LUISS

Dipartimento di Scienze Politiche

Cattedra di Diritto Sanitario

L'accesso ai farmaci orfani nell'ordinamento italiano: il difficile bilanciamento tra il diritto alla salute e le esigenze di contenimento della spesa.

Prof. Donatella Morana

Relatore

Prof. Vincenzo Antonelli

Correlatore

Lucia Angelantoni (638652)

Candidato

Anno Accademico 2019/2020

Indice

Introduzione **3**

Capitolo 1

L'accesso al farmaco come diritto fondamentale dell'individuo: una prospettiva costituzionale **7**

1.1 L'evoluzione della disciplina del farmaco nell'ordinamento italiano: il farmaco tra attività economica e servizio pubblico 7

1.1.1 Le prime forme di disciplina pubblicistica del servizio farmaceutico 15

1.1.2 Il regime di autorizzazione all'immissione in commercio e il modello dell'amministrazione di rischio 19

1.2 Accesso al farmaco e diritto alla salute ex art. 32 30

1.2.1. La funzione costituzionalmente necessaria del farmaco 31

1.2.2. Il diritto di accesso al farmaco come "diritto finanziariamente condizionato" 35

1.3 I livelli essenziali di assistenza in materia di assistenza farmaceutica 40

1.3.1. La garanzia dei livelli essenziali di assistenza tra Stato e Regioni 40

1.3.2. Il modello di assistenza farmaceutica del DPCM sui LEA del 2017 45

1.4. Il delicato equilibrio tra la tutela della salute e le esigenze di contenimento della spesa pubblica: la rimborsabilità del farmaco 49

1.4.1. La rimborsabilità dei farmaci tra competenze statali e regionali 49

1.4.2. Il regime dei prezzi negoziati: il rischio dello "svuotamento" della portata normativa del diritto alla salute 54

Capitolo 2

Il farmaco orfano **59**

2.1. Il regime speciale del farmaco orfano 59

2.1.1 La definizione di farmaco orfano 60

2.1.2. L'assegnazione della qualifica di farmaco orfano 64

2.2. La normativa di riferimento in materia di farmaci orfani 68

2.2.1 Origini e prima normativa: l'Orphan Drug Act del 1983 70

2.2.2. La normativa europea 74

2.2.3. La normativa italiana 79

2.3 Il problema della rimborsabilità del farmaco orfano: una questione di giustizia distributiva 86

2.3.1 La rimborsabilità del farmaco orfano: un dilemma morale 86

2.3.2. La dubbia costituzionalità del regime di favore previsto per i farmaci orfani dal meccanismo del payback: un richiamo alla sentenza n. 70/2017 89

2.3.3 Quali prospettive per il futuro? 94

Capitolo 3

L'accesso ai farmaci orfani 98

3.1. L'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci orfani 98

3.1.1 La procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio 99

3.1.2 La procedura di autorizzazione condizionata e l'AIC rilasciata in circostanze eccezionali 102

3.2 La rimborsabilità e la negoziazione del prezzo del farmaco orfano 105

3.2.1 La procedura di negoziazione del prezzo rimborsabile 108

3.2.2. La metodologia del value-based pricing 113

3.2.3. I contratti di prezzo rimborsabile 115

3.2.4. La rimborsabilità dei farmaci orfani: quali criticità nella pratica? 117

3.3 Strumenti di accesso precoce ai farmaci orfani 120

3.3.1 Accesso ex legge n. 648/1996 122

3.3.2 Fondo AIFA del 5% 123

3.3.3 DM 7 settembre 2017: l'uso compassionevole 124

3.3.4 L'accesso ex legge n. 94/1998: l' uso off-label 126

Conclusioni 130

Riassunto 136

Bibliografia 144

Sitografia 151

Ringraziamenti 153

Introduzione

L'obiettivo del presente elaborato è esplorare il tema dell'accesso ai farmaci orfani in Italia.
La trattazione si articola in tre capitoli: il primo offre un inquadramento più generale della disciplina del farmaco nell'ordinamento italiano, il secondo si sofferma sulla nozione di farmaci orfani e sul regime speciale ad essi applicabile e il terzo si concentra sull'accesso al farmaco orfano, e più specificamente sul regime di autorizzazione all'immissione in commercio applicabile a questa tipologia di farmaci e sulla fase del *pricing*.
Si ritiene infatti che sia opportuno, al fine di offrire al lettore un quadro quanto più completo possibile, partire dal "generale", dunque dalla disciplina del farmaco nell'ordinamento italiano e da un inquadramento del bene-farmaco dal punto di vista costituzionale e legislativo, per arrivare al "particolare", ossia alle complessità che caratterizzano l'accesso al farmaco orfano.
Nel primo capitolo preme innanzitutto evidenziare la particolarità della natura giuridica del bene farmaco, che è al contempo un bene "pericoloso" e un bene costituzionalmente necessario, dunque oggetto di tutela da parte dell'ordinamento.
Con riguardo al primo profilo, si vuole analizzare l'evoluzione della disciplina dell'autorizzazione all'immissione in commercio a partire dal Testo Unico delle leggi sanitarie e dal r.d. 3 marzo 1927, n. 478, per arrivare al d. lgs. n. 219/06 attualmente vigente (normativa di attuazione della Direttiva 2001/83/CEE), evidenziando come la disciplina del farmaco rappresenti il modello di un tipo di amministrazione definita come "*amministrazione di rischio"*[1], essendo l'intervento pubblico legittimo per la sussistenza di un sospetto (scientificamente fondato) di pericolo. Il che porta, come si vedrà, a meccanismi di contenimento del rischio che consistono sia in forme di autorizzazione preventiva sia in poteri di farmacovigilanza.
Per quanto riguarda il secondo profilo, il farmaco è strumentale alla tutela della salute. Il suo accesso è dunque costituzionalmente necessario e oggetto di tutela da parte dell'ordinamento, che deve fare in modo di garantire l'accesso al farmaco in condizioni di uguaglianza: vale a dire, sostanzialmente, garantirne la rimborsabilità.
Nel primo capitolo si vuole poi inquadrare il diritto di accesso al farmaco da un punto di vista costituzionale e legislativo.

[1] P. SAVONA (2011), *L'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci tra diritto comunitario e diritto interno,* n. 11-2011, in *Rivista di diritto amministrativo*.

