

## Dibattiti

*Sezione speciale "La revisione della legislazione farmaceutica UE, dopo la prima lettura del Parlamento europeo"*



# Dibattiti

## Introduzione

Renato Balduzzi\*

La revisione  
della legislazione  
farmaceutica UE

**1.** Governare gli interessi economici, e non farsi governare da essi, è impegno mai stato facile, divenuto imperativo cogente in buona parte delle Costituzioni democratiche dopo la seconda guerra mondiale.

È in questo momento che, soprattutto nell'Europa continentale, la società e la vita quotidiana entrano nelle carte costituzionali: in esse, si parla di salute, di istruzione, di assistenza, di famiglia, di lavoro, di donna lavoratrice, di imprese cooperative. In esse, pertanto, entra il conflitto sociale: prima c'erano soltanto conflitti interindividuali di libertà reciproche, in particolare economico-proprietarie<sup>1</sup> (per un esempio particolarmente significativo, pensiamo proprio alla salute e al relativo diritto)<sup>2</sup>.

L'ingresso dei temi sociali ed economici significa naturalmente ingresso delle diseguaglianze di fatto, degli ostacoli appunto di ordine economico e sociale (come scolpiti nell'art. 3, comma 2, della Costituzione italiana, una delle clausole in tema di diritti sociali internazionalmente più note)<sup>3</sup> che è compito della Repubblica tutta rimuovere: dunque di tutti gli organi costituzionali che la compongono, ma anche delle articolazioni sociali dove si sviluppa la personalità individuale.

---

\* Direttore di *Corti Supreme e Salute*. Ordinario di Diritto costituzionale nell'Università Cattolica del Sacro Cuore, presso la quale è P.I. del PRIN 2020 "Il diritto costituzionale della salute e dell'organizzazione sanitaria dopo l'emergenza della pandemia".

<sup>1</sup> Rinvio, per opportuni svolgimenti, a R. BALDUZZI, *Politica e magistratura*, Milano, EDUCatt, 2022, 155 ss., anche per indicazioni bibliografiche. Già con la Costituzione di Weimar e con alcune carte costituzionali dell'Est europeo immediatamente successive, si era prodotto un cambiamento epocale: nel momento in cui viene affermato che la proprietà obbliga (art. 153 *Weimarer Verfassung*) e che la libertà economica incontra i limiti della giustizia e della dignità umana (art. 154), si entra in una dimensione completamente nuova. L'esperienza weimariana, oltre ad avere una vita breve, sfociata nel dramma nazista, non riuscirà, com'è noto, a diventare un modello, ma la strada era ormai tracciata (cfr. C. Gusy, *100 Jahre Weimarer Verfassung. Eine gute Verfassung in schlechter Zeit*, Tübingen, 2018, 259 ss.).

<sup>2</sup> È con la Costituzione italiana del 1948 che salute e sanità entrano, per la prima volta in forme compiute e consapevoli, nella storia del diritto costituzionale. Mai, prima di allora, una costituzione aveva "osato" andare oltre a formule generiche – anche se, per l'epoca e i contesti in cui vennero approvate, certamente significative (ad es., art. 161, Cost. Weimar; art. 111, Cost. Lettonia del 1922) – sulla necessità di tutelare la salute, gli strumenti con cui farlo, la ripartizione delle relative competenze tra centro e periferie.

<sup>3</sup> L'art. 2 del d. lgt. 31 luglio 1945, n. 435, istitutivo del Ministero per la Costituente, significativamente già assegnava al Ministero il compito di «preparare la convocazione dell'Assemblea costituente e di predisporre gli elementi per lo studio della nuova Costituzione che dovrà determinare l'aspetto politico dello Stato e le linee direttive della sua azione economica e sociale».

La società entra nelle costituzioni, il conflitto sociale (che nasce dallo scontro tra interessi economici) richiede un nuovo ruolo delle istituzioni, sia quelle per le quali è prevalente la dimensione politica (nel senso che ad essi è affidato il compito di guidare la trasformazione economico-sociale), sia quelle alle quali l'ordinamento conferisce una prevalente funzione di garanzia del rispetto della primazia della Costituzione (Presidente della Repubblica, nel senso della garanzia politica, Corte costituzionale e magistrature, nel senso della garanzia giurisdizionale).

