo, e in particolare: la normativa giapponese, di poco successiva a quella degli Stati Uniti; quella francese, caratterizzata dall'istituzione di *Téléthon* e *Orphanet*; quella tedesca e quella inglese, che non presentano una specifica disciplina di riferimento, e infine quella spagnola.

Inoltre, si è voluto approfondire il particolare caso dei vaccini orfani nei paesi del terzo mondo.

La tesi si conclude con l'approfondimento degli aspetti più tecnici dell'autorizzazione all'immissione in commercio, tramite l'analisi del Regolamento n. 726/2004 e del Regolamento n. 507/2006, oltre che della procedura accelerata di autorizzazione all'immissione in commercio.

L'analisi è poi proseguita con la disciplina relativa alla determinazione del prezzo e al sistema di rimborso del farmaco mediante la collocazione in una delle classi di rimborsabilità: A per i farmaci a carico del sistema sanitario nazionale, H per i farmaci a

carico del sistema sanitario nazionale utilizzati in ospedale e C per i farmaci a carico del cittadino. Questa classificazione era realizzata basandosi sulla delibera del CIPE n. 3/2001, sostituita dal D.M. Del 2 agosto 2019.

Nel corso della procedura per la negoziazione del prezzo, l'AIFA si basa sul metodo del *value-based pricing*, si è quindi approfondito questo metodo che consente un miglioramento nella locazione delle risorse, così come il *payback* farmaceutico, che permette un ripiano da parte delle aziende del settore farmaceutico dello sforamento della spesa sostenuta per i medicinali.

Di particolare rilevanza è il ruolo della concorrenza, infatti parte della dottrina ritiene che possa configurarsi un abuso di posizione dominante nell'ambito del mercato e del farmaco orfano ex art. 102, let. a) TFUE.

L'elaborato si conclude con l'esame degli *early access programmes*, che consentono un accesso precoce al farmaco per soggetti particolarmente fragili o senza alternativa terapeutica, essi sono: la Legge n. 648/1996, che prevede l'erogazione di medicinali non autorizzati in assenza di valide alternative terapeutiche; il Fondo AIFA del 5%, per il finanziamento di farmaci, terapie, l'accesso a studi clinici o programmi per uso compassionevole; il D.M. 7 settembre 2017, il quale regola l'uso compassionevole di farmaci non autorizzati, utilizzati per indicazioni terapeutiche differenti rispetto a quanto stabilito dall'autorizzazione all'immissione in commercio o farmaci non presenti sul territorio nazionale; La legge n. 94/1998, conosciuta anche come "Legge Di Bella", che regola l'uso *off-label* di un farmaco già registrato ma utilizzato in modo difforme rispetto a quanto stabilito dall'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il tema del farmaco orfano per il trattamento delle malattie rare è molto delicato, questi farmaci rappresentano spesso l'unica terapia possibile, nonché talvolta salvavita, per chi è affetto da malattia rara, oppure l'unica possibilità di avere una migliore qualità di vita per pazienti che nella maggior parte sono in età pediatrica.

Il dilemma che si deve affrontare pone l'utilità medica da un lato e dall'altro le aziende farmaceutiche, che non investono in questo settore perché caratterizzato dal medesimo fallimento che accade nel mercato assicurativo.

La produzione dei farmaci orfani non solo non garantisce un profitto, ma nemmeno un rientro nei costi sostenuti per gli studi e la produzione da parte dell'azienda.

L'accesso al medicinale orfano deve comunque essere garantito ai pazienti affetti da malattie rare, a tutela dell'effettività del diritto alla salute degli stessi.

Fondamentale è l'intervento di *advocacy* da parte delle associazioni dei pazienti, le quali permettono di portare l'attenzione delle istituzioni sul problema.

Dalla ricerca svolta, sono risultati essenziali nel raggiungimento della garanzia all'accesso al medicinale orfano gli incentivi concessi dagli Stati e dall'Unione Europea alle aziende produttrici; sono emersi anche diversi usi abusivi di questi incentivi, con delle motivazioni prettamente di guadagno economico. Tuttavia, non deve essere considerata motivazione sufficiente a supporto dell'eliminazione di tali incentivi concessi, ma anzi, dovrebbe porre interrogativi sulle possibili modalità di tutela dall'utilizzo indebito di questi aiuti.

Le spese che i farmaci orfani richiedono sono notevoli e spesso difficilmente sostenibili, per questo motivo l'ordinamento cerca di investire in medicinali che presentino una valutazione costo-efficacia favorevole, riferendosi all'aumento della prospettiva e della qualità di vita del malato.