Da una prospettiva costituzionale, si analizza il diritto di accesso al farmaco in relazione al diritto alla salute ex art. 32 Costituzione e in relazione alla giurisprudenza sul diritto alla salute come diritto "finanziariamente condizionato".
Dal punto di vista legislativo, ci si vuole invece concentrare sui livelli essenziali di assistenza in materia farmaceutica previsti dal DPCM sui LEA del 2017, fortemente improntati a un accesso al farmaco che sia il più universalistico possibile, nell'ambito di un procedimento di definizione dei LEA ispirato al principio di leale collaborazione tra Stato e Regioni.
Le Regioni sono infatti responsabili, in ultima istanza, dell'erogazione delle prestazioni incluse nei livelli essenziali di assistenza, ma al contempo sempre più "schiacciate" dalle istanze di contenimento della spesa farmaceutica: questo le ha portate più volte a limitare la rimborsabilità di alcuni farmaci valutati e inseriti dall'AIFA nel prontuario nazionale, determinando una lesione delle competenze riservate allo Stato ai sensi dell'art. 117 Cost.
Il primo capitolo del presente elaborato si chiude così con una serie di riflessioni che costituiscono il *fil rouge* dell'intera trattazione, riguardanti l'inconciliabilità tra l'esigenza di garantire l'accesso al farmaco in condizioni di uguaglianza sostanziale e la necessità di mantenere la stabilità dell'equilibrio economico e finanziario, con il rischio di svuotare il diritto alla salute della sua fondamentalità.
Nel secondo e terzo capitolo dell'elaborato si vuole dunque cercare di dimostrare come il problema della rimborsabilità in un contesto di limitatezza delle risorse finanziarie sia particolarmente complesso per i farmaci orfani, sia a livello nazionale all'interno del processo di *Health Technology Assessment* che investe la negoziazione sul prezzo rimborsabile del farmaco condotta tra AIFA e aziende farmaceutiche, sia a livello regionale e locale.
A tal fine, rileva innanzitutto approfondire la nozione di farmaco orfano ed il *framework* regolatorio relativo all'accesso a questa tipologia di farmaci.
Nella seconda parte dell'elaborato si fornisce quindi una definizione di farmaco orfano, si approfondiscono le ragioni che giustificano l'adozione di un regime speciale per questa tipologia di farmaci e si descrive la procedura di designazione di farmaco orfano prevista dalla normativa europea, che permette di avere accesso ad una serie di incentivi e agevolazioni specificatamente rivolti alle aziende produttrici di farmaci orfani.
Partendo dalla prima normativa in materia di farmaci orfani, vale a dire quella statunitense risalente all'*Orphan Drug Act* del 1983, si vogliono poi analizzare gli incentivi previsti dalla legislazione europea e italiana, entro cui un'importanza particolare è ricoperta dall'esclusiva di mercato e dall'esonero dal meccanismo

del *payback*. Un focus particolare è posto proprio su quest'ultimo, giudicato da parte della dottrina un meccanismo di dubbia costituzionalità.
Nel terzo capitolo, riguardante l'accesso ai farmaci orfani, ci si focalizza specificamente sulle due grandi "macro-fasi" che consentono l'accesso del farmaco orfano sul mercato: l'autorizzazione all'immissione in commercio e la fase del *pricing*, che consiste in un *iter* di negoziazione tra AIFA e azienda per la determinazione del prezzo rimborsabile del farmaco, vale a dire il prezzo massimo di cessione del farmaco alle strutture del SSN da parte dell'azienda.
In primis, si analizza la procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio cui i farmaci orfani sono obbligatoriamente soggetti per poi passare in rassegna le forme di autorizzazione semplificata previste dalla normativa europea al fine di favorire un accesso più tempestivo al farmaco da parte dell'utenza.
In merito alla fase del *pricing* dei farmaci orfani, si vogliono invece approfondire le ragioni per così dire "strutturali" che rendono la questione della rimborsabilità del farmaco orfano particolarmente problematica e che aumentano il rischio di distorsioni in sede di negoziazione del prezzo rimborsabile tra AIFA e impresa.
Sostanzialmente, dunque, il fattore di complessità risiede nel fatto che si tratta di farmaci molto costosi che rappresentano molto spesso l'unica valida alternativa terapeutica per la cura di una patologia che affligge una quota relativamente ristretta di pazienti, con la conseguenza che le risorse destinate a questi farmaci verrebbero tolte a farmaci caratterizzati da un rapporto costi/benefici più sicuro e volti a trattare una quota più ampia della popolazione.
Per questa ragione, le decisioni prese in materia di rimborsabilità dei farmaci orfani finiscono per avere anche un risvolto etico, toccando il più ampio tema delle preferenze sociali nella destinazione delle risorse pubbliche, motivo per cui l'accesso ai farmaci orfani rappresenta un vero e proprio "dilemma morale", nonchè una delle più grandi sfide di sostenibilità per i sistemi sanitari, sempre più schiacciati tra le pressanti esigenze di sostenibilità finanziaria e la necessità di garantire la tutela della salute con accesso alle cure in condizioni di eguaglianza sostanziale nell'accesso al farmaco.
Si vogliono poi analizzare i contratti di prezzo rimborsabile atipici stipulabili tra AIFA e imprese per i medicinali più innovativi e ad alto costo somministrabili in regime ospedaliero, entro cui rientrano molti farmaci orfani.
Si ritiene che questi contratti, come si vedrà, permettano di risolvere parzialmente il problema del dubbio rapporto costo/efficacia che spesso caratterizza questi farmaci e che può essere fonte di distorsioni in sede di negoziazione del prezzo rimborsabile.

Si offre infine al lettore una succinta analisi degli strumenti normativi che, nell'ordinamento italiano, consentono un accesso precoce al farmaco a determinati pazienti affetti da patologie particolarmente gravi per cui non esistono terapie autorizzate, quelle autorizzate siano inefficaci o, ancora, per quelle per cui vi sia una terapia efficace ancora in fase di approvazione.
Questi strumenti sono nello specifico la legge n. 648/1996, il Fondo AIFA del 5%, il DM 7 settembre 2017 che disciplina l'uso compassionevole dei medicinali e la legge n. 94/1998, che ne disciplina l'uso *off-label*.

