

# Dibattiti

## Intervento

Maria Rosaria Russo Valentini\*

La revisione  
della legislazione  
farmaceutica UE

Partiamo dai dati (Rapporto AIFA 2022): 2002: 0 autorizzazioni EMA per farmaci orfani; 2020:118; 2022:159; negoziati per la rimborsabilità in Italia n. 113 al 31.12.2022. Nel decennio 2013-2022 la spesa per farmaci orfani è pressoché triplicata (+225%), un tasso di crescita annuo pari a circa il doppio di quella per altri farmaci ed il raddoppio dei consumi (+103%). La spesa totale per farmaci orfani nel 2022 è stata in Italia pari a 1,982 miliardi di euro, +29% rispetto al 2021, rappresentando il 6% della spesa farmaceutica a carico del SSN: siamo il secondo Paese in Europa. Se questo è il ritmo, è evidente che per ulteriormente migliorare la cura di malattie rare occorre creare condizioni di accessibilità affrontando anche il problema della crescita esponenziale della spesa per farmaci orfani. Orfano viene qualificato un medicinale destinato a curare patologie che colpiscono non più di cinque individui su diecimila nella Comunità. L'industria lamenta che la scarsità di acquirenti non ripaghi i costi di ricerca e commercializzazione. Per invogliare l'industria verso questo tipo produzione l'Unione europea ha, finora, giocato principalmente una carta: le "protezioni". I farmaci orfani sono quelli che oggi raggiungono il massimo di protezioni. È evidente che, per come si sta evolvendo la spesa, urge una razionalizzazione. La Proposta della Commissione oggi in esame propone delle alternative relativamente all'ambito di propria competenza, che la stampa ha genericamente riportato come proposta di abbreviazione della durata dei brevetti, ma non è esattamente così. Vediamo perché. Il gioco del mercato è quello di "pescatori e pesci": i primi devono trattenere le palle nel campo libero, i secondi cercano di portarle nelle tane protette. L'esito del gioco dipende dalla rispettiva potenza delle squadre in campo e anche dalla indipendenza e capacità, o meno, di chi detta le regole e degli arbitri che devono assicurarne l'applicazione. È il gioco più ampiamente praticato nel mondo dei medicinali dove si svolge per gironi graduati, con regole sempre più specifiche che, tutte, si sovrappongono: accordi mondiali, europei, discipline regolatorie eurolunitarie e nazionali, discipline nazionali di *welfare*. Il risultato finale è la somma di tutti i gironi. I farmaci orfani stanno nell'ultimo girone, dove i pesci dispongono del numero massimo di tane.

---

\* Avvocato cassazionista.

Il primo “girone” è quello dei brevetti, identico per tutte le tipologie di prodotto: assicura il diritto esclusivo di sfruttamento economico e produttivo delle invenzioni, è regolamentato da accordi fra Stati a livello mondiale ed europeo (1970 Trattato di Washington, 1973 Accordo di Monaco; 1975 Convenzione di Lussemburgo, 1995 Accordo *Trips Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights*).

Il Reg. 76/76 CE, di esecuzione dell'Accordo di Lussemburgo ha aperto in Italia al brevetto anche sui farmaci, vietato dalla legislazione nazionale fino al 1978.

La durata è di 20 anni dal deposito della domanda di brevetto. Nei farmaci, il brevetto copre la molecola (chimici) o il processo per produrla (biologici/biotecnologici): alla scadenza del brevetto del farmaco originatore si possono replicare altri farmaci di medesimo principio attivo o processo produttivo.

Per i prodotti medicinali, ai brevetti si aggiunge una seconda protezione, quella dei certificati protettivi complementari (Reg 1768/1992 CEE e Reg 469/2009 CE) volti a neutralizzare il tempo di commercializzazione perso nell'attesa di ottenere l'AIC: alla durata del brevetto si aggiunge il periodo impiegato per ottenere l'AIC meno 5 anni, i certificati sono concessi per un massimo di 5 anni, mentre il periodo effettivo della protezione del brevetto non può superare i 15 anni. Sennonché, alla prima applicazione i certificati complementari in Italia hanno avuto durata ben più lunga: introdotti con legge 349 nell'ottobre 1991 ricevevano una durata di protezione di 18 anni, con singolare tempismo rispetto al Regolamento 1768/92 CEE di qualche mese successivo che ne riduceva la durata a 5 anni: ma il Regolamento CEE faceva salvi i certificati già rilasciati secondo la legislazione degli Stati membri!