Dalla ricerca condotta è quindi emersa la necessità di assicurare ai malati rari le cure e l'assistenza di cui hanno bisogno indipendentemente dai costi elevati, allo stesso tempo la necessità di allocare correttamente le scarse risorse in un modo che sia sostenibile nel tempo.

Dallo studio di diverse fonti sono inoltre emerse rilevanti problematiche in tema di disomogeneità ed eccessiva lunghezza dei tempi di accesso al farmaco orfano nelle diverse Regioni, auspicabili sono delle misure che permettano la riduzione dei tempi di accesso, il rispetto del termine di 100 giorni per concludere la procedura di rimborsabilità e prezzo da parte dell'AIFA e un ricorso maggiore dei pazienti agli strumenti di *early access programmes*, quando possibile.

In conclusione, di eccezionale rilevanza è la necessità di aggiornamento e di promozione degli *screening* neonatali, che permettono una diagnosi precoce e la predisposizione delle risorse necessarie all'ottenimento di una adeguata qualità di vita per il malato.

Bibliografia

ARISTEI, GOLISANO, *Il "payback" farmaceutico. Il contemperamento di interessi a fronte della scarsità di risorse*, Rivista trimestrale di diritto pubblico, 4/2022, pp. 1185-1226.

ATRIPALDI, *L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) tra tutela del diritto alla salute ed esigenze finanziarie nel settore farmaceutico*, federalismi.it - Rivista di diritto pubblico italiano, comparato ed europeo, Osservatorio di Diritto Sanitario, 26 luglio 2017.

BALDOVINO, MASSARA, ODDONE, CADAR, MILONE, ROCCATELLO, *Uso off-label dei farmaci nelle malattie rare: aspetti normativi e organizzativi*, La Rivista italiana delle Malattie Rare, n.2/2019.

BARBARESCHI, *Tecniche argomentative della Corte costituzionale e tutela dei diritti sociali condizionati. Riflessioni a partire dal diritto alla salute*, federalismi.it- Rivista di diritto pubblico italiano, comparato ed europeo, n.13/2018.

BARCELLA, et al., *Registri di malattie rare: l'esperienza della Regione Lombardia*, Il Pensiero Scientifico Editore, 16 settembre 2016.

BIANCO, *Persona e diritto alla salute*, CEDAM scienze giuridiche (Wolters Kluwer), 2018.

BIN, *Farmaci e Diritti*, BioLaw Journal - Rivista di BioDiritto, n.1/2015.

BRACCO (a cura di), con la collaborazione di S. Ferrai, S. Bonanni, L. Stendardi, M. Mercuri, C. Micelli, *La disciplina dei farmaci orfani e delle malattie rare in alcuni Paesi (Francia, Germania, Regno Unito, Spagna, Stati Uniti)*, Dossier Servizio Studi del Senato, gennaio 2007, n. 97.

BUSATTA, *Farmaci off-label ed equilibrio interno dei sistemi sanitari: la parola della Corte di Giustizia*, Saggi – DPCE online, n.2019/1.

CADURO, *Diritto alla salute, attività economica e servizio pubblico nella disciplina del farmaco*, La Rivista “Gruppo Pisa. Dibattito aperto sul diritto e la Giustizia Costituzionale”, n.3/2016.

CADURO, *Il paradigma del farmaco orfano*, costituzionalismo.it, fascicolo n.1/2018.

CADURO, *L'accesso al farmaco*, Ledizioni, 2017.

CAIA, *La disciplina dei servizi pubblici*, in *Diritto amministrativo*, a cura di L. Mazzaroli, G. Pericu, A. Romano, F. A. Roversi Monaco, F. G. Scoca, Bologna, 1993.

Camera dei Deputati Servizio Studi, *I farmaci e la spesa farmaceutica*, 29 settembre 2022.

Camera dei Deputati Servizio Studi, *Sentenza 70/2017 della Corte Costituzionale su accesso farmaci innovativi*, 28 aprile 2017.

Camera dei Deputati, Documentazione Parlamentare, *Classificazione dei farmaci e regime di rimborsabilità*, Focus, 11 settembre 2020.

CASONATO, *I farmaci, tra speculazioni e logiche costituzionali*, Rivista AIC, n.4/2017.

CAVASINO, *La flessibilità del diritto alla salute*, Editoriale Scientifica Napoli, 2012.

CAVO, *Impiego di farmaci off-label e razionalizzazione della spesa*, Rivista Trimestrale di Diritto Pubblico, fasc.4, 2014, pag. 1071.