Capitolo 1

L'accesso al farmaco come diritto fondamentale dell'individuo: una prospettiva costituzionale

1.1 L'evoluzione della disciplina del farmaco nell'ordinamento italiano: il farmaco tra attività economica e servizio pubblico

Da un punto di vista costituzionale, l'accesso al farmaco si presenta come funzionale al soddisfacimento del diritto alla salute di cui all'art. 32 della Costituzione italiana. Nello specifico, il diritto di accesso al farmaco è identificato dalla dottrina come un diritto soggettivo riconducibile al cd. 'volto prestazionale' o sociale del diritto alla salute, in quanto "*identifica la pretesa, di contenuto positivo, a che la Repubblica intervenga direttamente a tutelare il "bene-salute" apprestando a tal fine le risorse umane, organizzative e finanziarie necessarie per l'erogazione dei relativi servizi*"[2].

Prima di poter vagliare la questione dell'accesso al farmaco alla luce del diritto costituzionale alla salute, risulta innanzitutto prioritario definire la nozione di farmaco e evidenziare la particolarità della natura giuridica del farmaco: da un lato, quest'ultimo è considerato dall'ordinamento un prodotto pericoloso, dunque necessariamente da sottoporre a restrizioni e autorizzazioni preventive per la libera vendita (nello specifico, ci si riferisce al regime di autorizzazione all'immissione in commercio). Dall'altro, il farmaco è un bene strumentale alla tutela della salute, pertanto oggetto di un sistema di approvvigionamento a carico dell'erario pubblico: si parla, in tal senso, di assistenza farmaceutica.

Si analizzeranno le prime forme di intervento pubblico nel settore farmaceutico fino ad arrivare alla tappa storicamente cruciale rappresentata dalla legge Giolitti-Tedesco, con cui il servizio farmaceutico ha per la prima volta assunto la configurazione giuridica di servizio pubblico.

Si vedrà infine la portata che l'intervento pubblico ha assunto sino ai giorni nostri evidenziando, con particolare riguardo all'evoluzione della disciplina dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), come la disciplina del farmaco rappresenti il modello di un tipo di amministrazione definita come "*amministrazione di rischio*"[3].

---

[2] D. MORANA (2018), *La salute come diritto costituzionale*, cit., p. 24.

[3] P. SAVONA (2011), *L'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci tra diritto comunitario e diritto interno*, n. 11-2011, in *Rivista di diritto amministrativo*. La dottrina parla di "amministrazione di rischio" riferendosi a un'amministrazione pubblica il cui intervento è legittimo per la sussistenza di un sospetto (scientificamente fondato) di pericolo.

Innanzitutto, il farmaco è definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità[4] come "*qualsiasi sostanza chimica o prodotto utilizzato per modificare o esaminare funzioni fisiologiche o stati patologici a beneficio del paziente*"[5].
In Italia, la nozione giuridica di farmaco (o medicinale) è rinvenibile nel Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante "*attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano*"[6], che disciplina la materia dei farmaci nell'ordinamento italiano.

Questa posizione fa riferimento a un'impostazione neoliberista dell'ordinamento europeo, basata sul principio di precauzione: in base a questa impostazione, la riconosciuta pericolosità del prodotto giustifica l'adozione di un intervento amministrativo preventivo (ossia il rilascio di un' AIC prima di poter vendere il farmaco) al fine di prevenire un possibile danno alla salute. Sulla base del principio di precauzione, dunque, la restrizione di accesso al mercato del bene farmaco è giustificata dalla gravità del potenziale danno alla salute derivante dall'utilizzo del bene farmaco, con accollo in capo al produttore dei relativi oneri amministrativi e di altra natura necessari per il completamento del procedimento di autorizzazione.

[4] L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è l'Agenzia delle Nazioni Unite specializzata per le questioni sanitarie. La Costituzione dell'OMS, entrata in vigore il 7 aprile 1948 e ratificata anche dall'Italia, sancisce all'art. 1 l'obiettivo di promuovere il raggiungimento da parte di tutti i popoli del più alto grado possibile di salute, definita non staticamente come assenza di malattia o infermità ma come "*stato di completo benessere fisico, mentale e sociale*".
Ciò che consente a una definizione recata in ambito ONU di assumere rilevanza giuridica diretta all'interno dell'ordinamento italiano è l'aggancio all'art. 11 Cost., che recita: "*L'Italia ripudia la guerra come strumento di offesa alla libertà degli altri popoli e come mezzo di risoluzione delle controversie internazionali; consente, in condizioni di parità con gli altri Stati, alle limitazioni di sovranità necessarie ad un ordinamento che assicuri la pace e la giustizia fra le Nazioni; promuove e favorisce le organizzazioni internazionali rivolte a tale scopo*". Nel nostro ordinamento l'art. 11 è stato infatti interpretato, con l'avvallo della Corte Costituzionale, come una norma "permissiva", ossia sufficiente a consentire la stipula di trattati con cui ci si obbliga a limitazioni di sovranità.
La Costituzione dell'OMS riconosce all'Agenzia dei poteri molto ampi in materia sanitaria, che si sostanziano principalmente nella capacità di emanare regolamenti internazionali vincolanti per tutti gli Stati membri dell'OMS, salvo il loro ricorso alla clausola di *opting out* prevista dall'art. 22 della stessa Costituzione dell'OMS. Così: S. NEGRI (2018), *Salute pubblica, sicurezza e diritti umani nel diritto internazionale*, p. 34. In ambito farmaceutico, l'OMS può adottare regolamenti in merito agli standard di sicurezza, purezza e delle caratteristiche dei farmaci, alla pubblicità e alla designazione dei prodotti farmaceutici. Inoltre, è competente per la predisposizione della Farmacopea internazionale e dell'elenco delle denominazioni comuni dei farmaci (DCI), volto ad uniformare la nomenclatura dei principi attivi tra gli Stati, oltre che per lo scambio e la diffusione a livello internazionale di informazioni a supporto delle discipline locali in materia di farmaci.

[5] L. CAPRINO (2011), *Il farmaco, 7000 anni di storia – dal rimedio empirico alle biotecnologie*, cit., p. 10.

[6] Il d. lgs. n. 219/2006, o Codice dei medicinali, è la disciplina di attuazione della Direttiva 2001/83/CE recante "*un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano*" e della Direttiva 2003/94/CE della Commissione dell'8 ottobre 2003 "*che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai*

L'art. 1 del Codice dei medicinali definisce medicinale ogni sostanza[7] avente proprietà curative o profilattiche volta a "*ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica*"[8]. A differenza del passato, questa definizione non fa riferimento agli animali[9] e enuclea la nozione di farmaco sulla base del tipo di azione esercitata sull'organismo umano[10].