Questa premessa va tenuta sempre presente, anche quando vengono in considerazione i profili concernenti la partecipazione italiana all'Unione europea: in alcun modo tale partecipazione potrebbe comportare un indebolimento dei principi fondamentali dello Stato sociale, sostanziali contro-limiti rispetto all'ingresso di norme e contesti ordinamentali con essi contrastanti. D'altra parte, non è difficile, una volta che si siano messi da parte pregiudizi di natura politico-ideologica, leggere l'intera vicenda del percorso di integrazione europea come la storia del progressivo affermarsi di un'Europa anzitutto sociale, ed economica nella misura in cui ciò serve all'affermazione del suo profilo "sociale"<sup>4</sup>.

Questa appena riassunta può essere una chiave di lettura del percorso che l'Unione europea ha svolto in materia di tutela della salute<sup>5</sup> e di cui il regolamento (UE) 2021/522 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 marzo 2021, che istituisce un programma d'azione dell'Unione in materia di salute per il periodo 2021-2027 («programma UE per la salute – EU4Health 2021-2027»), costituisce non soltanto un prezioso *thesaurus* lessicale e una sufficientemente precisa agenda delle priorità<sup>6</sup>, ma la comprova del cammino seguito.

**2.** Di quanto sinora detto dà altresì conferma la vicenda della riforma europea del farmaco, oggetto degli scritti e degli interventi qui raccolti. Sembrano essere gli Stati nazionali a fare più fatica a governare gli interessi<sup>7</sup>, mentre l'approccio della Commissione, sostenuto

<sup>4</sup> Ho cercato di dimostrare tale assunto nello scritto *Unione europea e diritti sociali: per una nuova sinergia tra Europa del diritto ed Europa della politica*, in *I diritti sociali tra ordinamento statale e ordinamento europeo*, a cura di P. BILANCIA, in *Federalismi*, 2018, n. 4 spec., 245 ss.

<sup>5</sup> Sul punto, si fa rinvio ai contributi raccolti nel n. 1 del 2022 di *Corti Supreme e Salute*, e alla mia introduzione *Più "Europa" nella sanità italiana, più Italia nella sanità "europea"*, *ivi*, 3 ss.

<sup>6</sup> In tema di medicinali, il Regolamento (UE) 2021/522 inserisce, tra gli obiettivi generali (art. 3, lett. c)), quello di «migliorare la disponibilità, l'accessibilità e l'accessibilità economica dei medicinali e dei dispositivi medici e dei prodotti pertinenti per la crisi dell'Unione e sostenere l'innovazione in relazione a tali prodotti»; l'obiettivo è specificato (art. 4, lett. c)) nel senso di «sostenere le azioni volte a migliorare la disponibilità e l'accessibilità, anche dal punto di vista economico, di medicinali, dispositivi medici e prodotti di rilevanza per la crisi, incoraggiando catene di produzione e di fornitura sostenibili e l'innovazione nell'Unione, sostenendo nel contempo l'uso prudente ed efficiente dei medicinali, in particolare gli antimicrobici, e azioni a sostegno dello sviluppo di medicinali meno dannosi per l'ambiente, nonché la produzione e lo smaltimento rispettosi dell'ambiente dei medicinali e dei dispositivi medici»; tali obiettivi sono chiariti (*considerando* n. 30) precisando che «al fine di rispondere alle esigenze mediche non soddisfatte, il programma dovrebbe fornire sostegno alla generazione di dati clinici e reali in modo da consentire lo sviluppo, l'autorizzazione e la valutazione di farmaci innovativi ed efficaci».

<sup>7</sup> Si vedano in particolare gli interventi di O. SCHILLACI e di A. IACHINO (in *questa Rivista*, 2023, n. 2, 529 ss.), rivolti a cercare un equilibrio tra un indirizzo politico (fare propria la posizione dell'industria o, almeno, non discostarsi troppo

nel suo nucleo di fondo dal Parlamento europeo<sup>8</sup>, dimostra coraggio e visione: utilizzare le vistose criticità in ordine all'accesso ai farmaci innovativi quale base condivisa di partenza per incentivare, a livello di Unione europea, gli studi clinici comparativi, porre il problema di una reale *affordability* del farmaco stesso, oltre che intervenire per introdurre una maggiore attenzione alla protezione dell'ambiente, a cominciare dal delicato tema dell'antibiotico-resistenza<sup>9</sup>.

La riforma contiene profili ancora problematici.

In primo luogo, si avverte la necessità di meglio definire nozioni-chiave (soprattutto quella di *unmet medical need*)<sup>10</sup> e di rendere consequenziale sul piano della *data protection* e di *marketing protection* l'indirizzo volto a favorire la reale innovazione (sotto questo aspetto, andrebbe senz'altro estesa la protezione in caso di effettuazione di studio clinico comparativo)<sup>11</sup>.