CECCHI, PODAVITTE, SCARCELLA, *Malattie rare. Un modello di approccio per andare oltre l'ignoto*, Sanità Pubblica e Privata, n.5/2011, pp.34-42.

CIOLLI, *La salute come diritto in movimento. Eguaglianza, universalismo ed equità nel sistema sanitario nazionale, oggi*, BioLaw Journal - Rivista di BioDiritto, n.2/2019.

Commissione Salute Tavolo Tecnico Malattie Rare Coordinamento delle Regioni, *Stato dell'assistenza alle persone con malattia rara in Italia: il contributo delle Regioni*, Coordinamento Malattie Rare Regione del Veneto 21 aprile 2015.

COSTA, MAGRINI, *Verso un modello integrato di sviluppo, approvazione e accesso dei farmaci per malattie rare in Europa*, Il Pensiero Scientifico Editore, 4 luglio 2022.

COSTANZO, *Diritto alla salute e il "ciclo del farmaco" nel prisma dei principi costituzionali*, BioLaw Journal - Rivista di BioDiritto, Special Issue, n.2/2019.

CROSASSO, BETTONI, TONELLI, TESTA, *Malattie rare: modalità di accesso ai farmaci orfani, innovativi e off-label*, La Rivista italiana delle Malattie Rare, n.2/2021.

CUTTAIA, *Il condizionamento finanziario del diritto sociale alla salute: fondamento e prospettive evolutive*, Astrid Rassegna, n.9/2017, www.sossanita.org.

DE ROSA, DEVOTO, *I registri dei Farmaci Orfani e Orphan Drugs: differenze e ricadute*, www.jurilex.it.

DE SANTIS, SANSEVERINO, ROMEO, POLIZZI, *Informazione e malattie rare: l'esperienza del Telefono Verde Malattie Rare nel triennio 2019-2021*, Bollettino Epidemiologico Nazionale ISS, 2022.

Dossier Servizio Studi del Senato, ufficio ricerche sulle questioni del lavoro e della salute, *La disciplina dei farmaci orfani e delle malattie rare in alcuni Paesi (Francia, Germania, Regno Unito, Spagna, Stati Uniti)*, n.97/2007.

Dossier Servizio Studi del Senato, ufficio ricerche sulle questioni del lavoro e della salute, *Disegni di legge in materia di malattie rare e di farmaci orfani (A.S. n. 2255, trasmesso dalla Camera, A.S. n. 146 e A.S. n. 227)*, n.404/2021.

DURST, *Il quadro normativo sulle malattie rare in Italia, tra principi costituzionali e futuro del sistema sanitario*, Federalismi.it, osservatorio di diritto sanitario 4 novembre 2020.

FACCHIN, *Lo stato dell'arte dell'assistenza ai malati rari visto attraverso l'attività del Tavolo Interregionale, Stato dell'assistenza alle persone con malattia rara in Italia: il contributo delle Regioni*, Venezia, 21 aprile 2015.

FERRARI (a cura di), *Osservatorio del farmaco 2019*, Egea.

FERRARI (a cura di), *Osservatorio del Farmaco 2021*, Egea.

FERRARI (a cura di), *Osservatorio del farmaco 2022*, Egea.

FERRARI, MASSIMINO, *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, Cacucci, 2015.

FERRARI, *Ticket sanitari, prestazioni, imposte e livelli essenziali delle prestazioni*, Rivista AIC, n. 4/2017, pubblicata il 30.12.2017.

FERRUTI, *Il "testo unico" sulle malattie rare: luci ed ombre della legge n. 175/2021*, Sanità Pubblica e Privata, 2/2022, pp. 5-12.

FOCA', IOSSA, MOROSI, PELLEGRINO, SABATTINI, STROCCHI, *Dalle malattie rare alle malattie dimenticate: evoluzione del concetto di farmaco orfano*, Programma Scienziati in Azienda - VII Edizione, Fondazione istud, Stresa, 2-20 luglio 2007.

Fondazione AIOM, *Early Access in Italia. Le regole che definiscono l'accesso anticipato ai farmaci anticancro*, 2019.

GENTILI, RUSSO, *La presa in carico da parte del Servizio Sanitario Nazionale dell'uso di farmaci "off-label" in presenza di alternativa terapeutica*, pp.57-77, Rassegna Avvocatura dello Stato Gennaio-Marzo 2018, anno LXX - n.1.

GIGANTE, *L'uso "off-label" dei farmaci tra principi fondamentali e riserva all'A.i.f.a.*, Ragiusan, 351-353/2013, pp. 168-170.