Il farmaco, così come definito dall'art. 1 del d. lgs. 219/2006, può essere di origine industriale oppure un preparato galenico, allestito direttamente in farmacia.

All'interno della categoria dei farmaci di origine industriale, il regime di autorizzazione preventiva richiesto si differenzia a seconda del potenziale rischio di un dato farmaco per la salute, dunque varia al variare del suo rapporto rischio/beneficio: non a caso, per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci generici, è prevista una procedura semplificata che non esige i risultati delle sperimentazioni cliniche purchè l'azienda titolare dell'AIC dimostri che il farmaco in questione sia equivalente al medicinale di riferimento[11] (il cd. farmaco originatore). Seguendo la stessa *ratio*, per i farmaci biologici[12], che sono dotati di una complessità

---

medicinali per uso umano in fase di sperimentazione". Questo decreto disciplina la materia in ogni suo aspetto, ad eccezione del regime dei prezzi e di rimborsabilità: produzione e importazione, immissione in commercio, etichettatura e foglio illustrativo, pubblicità, classificazione ai fini della fornitura.

[7] Ai sensi dell'art. 1, d. lgs. n. 219/2006, è definita sostanza "*ogni materia umana, animale, vegetale e chimica*".

[8] Art. 1, d. lgs. n. 219/2006.

[9] Una disciplina a sè è quella dei farmaci veterinari somministrabili agli animali, contenuta nel Decreto Legislativo 6 aprile 2006, n.193 di attuazione della direttiva 2004/28/CE recante un codice comunitario dei medicinali veterinari, successivamente modificato dal Decreto Legislativo 24 luglio 2007, n. 143, recante "*disposizioni correttive ed integrative del decreto legislativo 6 aprile 2006, n. 193, concernente il codice comunitario dei medicinali veterinari, in attuazione della direttiva 2004/28/CE*".

[10] La normativa italiana previgente, ossia il d. lgs. n. 178/91 recante "*recepimento delle direttive della Comunità Europea in materia di specialità medicinali*" (successivamente abrogato dal d. lgs. 219/2006), definiva medicinale "*ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali, nonchè ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo o all'animale allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo o dell'animale*".

[11] Art. 10, Direttiva 2001/83/CE.

[12] I farmaci biologici sono farmaci il cui principio attivo è prodotto a partire da sostanze presenti nell'organismo umano o animale, che agiscono su una singola struttura (come, per esempio, una proteina o una sequenza genica) per modificare la patogenesi delle malattie, ossia agire sulla loro origine.

intrinsicamente maggiore rispetto ai farmaci a sintesi chimica, è prevista una procedura di controllo molto rigorosa da parte delle Autorità regeolatorie durante ogni fase del processo di produzione dei farmaci ai fini del rilascio dell'autorizzazione in commercio.

Differenziazioni basate sul livello di potenziale rischio e pericolo insito nell'utilizzo del farmaco stesso sono riscontrabili non solo sul piano dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ma anche sul piano della distribuzione dei farmaci a carico del SSN, con la prescrizione medica che rappresenta un *discrimen* importante in tal senso. Si distinguono infatti i medicinali soggetti a prescrizione medica[13] (ripetibile, non ripetibile[14], speciale[15] o limitativa[16]), indispensabile per escludere la pericolosità del farmaco per il singolo paziente e/o per la collettività, da quelli non soggetti a prescrizione medica[17] (i medicinali da automedicazione, definiti farmaci *Over The Counter*, e i medicinali senza obbligo di prescrizione), liberamente acquistabili dal paziente pagandone interamente il prezzo[18].

In generale, dunque, l'esistenza di un profilo di rischio (anche solo potenziale) per la salute umana insito nell'utilizzo del farmaco in quanto medicamento, rende necessario l'intervento pubblico nel settore farmaceutico non solo ai fini

[13] Art. 88, d. lgs. n. 219/2006, in base a cui i medicinali sono soggetti a prescrizione medica quando "*a) possono presentare un pericolo [...] se sono usati senza controllo medico; b) sono utilizzati spesso, e in larghissima misura, in modo non corretto e, di conseguenza, con rischio di un pericolo diretto o indiretto per la salute; c) contengono sostanze la cui attività o le cui reazioni avverse richiedono ulteriori indagini; d) sono destinati ad essere somministrati per via parenterale*".

[14] Ai sensi dell'art. 89, d. lgs. n. 219/2006, la prescrizione non ripetibile è da utilizzare per quei farmaci che presentano rischi di tossicità o di assuefazione e tolleranza. Così: G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, p. 26 ss.

[15] É il caso dei farmaci la cui prescrizione e distribuzione è disciplinata, in ragione della loro criticità, dal Decreto del Presidente della Repubblica del 9 ottobre 1990, n. 309, recante un "*testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza*", definito anche testo unico delle leggi sulla tossicodipendenza.

[16] La prescrizione limitativa è circoscritta a determinate categorie di medici o di strutture sanitarie (è il caso, per esempio, dei farmaci utilizzabili solo in ambito ospedaliero).

[17] I farmaci non soggetti a prescrizione medica sono individuati dal d. lgs. n. 219/2006 per differenza nei farmaci non riconducibili a quelli soggetti a prescrizione medica (di cui agli artt. 88-94 dello stesso decreto).