Una terza, ulteriore protezione, finalizzata a ritardare l'attività di studio e di ricerca per i medicinali generici o biosimilari, viene concessa ai medicinali in automatico al momento del rilascio dell' AIC: riguarda il divieto di diffusione dei dati, ivi compresi i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche. Consentita con Dir 65/65 Cee, prevista dall'accordo TRIPS 1994, è stata resa obbligatoria in Europa con Reg. 1993/2309, poi Reg. 726/2004 CE (art. 14 c. 11), ha una durata di 8 anni a decorrere dalla prima AIC rilasciata da EMA: il regime di protezione dati più ampio del mondo.

Per i medicinali vi è un'ulteriore quarta protezione quella “di mercato” (art. 14 c. 11 Reg 726/2004) che assicura un periodo di tempo durante il quale medicinali generici, ibridi o biosimilari non possono entrare sul mercato anche se abbiano già ricevuto l'AIC. Dura 10 anni dal rilascio dell'AIC (che assorbono gli 8 anni di protezione dei dati) prorogabile fino ad un massimo di 11 anni se il titolare dell' AIC ottiene un'autorizzazione per una o più nuove indicazioni terapeutiche che siano valutate apportare un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti. Questo meccanismo consente di accordare una media di 4,8 anni in più rispetto alla protezione di mercato garantita da brevetti e certificati com-

plementari<sup>1</sup>. Di qui nasce la pratica degli *evergreening* con cui l'industria pianifica strategicamente brevetti correlati per estendere al massimo possibile la protezione, secondo un sistema ben illustrato da vari Autori (es. Garattini 2022).

Per i medicinali orfani vi è una quinta “super” protezione, l'esclusiva di dati e di mercato: garantisce 10 anni (comprensivi degli 8 anni di esclusiva dati) durante i quali l'EMA non può neppure prendere in considerazione domande presentate per prodotti “simili”, vale a dire per la stessa indicazione terapeutica (Reg. 141/2000 CE art. 8). Il termine può essere allungato di uno o due anni ulteriori se il titolare dell' AIC ottiene un'autorizzazione per una o più nuove indicazioni terapeutiche (Reg 726/2004 CE art. 14 c. 11 e Dir. 2001/83 CE artt. 74 *bis* e 10), oppure quando una modifica della classificazione di un medicinale è stata autorizzata in base a prove precliniche o sperimentazioni cliniche significative. L'esclusiva di mercato può essere prorogata di ulteriori due anni per consentire il completamento di un programma di ricerca pediatrica. Se invece il prodotto riceve un'autorizzazione per una nuova indicazione relativa a una qualifica di medicinale orfano distinta, gli sono garantiti altri 10 anni di esclusiva in relazione a tale nuova indicazione. Se dopo cinque anni i criteri non sono più soddisfatti, l'esclusiva può essere ridotta a sei anni. Al termine del periodo di sei anni il titolare dell' AIC può ancora beneficiare di due anni di esclusiva dei dati e di due anni di protezione del mercato (e di eventuali anni aggiuntivi)<sup>2</sup>.

A tutto ciò si aggiungono circostanze che, indirettamente, certo non invogliano l'offerta di generici dei farmaci biotecnologici alla scadenza delle diverse forme di protezione: la complessità ed il costo di prove e studi di comparabilità da sottoporre ai comitati scientifici di EMA e di esperti e specialisti UE richiesti dalla normativa eurocomunitaria per ottenere l'AIC di un farmaco biosimilare. Ulteriori limitazioni sono poste dalla legge italiana: non è consentita la sostituibilità automatica tra farmaco biotecnologico e il suo generico che pure abbia ottenuto da EMA il riconoscimento di biosimilare né tra farmaci biosimilari; i farmaci autorizzati per le stesse indicazioni terapeutiche non possono essere posti in gara nel medesimo lotto (art. 1, c. 407, l. 232/2016 che ha introdotto il comma 11 *quater* all'art. 15 D.L. 90/2012); comunque ogni decisione in materia di equivalenza terapeutica è riservata ad AIFA a seguito di “*motivate e documentate valutazioni*”, secondo una procedura complessa, di fatto raramente attivata (art. 11 *ter*, D.L. 95/2012 - l. 135/2012) ed i cui esiti sono comunque regolarmente contestati in giudizio dalle imprese interessate.