GOLA, *Farmacia e farmacisti*, Dig. Disc. Pubbl., VI, Torino, 1991.

GRANARA, *La ripartizione delle competenze Stato-Regioni in ordine alla politica del farmaco, alla pubblicità e all'informazione*, Genova University Press, pp.200-225.

GUERRA, *La commercializzazione dei farmaci a confronto con gli usi off-label: il difficile bilanciamento tra tutela della salute e concorrenza*, Il Pensiero Scientifico Editore, Vol. 15, N. 2, Aprile-Giugno 2014.

Istituto Superiore di Sanità, *Centro Nazionale Malattie Rare*, www.iss.it, pubblicato il 04.11.2019, modificato il 14.12.2023.

Istituto Superiore di Sanità, *Malattie rare in Italia: normativa di riferimento*, www.iss.it, pubblicato il 17.10.2014, modificato il 17.02.2020.

Istituto Superiore di Sanità, www.iss.it, *Telefono Verde Malattie Rare*, pubblicato il 18.12.2019, modificato il 16.06.2021.

JACCHIA, STILLO, *I medicinali orfani. Vent'anni di consuntivo e nuovi orizzonti*, www.dejalex.com, 28.01.2021.

JOMMI, *Value based pricing per i farmaci: quali opportunità? Quali rischi?*, Paper per il 4° sottogruppo “Sistema sanitario e sistema produttivo” del gruppo studi Astrid su “Le politiche sanitarie”, coordinato da Claudio De Vincenti, Renato Finocchi Ghersi e Andrea Tardiola.

JOPPI, *I farmaci orfani nell'Unione Europea e in Italia*, Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways 2013.

KONDRA, FERRARI, SALERNO, ROCCHETTI, TARUSCIO, Istituto Superiore di Sanità, *Il Registro Nazionale e i Registri Regionali e Interregionali delle malattie rare. Rapporto 2001-2012.*, 2015, Rapporti ISTISAN 15/16.

LOGROSCINO, SALERNO, *La distribuzione dei farmaci tra libertà economiche e tutela della salute*, federalismi.it - Rivista di diritto pubblico italiano, comparato ed europeo, n,7/2019.

MAGNI, *I c.d. “Diritti della personalità”, il diritto alla salute e le c.d. “Malattie rare” nell'ordinamento italo-europeo*, Diritto di famiglia e delle persone, n.4/2016, pp.1152-1164.

MAGNI, *Il diritto alla salute e la creazione di sottogruppi: riproposizione di principi attivi già approvati e autorizzati nell'ambito della terapia delle c.d "malattie rare"*, Diritto di famiglia e delle persone, n.1/2019, pp. 305/324.

MANCINI (a cura di), *Questa volta è una zebra. Etica della ricerca sulle malattie rare*, Cnr Edizioni, 2021.

MANCINI (a cura di), *Questa volta è una zebra: etica della ricerca sulle malattie rare*, Cnr Edizioni 2021.

MANSUETO, *Prescrivibilità dei farmaci: norme ed uniformità d'applicazione, Prescrivibilità dei farmaci di cui alla legge 648/1996*, ACI Castello (CT), 13 gennaio 2017.

MASSIMINO, D'OVIDIO, *Terapie avanzate e proprietà intellettuale*, Il Diritto industriale 3/2023, pp. 244-258.

MASSIMINO, *La responsabilità nella prescrizione dei farmaci tra scienza, coscienza e condizionamenti normativi*, Danno e responsabilità, fasc. 1, vol. 18, 2013.

MINNI, MORRONE, *Il diritto alla salute nella giurisprudenza della Corte Costituzionale italiana*, Rivista Telematica Giuridica dell'Associazione Italiana dei Costituzionalisti, n.3/2013.

MORANA, *Il diritto alla salute come diritto costituzionale, Lezioni*, Giapichelli, 2021.

MORANA, *La salute come diritto costituzionale*, Giapichelli, 2013.

Orphanet, Il Portale delle Malattie Rare e dei Farmaci Orfani, *Farmaci per i Paesi del Terzo Mondo*.

Orphanet, Il Portale delle Malattie Rare e dei Farmaci Orfani, *I farmaci orfani americani*.

Orphanet, il portale delle malattie rare e dei farmaci orfani, *Farmaci Orfani nei Paesi del Terzo Mondo*.

ORZES, *Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026, ecco i 9 punti fondamentali*, www.osservatorionazionalemalattierare.it, 28 dicembre 2023.