[18] Anche negli esercizi commerciali indicati dall' art. 5 della Legge 4 agosto 2006, n. 248 (il cd. Decreto Bersani) di conversione del decreto-legge 4 luglio 2006, n. 223, recante *"disposizioni urgenti per il rilancio economico e sociale, per il contenimento e la razionalizzazione della spesa pubblica, nonchè interventi in materia di entrate e di contrasto all'evasione fiscale*".

del rilascio dell'AIC dei prodotti farmaceutici ma anche ai fini della loro distribuzione a carico dell'erario pubblico.
In questo senso, la disciplina dei farmaci rappresenta il modello di un tipo di amministrazione definito come "amministrazione di rischio"[19].
Il diritto farmaceutico è infatti un diritto finalizzato a contenere quanto più possibile i rischi derivanti dall'utilizzo di un bene (il farmaco) potenzialmente lesivo della salute individuale e/o collettiva, in un contesto di sostanziale incertezza circa i potenziali effetti dannosi di quel bene e la probabilità che essi si verifichino.
Questo contenimento del rischio viene attuato sia mediante forme di autorizzazione preventiva[20] che attraverso meccanismi di controllo successivi sul mercato (i cd. poteri di farmacovigilanza) che, in Italia, sono di competenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)[21].
L'intervento pubblico nel settore è poi implicitamente giustificato dalla rilevanza giuridica del bene-farmaco *ex se*, in quanto strumentale alla tutela della salute.
La funzionalità "*costituzionalmente necessaria*"[22] del bene-farmaco è rintracciabile nell'art. 29 della legge 23 dicembre 1978, n. 833 di istituzione del Servizio Sanitario Nazionale, che dispone: "*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*"[23].

---

[19] P. SAVONA (2011), *L'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci tra diritto comunitario e diritto interno*, n. 11/2011, in *Rivista di diritto amministrativo*. L'autore afferma che quando si parla di "amministrazione di rischio" ci si riferisce a un'amministrazione pubblica il cui intervento è legittimo per la sussistenza di un sospetto (scientificamente fondato) di pericolo.
[20] Per esempio, l'autorizzazione alla produzione e l'autorizzazione all'immissione in commercio.
[21] L'AIFA è un ente di diritto pubblico dotato di personalità giuridica istituito dal decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante *"disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici*". L'AIFA opera in autonomia organizzativa, patrimoniale, finanziaria e gestionale, sotto la direzione del Ministero della Salute e del Ministero dell'Economia e delle Finanze. Ha iniziato ad operare, dal 2004, per garantire maggiore autonomia al processo decisionale ministeriale in ambito farmaceutico. L'Agenzia è responsabile per il processo regolatorio del farmaco nel suo complesso: la registrazione del farmaco e la sua autorizzazione all'immissione in commercio, la verifica della qualità di fabbricazione del farmaco nelle officine produttive e della sua sicurezza, il regime di fornitura, la negoziazione del prezzo e il regime di rimborsabilità.
[22] P. LOGROSCINO, M. SALERNO (2019), *La distribuzione dei farmaci tra libertà economiche e tutela della salute*, in *Rivista Federalismi.it*, reperibile *online*.
[23] Art. 29, l. n. 833/78.

Parte della dottrina[24] ha affermato che l'intervento pubblico sulla libera iniziativa economica privata nel settore farmaceutico trovi ulteriore legittimazione nell'art. 41, comma 3, Cost., che prevede che la legge determini "*i programmi e i controlli opportuni ad indirizzare e coordinare l'attività economica ai fini sociali*"[25].

Preme tuttavia accennare in questa sede come l'attualità di questa lettura sia stata messa in discussione dall'introduzione di una disciplina europea di stampo pro-concorrenziale, in un mercato in cui l'attività dei soggetti privati è dominata da una onnipresente sovrapposizione tra gli interessi economici degli operatori privati e l'interesse pubblico alla tutela della salute e al controllo della spesa, con un frequente sbilanciamento a favore del secondo e conseguenti limiti alla piena realizzazione della libera iniziativa economica privata di cui all'art. 41 Cost (da cui parte della dottrina ha fatto discendere una tutela implicita del principio concorrenziale[26]).

L'Unione Europea è infatti intervenuta più volte su molteplici aspetti della disciplina del settore al fine di garantire il corretto funzionamento del mercato interno e "*assicurare la tutela della sanità pubblica*"[27], tramite interventi posti a tutela della libera concorrenza nel mercato farmaceutico[28].

---

[24] Cfr. M. GOLA, voce *Farmaci,* in *Digesto Discipline Pubblicistiche,* IV edizione, Torino, 1991.

[25] Art. 41, comma 3, Cost.

[26] Cfr. a riguardo F. COCOZZA (2001), *Profili di diritto costituzionale applicato all'economia tra libertà economiche ed integrazione sociale*, Vol. II, Torino, p. 49. Per una ricostruzione dell'orientamento dottrinale in materia di tutela della concorrenza cfr. L. BUFFONI, *La "tutela della concorrenza" dopo la riforma del Titolo V: il fondamento costituzionale ed il riparto di competenze legislative*, reperibile *online* su: https://www.regione.emilia-romagna.it/affari_ist/rivista_2_2003/345-387%20Buffoni.pdf.

[27] Art. 168, par. 4, del Trattato sul Funzionamento dell'Unione Europea., modificato da ultimo dall'art. 2 del Trattato di Lisbona del 13 dicembre 2007, ratificato dall'Italia con la Legge 2 Agosto 2008, n. 130, recante "*ratifica ed esecuzione del Trattato di Lisbona che modifica il Trattato sull'Unione Europea e il Trattato che istituisce la Comunità europea e alcuni atti connessi, con atto finale, protocolli e dichiarazioni, fatto a Lisbona il 13 dicembre 2007*", ed entrato in vigore nel 2009.

[28] Infatti, seppur le competenze in materia di tutela della salute siano di competenza dei singoli Stati membri (come precisato anche dall'art. 168 TFUE), l'Unione Europea svolge anche nel settore della salute un ruolo di sostegno e coordinamento, dunque complementare, dell'azione degli Stati membri, tramite normative vincolanti (regolamenti e direttive) ma anche tramite strumenti legalmente non vincolanti, quali le raccomandazioni del Consiglio e le comunicazioni e linee guida della Commissione Europea. La disciplina europea ha introdotto norme comuni relative a vari aspetti della filiera del farmaco, per la maggior parte contenute nella Direttiva CEE n. 2001/82 relativa ai medicinali veterinari e nella Direttiva CEE n. 2001/83 relativa ai medicinali per uso umano. In primis, la previsione di procedure europee per l'autorizzazione all'immissione in commercio (già a partire dagli anni '60 del secolo scorso), che ha consentito una maggiore concorrenza all'interno e all'esterno dell'UE. In secundis, la trasparenza delle misure che regolano i prezzi e il rimborso dei medicinali,

Oltre all'art. 29 della l. n. 833/78 la cui interpretazione, come accennato, si presta a diverse letture a seconda dell'orientamento dottrinale adottato, un riferimento alla disciplina dei farmaci è presente anche nell'art. 2, punto 7) della stessa legge, in base a cui il raggiungimento degli obiettivi dell'SSN di cui all'art. 1[29] è assicurato tramite una disciplina della sperimentazione, produzione, immissione in commercio e distribuzione dei farmaci e dell'informazione scientifica "*diretta ad assicurare l'efficacia terapeutica, la non nocività e la economicità del prodotto*"[30].