Come si vede, vi è stato nel tempo un affastellamento di varie tipologie di privative, e di varie eccezioni di maggior favore che ne possono ulteriormente prolungare la durata con margini di valutazioni tecnico discrezionali, che nell'insieme offrono anche ... tanti *escamotages*: la durata complessiva ed effettiva delle varie protezioni per un medicinale la si conosce, in realtà, solo a valle della messa in atto di tutte le possibili strategie impen-

<sup>1</sup> “Migliorare l'accesso del pubblico ai farmaci e promuovere l'innovazione farmaceutica” EPRS | Servizio Ricerca del Parlamento europeo Unità Prospettiva scientifica (STOA), PE 753.166, Novembre 2023.

<sup>2</sup> de Jongh et al., 2019; Parlamento europeo, 2000.

ditoriali. Ciò da un lato, rende il sistema comprensibile solo ai diretti interessati e a pochi specialisti, e quindi giocoforza non trasparente; dall'altro, limita fortemente l'interesse di produttori di generici e biosimilari ma anche di *originator* equivalenti.

Questo stato di protezione interessa l'industria perché è direttamente connesso al tema dei prezzi che i prodotti possono praticare e al potere contrattuale dei titolari delle relative AIC. Non è casuale che l'aumento delle protezioni in questi ultimi decenni è proceduto parallelamente alla conformazione in oligopolio dell'industria farmaceutica nel mondo occidentale. Per i medicinali orfani stiamo assistendo alla veloce esplosione della tendenza a configurare sottoinsiemi artificiali di malattie non effettivamente, o non più, così rare anche mediante la giustificazione della pratica della medicina personalizzata, oppure ad accumulare successivamente nuove indicazioni: le imprese chiedono la qualifica di medicinale orfano più volte per lo stesso prodotto, per indicazioni orfane differenti, perché ciascuna qualifica consente di godere nuovamente di un periodo di esclusiva di mercato per la nuova indicazione. L'uso di tali artifici finisce per danneggiare i pazienti davvero affetti da malattie rare consentendo ingiustificate protezioni, con conseguenti prezzi altissimi, anche a medicinali i quali, magari poco dopo il riconoscimento di "orfano", acquistino una dimensione notevole di mercato. I rimedi originariamente previsti (art. 8 c. 2 Reg. 141/2000 CE) si sono mostrati inadeguati, giacché la rivalutazione della qualifica di orfano dopo un periodo di cinque anni ancor oggi viene riportata ai criteri in base ai quali il prodotto aveva originariamente ottenuto la qualifica di "orfano", che perciò viene confermata quasi automaticamente, e perché la rimessione agli Stati membri del potere di chiedere la rivalutazione di fatto non viene mai esercitata. Questi problemi sono stati da più parti ben rappresentati al Parlamento europeo, e vedremo se intenderà affrontarli<sup>3</sup>. La Commissione è consapevole dei problemi nella Proposta presentata al Parlamento il 26.4.2023, quanto ai medicinali orfani interviene sulla quinta delle protezioni – esclusività di mercato – sottoponendo all'esame del Parlamento tre diverse opzioni: A) mantenere l'attuale protezione ed anzi, per i prodotti che rispondono a un'elevata esigenza medica insoddisfatta, aggiungere un buono trasferibile ed utilizzabile per un altro prodotto che consenta l'estensione di un ulteriore anno di protezione del mercato; B) abolire l'esclusiva di mercato per tutti i medicinali orfani; C) prevedere una durata variabile dell'esclusiva di mercato – 10, 9 o 5 anni – in base al tipo di medicinale orfano ed eventualmente concedere un *bonus* di estensione dell'esclusiva di mercato per un ulteriore anno dipendente dall'accessibilità al prodotto per i pazienti in tutti gli Stati membri interessati. La Commissione ritiene preferenziale l'opzione C), inutile dire che il mondo dell'industria ha espresso una dura opposizione e sostiene l'opzione A). La scelta è rimessa al nuovo Parlamento. Molti altri sarebbero i sistemi che si possono attivare per la razionalizzazione e la migliore accessibilità di questo mercato. Dipende dalla serietà e autorevolezza degli Stati che dettano le regole, e dall'indipendenza degli arbitri di gioco.

<sup>3</sup> Vedi nota 1.