In secondo luogo<sup>12</sup>, è indispensabile diversificare il trattamento, quanto alla formazione del prezzo di vendita, tra farmaci realmente innovativi e ad alto valore terapeutico e farmaci a basso valore terapeutico. Il tema si intreccia con quello dei criteri per la determinazione del valore terapeutico aggiunto, e dunque con la problematica dei metodi di sperimentazione clinica: la normativa vigente non incentiva un'autentica innovazione, individuando generalmente nel *placebo* (e non in un farmaco già immesso in commercio con una determinata indicazione terapeutica) il trattamento di controllo<sup>13</sup>. Va tuttavia rilevato che il testo approvato dal Parlamento europeo getta uno sguardo nuovo sul tema, a motivo sia dell'approvazione di un emendamento al regolamento volto a incaricare l'Agenzia europea dei medicinali di elaborare orientamenti comuni per la determinazione dell'*added therapeutic*

---

da questa) e le necessità epidemiologiche ed assistenziali. Diversamente, lo scritto qui pubblicato di S. Brusaferrò opportunamente sottolinea che la riforma della direttiva e del regolamento sul farmaco per uso umano costituisce una formidabile occasione per fare il punto su una serie di profili connessi (*patient safety* nell'uso dei farmaci, *deprescribing*, medicina di genere, sostenibilità dei servizi sanitari). Un quadro chiaro del complesso regime di protezione, di cui gode la produzione del farmaco nel nostro Paese, è offerto da R. RUSSO VALENTINI.

<sup>8</sup> Si veda lo scritto di D. SERVETTI, che ripercorre puntualmente l'iter che ha condotto all'approvazione in prima lettura della *EU Pharma Strategy* e mette a confronto la proposta iniziale della Commissione con il testo approvato dal Parlamento europeo. Secondo l'autorevole voce di S. Gallina, la posizione del Parlamento costituisce «un punto di partenza incoraggiante per il proseguimento del percorso legislativo tra i co-legislatori».

<sup>9</sup> Il percorso è descritto molto bene nell'intervento di N. MAGRINI.

<sup>10</sup> La circostanza che il nuovo regolamento introduca la nozione di «elevato bisogno medico insoddisfatto» (nozione già nota nelle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio e di *trials* clinici, ma sinora non presente, a differenza di quella *unmet medical need*, a livello normativo) non risolve, ma rafforza tale esigenza.

<sup>11</sup> Sul punto, va considerata con la dovuta attenzione l'intervento di S. GARATTINI, favorevole non soltanto all'estensione dell'incentivo proposto di 6 mesi, ma altresì all'introduzione, nella normativa eurolunitaria relativa all'autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi farmaci, accanto ai requisiti di qualità, efficacia e sicurezza, del requisito del valore terapeutico aggiunto (oltre al testo qui pubblicato, v. anche S. GARATTINI, *Intervento*, in *Corti Supreme e Salute*, 2023, n. 2, 533).

<sup>12</sup> Come rileva N. MAGRINI.

<sup>13</sup> Là dove i principi etici della ricerca biomedica, codificati dalla World Medical Association nella Dichiarazione di Helsinki (v. art. 33), imporrebbero di considerare l'utilizzazione del *placebo* un'eccezione motivata.

*value* (art. 153, par. 1, del regolamento), sia dell'integrazione di alcuni dei *considerando*, tesi a valorizzare gli studi comparativi incentivati dal testo base della direttiva (art. 81).

**3.** Molti fra gli interventi qui raccolti si concentrano sulle proposte di nuova disciplina in tema di farmaci orfani, la quale presenta profili di interesse sia in sé, sia in quanto paradigmatica rispetto alla disciplina generale o ai suoi profili.

In sé, già anzitutto per la scelta di integrarla all'interno del nuovo Regolamento generale<sup>14</sup>, pur nel mantenimento di talune specificità: sotto il profilo culturale, ciò costituisce un *acquis* significativo. La Commissione muoveva dalla constatazione circa la necessità di perfezionare un approccio normativo che, se aveva prodotto risultati all'inizio insperabili<sup>15</sup>, cionondimeno si presenta oggi insufficiente a fronte del numero complessivo di malattie rare e della loro continua crescita<sup>16</sup>; a tale scopo, aveva proposto di modulare diversamente la durata dell'esclusività in relazione all'entità dell'impegno da parte del promotore del farmaco. Il Parlamento ha allargato ulteriormente il periodo di esclusività, salvo il caso in cui lo studio clinico sia basato soltanto su dati bibliografici, ma soprattutto ha incoraggiato la Commissione ad andare oltre, riuscendo a concentrare nel nuovo *considerando* 105-ter il senso della posizione assunta<sup>17</sup>.