Risultano evidenti dal combinato disposto delle due disposizioni in esame la rilevanza e la portata dell'intervento pubblico nel settore farmaceutico, date dalla particolarità del farmaco: seppur oggetto di rapporti economici, esso incontra nel diritto alla salute (nella sua dimensione individuale e collettiva) non solo un limite esterno, ma anche e soprattutto un fine sociale da realizzare. La Corte Costituzionale ha in tal senso evidenziato, in merito al regime di distribuzione dei farmaci (forse la dimensione di più elevato rilievo in termini di garanzia costituzionale dell'accesso al farmaco ex art. 32 Cost.), che la regolamentazione pubblicistica dell'attività economica di rivendita dei farmaci è volta ad assicurare l'accesso dei cittadini ai farmaci e in tal senso a garantire la tutela del fondamentale diritto alla salute, "*restando solo marginale, sotto questo profilo, sia il carattere professionale sia l'indubbia natura commerciale dell'attività del farmacista*"[31].

---

pur nell'ambito di una negoziazione dei prezzi interamente in capo agli Stati membri (rileva in materia la Direttiva 89/105/CEE del Consiglio del 21 dicembre 1988 "*riguardante la trasparenza delle misure che regolano la fissazione dei prezzi delle specialità per uso umano e la loro inclusione nei regimi nazionali di assicurazione malattia*", recepita in Italia dal Decreto Legislativo 27 gennaio 1992, n. 79. La disciplina europea è inoltre intervenuta in materia di pianificazione territoriale nella distribuzione degli esercizi commerciali, brevetti, requisiti tecnici relativi alla fabbricazione dei medicinali, etichettatura dei farmaci, pubblicità e informazione scientifica.

[29] "*La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività mediante il servizio sanitario nazionale. La tutela della salute fisica e psichica deve avvenire nel rispetto della dignità e della libertà della persona umana. Il servizio sanitario nazionale è costituito dal complesso delle funzioni, delle strutture, dei servizi e delle attività destinati alla promozione, al mantenimento ed al recupero della salute fisica e psichica di tutta la popolazione senza distinzione di condizioni individuali o sociali e secondo modalità che assicurino l'eguaglianza dei cittadini nei confronti del servizio* [...]".

[30] Art. 2, punto 7), l. n. 833/78.

[31] Cfr. Corte Costituzionale, sentenza n. 87/2006. Per completezza, si rileva che questa affermazione si inseriva nel contesto di un giudizio di legittimità costituzionale promosso in via principale da alcune regioni italiane sull'art. 46 della legge 16 gennaio 2003, n. 3, recante "*disposizioni ordinamentali in materia di pubblica amministrazione*", riguardante la concessione di un beneficio (la titolarità della farmacia) a farmacisti che gestiscono una sede farmaceutica rurale o urbana sulla base di alcuni precisi requisiti enucleati dallo stesso articolo, che delinea altresì i criteri di esclusione e le modalità del procedimento regionale

Il servizio farmaceutico assumerebbe così i connotati di un'attività economica indirizzata a fini sociali, e in quanto tale rientrante nella fattispecie di cui all'art. 41, comma 2 e 3, Cost., sulla base di cui la libera iniziativa economica privata "*non può svolgersi in contrasto con l'utilità sociale o in modo da recare danno alla sicurezza, alla libertà, alla dignità umana*" e "*la legge determina i programmi e i controlli opportuni perché l'attività economica pubblica e privata possa essere indirizzata e coordinata a fini sociali*".
Alla luce di quest'ultima disposizione, la funzionalizzazione dell'attività degli operatori farmaceutici a fini sociali, operata dall'art. 29 della legge n. 833/78 sopra citato, costituisce un limite all'iniziativa privata qualora quest'ultima metta a rischio la salute individuale e collettiva[32] .
La "*funzionalità costituzionalmente necessaria*"[33] del farmaco per il soddisfacimento del diritto fondamentale alla salute e l'esistenza di un profilo di rischio legato al farmaco in quanto strumento terapeutico, rendono necessaria e legittima la disciplina pubblicistica del servizio farmaceutico sotto diversi aspetti.
Da un lato, come accennato, sul piano della sperimentazione, produzione e AIC dei medicinali; dall'altro, su aspetti inerenti alla distribuzione del farmaco e al relativo regime di rimborsabilità a carico del SSN: l'apertura e l'esercizio delle farmacie (si pensi per esempio alle piante organiche[34] volte a

---

volto alla concessione dello stesso beneficio. Le regioni lamentavano (tutte sotto diversi profili) la violazione del riparto di competenze legislative di cui all'art. 117 della Costituzione a causa del carattere troppo dettagliato della disposizione in esame. In particolare, l'affermazione in questione assume rilievo in merito al ricorso della Regione Emilia-Romagna, che riconduceva le disposizioni in questione alla materia del commercio, di esclusiva competenza regionale (art. 117, quarto comma, Cost.), lamentandone dunque la violazione sotto questo profilo. In tal senso, la Corte ha ritenuto non condivisibile la tesi proposta dalla regione Emilia Romagna, affermando che "*l'art. 46 della legge n. 3/2003 attiene alla regolazione del fenomeno della gestione provvisoria di sedi farmaceutiche, che ai fini del riparto delle competenze legislative va ricondotta (non diversamente da quanto avveniva sotto il regime anteriore alla legge costituzionale 18 ottobre 2001, n. 3 (riforma del titolo V della Costituzione), al titolo di competenza concorrente della tutela della salute*".

[32] Cfr. M. GOLA, voce *Farmacia e farmacisti*, in *Digesto Discipline Pubblicistiche*, IV edizione, Torino, 1991.

[33] P. LOGROSCINO, M. SALERNO (2019), *La distribuzione dei farmaci tra libertà economiche e tutela della salute*, in *Rivista Federalismi.it*, reperibile *online*. Questa funzionalità costituzionalmente necessaria è rintracciabile, come si vedrà meglio successivamente, dal combinato disposto degli artt. 2, punto 7) e 29 della legge n. 833/78 istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale.