Osservatorio Farmaci Orfani, VI rapporto annuale OSSFOR, *Investimenti e trasparenza dei processi: le condizioni per garantire l'equità di accesso ai malati rari*, 2023.

OSSFOR, II Quaderno, *Gli Early Access Programmes*.

OSSFOR, III Quaderno di OSSFOR, *L'HTA dei piccoli numeri*, www.osservatoriofarmaciorfani.it.

PACE, *I vincoli di spesa e le esigenze di bilancio nelle dinamiche della spesa farmaceutica. Profili di costituzionalità*, *Diritto e Società*, n. 1/2017.

PANUZIO, RECCHIA, *Malattie Rare: la ricerca tra etica e diritto*, Pubblicazioni del dipartimento di teoria dello Stato dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza".

PARODI, *Il sindacato di "maggiore attendibilità" nella recente giurisprudenza amministrativa in materia di farmaci*, *Corti supreme e salute* n.2/2021.

PARZIALE, *Il futuro dei farmaci orfani tra promozione della ricerca per la cura di malattie rare e i rischi di prezzi eccessivi: il ruolo del diritto della concorrenza*, *Contratto e impresa* 4-5/2016, pp. 1245-1277.

PARZIALE, *Responsabilità civile da usi off-label di farmaci nell'UE: una prospettiva precauzionale*, *Opinio Juris Studies in Comparative and National Law*, Vol. 1, n. 1/2020.

PARZIALE, *Responsabilità civile da usi off-label di farmaci: potenzialità e limiti, tra UE e USA*, *Danno e responsabilità* 3/2023, pp.273-279.

PARZIALE, *Rimborsabilità degli usi "off-label" di medicinali: via libera della Corte di giustizia*, *Il Foro italiano*, 2/2019, 4, pp. 115-120.

PARZIALE, *Rimborsabilità dell'uso "off-label" di Avastin: le sezioni unite confermano i provvedimenti di Aifa [Agenzia italiana del farmaco]*, *Il Foro italiano*, 4/2022, 1, pp. 1297-1304.

PERFETTI, *La tutela della salute nell'Unione Europea attraverso l'azione nel campo delle malattie rare*, *DPCE online*, n.1/2017.

POLI, CICOGNANI, CASTIGLIONE, *Responsabilità del medico e uso off-label dopo la legge di riforma Balduzzi*, *Rivista Italiana di Medicina Legale e del Diritto in campo sanitario*, fasc. 4, 2014.

PROCACCI, DE FINA, LAMESTA, *Politiche di controllo della spesa farmaceutica, evoluzione e prospettive future*, *Bollettino SIFO* n. 1/2020, Il Pensiero Scientifico Editore.

RUSSO, *La presa in carico da parte del Servizio Sanitario Nazionale dell'uso di farmaci "off-label" in presenza di alternativa terapeutica. La sentenza della CGUE (C.*

Giust. UE, Sez. I, sent. 21 novembre 2018, C-29/17), pp.39-56, Rassegna Avvocatura dello Stato, luglio-settembre 2018, anno LXX - n.3.

SANDULLI, *Orphan Drugs for the treatment of rare diseases. A comparative public law perspective*, Italian Journal of Public Law, n.2/2019, pp. 478-533.

SCHIEPPATI, *Il costo insostenibile dei farmaci orfani: che fare?*, La Rivista italiana delle Malattie Rare, n.3/2019.

SIRACUSA, *Il diritto “informato” ed economicamente condizionato di accesso al farmaco: l’AIFA e la farmacovigilanza*, BioLaw Journal - Rivista di BioDiritto, n.1/2015.

TARUSCIO, CAPOZZOLI, FRANK, Centro nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, *Rare diseases and orphan drugs*, Roma, Annuale Istituto Superiore Sanità, vol. 47, nr. 1, 2011.

TOMASI, *Principi costituzionali e conoscenze genetiche: verso un nuovo orizzonte di senso per la persona in medicina*, BioLaw Journal - Rivista di BioDiritto, n.2/2019.

TRAVERSA, *Stop alle esenzioni per i farmaci orfani*, La Stampa, 9 gennaio 2019, Il Pensiero Scientifico Editore, *Non strumentalizzare il payback sui farmaci orfani*, Ricerca in Pratica.

TUBERTINI, *Pubblica amministrazione e garanzia dei libelli essenziali delle prestazioni sanitarie. Il caso della tutela della salute*, Seminario giuridico dell’Università di Bologna, 2008.

VENTURI, *Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026: il ruolo cruciale della formazione*, www.osservatorionazionalemalattierare.it, 2 gennaio 2024.