Ma il settore dei farmaci orfani è interessante in quanto costituisce (e numerosi interventi lo mostrano con chiarezza)<sup>18</sup> un paradigma per affrontare e risolvere alcuni annosi pro-

<sup>14</sup> Si vedano, in proposito, le considerazioni di L. DURST.

<sup>15</sup> Giustamente, S. GALLINA ricorda che la Commissione europea ha autorizzato, dal 2000, oltre duecento medicinali "orfani" e oltre duemila progetti di ricerca avanzata che li riguardano sono attualmente riconosciuti in ambito EMA.

<sup>16</sup> Come esattamente sottolinea P. FACCHIN, nella rete assistenziale per le persone con malattie rare del Nord-Est italiano, poco più del 3% delle persone con malattia rara sono stati trattati o sono attualmente in trattamento con un farmaco orfano e/o innovativo, ma ciò non significa che non abbiano a disposizione alcun trattamento, anzi circa il 70% di esse ha un piano individuale di presa in carico.

<sup>17</sup> Opportunamente, L. DURST richiama l'attenzione su tale *considerando*, che anche qui si riporta, in quanto costituisce un utile quadro di sintesi dei problemi che attengono ai farmaci orfani: «Uno degli obiettivi generali del presente regolamento è contribuire a soddisfare le esigenze mediche dei pazienti affetti da malattie rare, al fine di migliorare l'accessibilità economica dei medicinali orfani e l'accesso dei pazienti a tali medicinali in tutta l'Unione e incoraggiare l'innovazione nei settori in cui è necessaria. Benché a tali obiettivi contribuiscano anche altri programmi e politiche dell'Unione, le persone affette da una malattia rara continuano a far fronte a sfide comuni, numerose e multifattoriali, tra cui ritardi nelle diagnosi, mancata disponibilità di trattamenti in grado di trasformare la loro vita e difficoltà nell'accesso ai trattamenti nelle loro zone di residenza, che riflettono la frammentazione del mercato nei diversi Stati membri. Dal momento che il valore aggiunto dell'Unione nel rispondere alle esigenze delle persone affette da una malattia rara è eccezionalmente elevato, a causa della scarsità dei pazienti, degli esperti, dei dati e delle risorse, è opportuno che la Commissione integri il presente regolamento sviluppando un quadro apposito per le malattie rare inteso a collegare le normative, le politiche e i programmi pertinenti e a sostenere strategie nazionali per rispondere meglio alle esigenze insoddisfatte delle persone affette da una malattia rara e dei loro prestatori di assistenza. Tale quadro dovrebbe essere orientato alle esigenze e basato sugli obiettivi ed essere sviluppato in consultazione con gli Stati membri e le organizzazioni dei pazienti, nonché, se del caso, con altre parti interessate».

<sup>18</sup> In particolare, quelli di D. TARUSCIO, L. COLETTI, P. FACCHIN, S. GARATTINI.

blemi del comparto del farmaco, come i quattro Workshop tenutosi in Università Cattolica hanno dimostrato<sup>19</sup>.

Un primo elemento di interesse viene dalla proposta, avanzata nel dibattito pubblico e oggetto di approfondimento soprattutto negli ultimi due Workshop, volta a chiedere alla Commissione europea di finanziare una rete di laboratori pubblici specializzati (con le opportune *partnership* con soggetti anche privati, purché senza scopo di lucro) attraverso un bando europeo aperto alla partecipazione di tutti gli interessati, destinando a tale scopo almeno un miliardo di euro, così da permettere di realizzare appunto una rete di centri specializzati, anche secondo il modello *hub and spoke*, capaci di ricercare e sviluppare, entro un termine determinato in via sperimentale, nuove molecole e nuovi farmaci<sup>20</sup>. Tale proposta è stata oggetto di valutazioni positive da parte di tutti i partecipanti<sup>21</sup>.