[34] «*Il settore farmaceutico conosce da sessant'anni un istituto di programmazione rigida, la pianta organica delle farmacie, forse il più antico esempio nel nostro ordinamento di piano che incide sull'iniziativa privata*»: così F. LEVI (1975), *Aspetti pubblicistici dell'apertura e gestione delle farmacie*, in *Atti del XVIII Convegno di Studi di Scienza dell'Amministrazione*, Milano, p. 146.

introdurre forme di contingentamento numerico e territoriale per garantire la capillarità delle farmacie sul territorio), l'esercizio della professione del farmacista[35], il regime di fornitura dei farmaci[36] e il regime di rimborsabilità da parte del SSN[37].

1.1.1 Le prime forme di disciplina pubblicistica del servizio farmaceutico

Il riconoscimento del profilo di rischio insito nel farmaco e della sua rilevanza pubblica risalgono a ben prima dell'emanazione della Carta Costituzionale del 1948 e della l. n. 833/78.
L'ambiguità strutturale del bene farmaco, portatore di salute ma anche di malattia, fu infatti riconosciuta dall'uomo sin dalle origini.
Già nell'antica Grecia, il termine '*pharmacon'* indicava una sostanza dall'ambigua natura: un rimedio volto a curare uno stato morboso, dunque un medicamento, ma anche una sostanza capace di apportare effetti tossici molto gravi[38].
Ippocrate di Kos, il padre della scienza medica, nel IV secolo a.C. dichiarava che "*sono farmaci tutte le sostanze capaci di variare lo stato presente dell'organismo, vale a dire capaci di determinare modificazioni funzionali, in senso positivo e in senso negativo, nell'organismo vivente*"[39].
Solo a partire dalla fine del XIX secolo la preparazione di farmaci è diventata un'industria vera e propria.
Nel nostro paese, le industrie farmaceutiche sono quasi sempre nate dalla trasformazione dei laboratori delle farmacie o "botteghe degli speziali"[40], per

[35] A tale riguardo, delle limitazioni in nome dell'interesse pubblico alla salute esistono, come si vedrà a breve, sin dalla legge Crispi-Pagliani del 1888.
[36] La disciplina attualmente vigente con riferimento al regime di fornitura dei farmaci è l'art. 87 del d. Lgs. 219/2006, che prevede, ricalcando la Direttiva CE 2001/83, una diversa classificazione dei farmaci in base al regime di prescrizione (che può essere generica, non ripetibile, speciale o limitativa, non necessaria invece per i farmaci cd. "Over the Counter", cioè di automedicazione, e per i farmaci senza obbligo di prescrizione, denominati "SOP").
[37] Non interamente sovrapponibile al regime di fornitura. Ai fini della rimborsabilità da parte del SSN i farmaci si suddividono oggi in farmaci di classe A (rimborsabili), farmaci di classe H (erogabili solo nell'ambito delle strutture ospedaliere), farmaci di classe C (a carico dell'utente fatte salve alcune categorie di individui).
[38] *Ibidem*.
[39] G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, p. 12 ss.
[40] L. CAPRINO (2011), *Il farmaco, 7000 anni di storia – dal rimedio empirico alle biotecnologie*, p. 233 ss. Noti sono, per esempio, i laboratori farmaceutici di Giovanni Battista Schiapparelli a Torino (1823) e di Carlo Erba a Milano (1853).

poi decollare a partire dal '900. Fino ad allora, erano le farmacie ad occuparsi della preparazione delle specialità medicinali, in continuità con la lunga tradizione degli speziali[41].

A ciò ha sicuramente contribuito la tarda unificazione dell'Italia che, da un lato, non ha permesso la creazione di una legislazione unitaria in materia di produzione e distribuzione dei farmaci e, dall'altro, ha impedito la creazione di un mercato abbastanza grande da favorire la transizione dei singoli esercizi dalla dimensione artigianale a quella industriale.

Non sorprende dunque che le prime forme di intervento pubblico nel settore del farmaco siano quelle relative all'esercizio della professione del farmacista e all'apertura delle farmacie, che fino ai decenni successivi all'Unità d'Italia furono molto differenziate a seconda del territorio di riferimento.

Un primo tentativo di regolamentazione uniforme del servizio farmaceutico sul territorio nazionale si ebbe con la Legge 22 dicembre 1888, n. 5849, "*sull'ordinamento dell'amministrazione e dell'assistenza sanitaria del Regno*", meglio nota come legge Crispi-Pagliani, che cercò di porre rimedio all'ampia varietà di discipline permanenti tra gli Stati preunitari agli albori dell'unificazione[42] tramite l'introduzione del principio della libertà di esercizio farmaceutico sostenuto dalle dottrine liberali[43], in base a cui la farmacia era un bene patrimoniale privato possedibile (dunque trasferibile) anche da parte di un soggetto non laureato in farmacia, e non sottoposto a forme di contingentamento numerico o territoriale di alcun genere[44].

---

[41] Molti riconducono la nascita della figura dello speziale (l'antenato del farmacista) in Italia al XIII secolo, in concomitanza con la nascita della 'galenica' o 'tecnica farmaceutica' volta alla preparazione e somministrazione delle formulazioni medicinali. Fino al 1100, la figura del farmacista o speziale coincideva con quella del medico, che accentrava le funzioni di entrambe le figure. Così: L. CAPRINO (2011), *Il farmaco, 7000 anni di storia – dal rimedio empirico alle biotecnologie*.

[42] In alcuni Stati preunitari, come per esempio nel granducato di Toscana o nei ducati di Parma e di Modena, vigeva un regime di piena libertà di avvio dell'impresa farmaceutica nel rispetto delle norme di polizia sanitaria, in altri vi era il regime delle concessioni (è il caso delle province lombardo-venete) e in altri ancora un regime autorizzatorio basato sul numero della popolazione o sulla distanza minima da garantire tra un esercizio e l'altro (in tal senso definibile una sorta di 'antenato' della pianta organica).

[43] G. NAPIONE, *Farmacie rurali, ospedaliere, cooperative e municipali*, in (a cura di) P. BODDA, *L'ordinamento sanitario* (1967), cit. p. 149.

[44] Questo portò nei ventenni successivi ad una distribuzione molto disomogenea delle farmacie, completamente affidata a logiche commerciali. Così: R. VILLANO (2011), *Riforme del servizio farmaceutico dall'Unità d'Italia a inizio XXI secolo*.