Un secondo elemento di interesse, strettamente collegato al primo, sta nell'esistenza, all'interno del vasto campo delle malattie rare, del sistema delle reti di riferimento europee (*European reference networks* o ERN), costituito da 24 network che contribuiscono a facilitare la diagnosi e il trattamento delle malattie rare, grazie anche alla pubblicazione di linee guida cliniche europee: tali reti, con i loro numerosi centri specializzati in 382 ospedali all'interno dell'Unione europea, rappresentano un'importante realtà scientifica e operativa, su cui investire per sperimentare nuovi modelli di ricerca, sviluppo e produzione di medicinali orfani. Incrociando la richiesta alla Commissione di finanziare la rete di laboratori pubblici di cui si è appena detto con le reti di riferimento europee, tutto il sistema potrebbe riprendere slancio e corrispondere agli obiettivi di cui all'art. 168 TFUE<sup>22</sup>. Per quanto attiene all'Italia, essa rappresenta una realtà fertile per contribuire alla realizzazione di iniziative innovative per la ricerca e lo sviluppo di prodotti medicinali orfani<sup>23</sup>.

Infine, un terzo elemento di interesse sta nella peculiarità dei portatori di una patologia rara in relazione alla circostanza che l'impiego fuori indicazione terapeutica autorizzata

<sup>19</sup> Svoltisi precisamente nei mesi di giugno e novembre 2023, e di marzo e maggio 2024. Colgo l'occasione per ringraziare la Commissione dell'Unione europea, nelle persone della direttrice generale dott.ssa Sandra Gallina e dei suoi stretti collaboratori, per avere partecipato a tutti i quattro Workshop, fornendo un esempio mirabile di competenza professionale e di apertura nei confronti del mondo universitario.

<sup>20</sup> Per dirla con S. GARATTINI, «ogni Centro dovrebbe dedicarsi ad un gruppo di malattie rare appoggiandosi a organismi già esistenti, come università e Fondazioni non-profit per usufruire di infrastrutture già disponibili (...) Potrà essere data una priorità di indagine ai 2.840 farmaci designati come "orfani" per cui esiste già un potenziale di efficacia che nessuno ha finora utilizzato».

<sup>21</sup> In particolare, segnalo l'equilibrato intervento di E. PICCININI, nella parte in cui ammette, proprio con riferimento ai farmaci orfani, che «utilizzare fondi pubblici per assicurare la produzione in Europa è sicuramente un aspetto importante e, probabilmente, necessario per non trovarsi impreparati davanti alla prossima crisi», nonché la parte finale dell'interessante intervento di L. COLETTI.

<sup>22</sup> Secondo la direttrice S. GALLINA, «le ERN hanno svolto un lavoro eccezionale finora: la sfida per il futuro sarà di assicurarsi che il loro lavoro sia meglio integrato nei sistemi di salute nazionali, in modo anche da garantirne la sostenibilità nel lungo termine». Nello stesso senso vanno gli interventi di S. BRUSAFERRO e D. TARUSCIO.

<sup>23</sup> Si veda soprattutto l'intervento di D. TARUSCIO, la quale dimostra che l'attuale assetto normativo sulle malattie rare ha consolidato la rete nazionale, composta da centri clinici ed enti di ricerca di eccellenza, inclusi i centri ERN, e che proprio essa può costituire l'asse portante su cui innestare processi innovativi per la ricerca farmacologica.

(*off-label*) costituisce per essi una condizione molto più frequente rispetto ad altre classi di malati<sup>24</sup>: qualora, nel corso del prosieguo della discussione sulla riforma europea del farmaco con riferimento ai farmaci orfani, questa situazione venisse assunta dal legislatore europeo come bisognosa di un intervento incentivante, le forme di questo potrebbero essere considerate rilevanti a proposito della più generale discussione sull'*off-label*.

Come si vede, il dibattito è aperto, sia in attesa della ripresa dell'esame della riforma da parte del nuovo Parlamento europeo e del Consiglio, sia in forza dell'entrata in vigore, il prossimo 12 gennaio 2025, del regolamento sull'Health Technology Assessment che comporterà una più stretta cooperazione in ordine alla valutazione dei profili clinici di una tecnologia sanitaria (farmaci e dispositivi medici)<sup>25</sup>

In conclusione, faccio mie le considerazioni finali di uno degli interventi qui raccolti, riferite specificamente al settore dei farmaci orfani, ma applicabili all'intero comparto del farmaco: molti «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>26</sup>.

---

<sup>24</sup> Come sostiene P. FACCHIN, la ragione di ciò sta nella rarità della patologia e quindi nello scarso interesse da parte delle imprese farmaceutiche di ripercorrere le sperimentazioni cliniche necessarie per le procedure di messa in commercio, per inserire anche la nuova indicazione nel frattempo emersa come efficace.

<sup>25</sup> Regolamento (UE) 2021/2282, relativo alle valutazioni delle tecnologie sanitarie e che modifica la Direttiva 2002/24/UE.

<sup>26</sup> Le parole tra virgolette sono tratte dall'intervento di M.R. RUSSO VALENTINI.