Le uniche forme di controllo pubblico allora esistenti, che si sostanziavano in poteri di vigilanza e autorizzazione[45] sull'esercizio della farmacia, erano perlopiù riconducibili a compiti di polizia sanitaria e sanità pubblica piuttosto che a un servizio di assistenza vero e proprio. In quanto tali, erano strutturalmente collegate al Ministero dell'Interno[46], cui spettava l'approvazione della farmacopea[47] e all'interno di cui venne istituita, con la stessa legge Crispi-Pagliani, la Direzione centrale della Sanità, competente per tutte le funzioni riguardanti l'ambito sanitario[48] (e tale rimase fino alla creazione dell'Alto commissariato per l'igiene e la sanità nel 1945).
Fu solo con la legge Giolitti-Tedesco[49] del 1913 che l'impostazione liberale della legge Crispi cedette il posto a una disciplina pubblicistica del servizio farmaceutico che permane ancora oggi[50]: in tal senso, la riforma giolittiana è

[45] Più che di un provvedimento autorizzatorio vero e proprio, si trattava in realtà di una comunicazione preventiva. Era comunque prescritto un obbligo di direzione responsabile in capo ad un soggetto laureato in farmacia.
[46] La prima normativa organica in materia sanitaria (ossia la Legge 20 marzo 1865, n. 2248, "Per l'unificazione amministrativa del Regno d'Italia") aveva infatti previsto che la tutela della salute pubblica fosse affidata al Ministero dell'Interno e, localmente, ai prefetti e ai sindaci, compatibilmente con la concezione allora vigente della tutela della salute come questione di ordine pubblico. Il Ministero della Sanità (che diverrà Ministero della Salute nel 2001) venne istituito solo nel 1958, con La legge 13 marzo 1958, n. 296, "Costituzione del Ministero della sanità".
[47] La prima "Farmacopea Ufficiale del Regno" venne approvata nel 1892 e modificata più volte nel XX secolo.
[48] G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, p. 69 ss.
[49] Legge 22 maggio 1913, n. 468, recante "*disposizioni sulla autorizzazione all'apertura ed all'esercizio delle farmacie*".
[50] L'impianto pubblicistico introdotto da Giolitti in linea di principio permane infatti ancora oggi, nonostante l'introduzione di sostanziali modifiche prevalentemente riguardanti il trasferimento delle farmacie, la loro titolarità e la pianta organica. Tra le normative successive più rilevanti riscontriamo il Testo Unico della legislazione sanitaria (Regio Decreto 27 luglio 1934, n. 1265, "Approvazione del testo unico delle leggi sanitarie"), che confermò la disciplina giolittiana e anzi la rese più dettagliata con il regolamento di esecuzione r.d. 30 settembre 1938, n. 1706, lasciando meno margini di discrezionalità alle singole amministrazioni in fase autorizzatoria e programmatoria. Cfr. a riguardo S. DEL GATTO (2019), *Poteri pubblici, iniziativa economica e imprese*, p. 129 ss. Successivamente, la riforma del servizio farmaceutico del '68 (Legge 8 marzo 1968, n. 221, "Provvidenze a favore dei farmacisti rurali" e "Legge 2 aprile 1968, n. 475, "Norme concernenti il servizio farmaceutico") introdusse una serie di importanti modifiche tra cui il diritto di prelazione del Comune sul 50% delle farmacie da porre a concorso e il cd. principio dell'inscindibilità del profilo professionale da quello imprenditoriale. Nell'ambito del neoistituito SSN, la legge n. 833/78 pone l'assistenza farmaceutica e la vigilanza sulle farmacie in capo alle USL, che erogano l'assistenza farmaceutica avvalendosi sia delle farmacie pubbliche che di quelle private, convenzionate in base a specifici criteri e modalità definiti dalla stessa legge. La Legge 8 novembre 1991, n. 362, recante "*norme di riordino del settore farmaceutico*", consentì poi il trasferimento delle farmacie anche a quelle gestite dai comuni (nel '68 era

considerata una vera e propria rivoluzione copernicana nella disciplina del servizio farmaceutico.
É infatti con questa legge che il servizio farmaceutico assume per la prima volta la configurazione giuridica di servizio pubblico[51].
La legge Giolitti-Tedesco affermava il principio dell'assistenza farmaceutica alla popolazione come attività primaria dello Stato, esercitabile direttamente dal Comune o da privati in regime di concessione governativa *ad personam*, da conferire "*al vincitore di pubblico concorso per titoli, bandito dal prefetto, e giudicato da apposita Commissione permanente*"[52].
La farmacia non poteva più essere oggetto di trasferimento per successione o compravendita, con conseguente abolizione dei vincoli e privilegi antichi che la legge Crispi non era riuscita a sradicare, fatta salva la previsione di alcune norme transitorie volte a salvaguardare i diritti precostituiti, che divisero le farmacie sul territorio in farmacie legittime, illegittime e tollerate.
Si delineava così un regime in cui "*il titolare di farmacia, pur rimanendo un privato, era legato da un rapporto di subordinazione speciale alla pubblica amministrazione, che aveva ogni facoltà di imporre obblighi, adempimenti e limitazioni all'esercizio nel preminente interesse pubblico*"[53].
La limitazione più rilevante introdotta nel preminente interesse pubblico, che evidenzia al contempo la crescente portata dell'intervento pubblico nel settore farmaceutico con la legge Giolitti, è la pianta organica, un atto amministrativo generale di programmazione improntato alla concessione delle autorizzazioni

---

stato consentito solo per quelle gestite dai privati) ed estese la titolarità della farmacia anche alle società di persone.
Da ultimo, nel corso degli ultimi 20 anni, si rilevano il già citato decreto Bersani del 2006, il cd. decreto "Cresci Italia" (Decreto Legge 24 gennaio 2012, n. 1, contenente "Disposizioni urgenti per la concorrenza, lo sviluppo delle infrastrutture e la competitività") e la Legge 4 agosto 2017, n. 124, "Legge annuale per il mercato e la concorrenza", che nell'ottica di una progressiva liberalizzazione hanno introdotto misure come l'istituzione delle parafarmacie, variazioni al ribasso del criterio del rapporto farmacie/abitanti per l'apertura delle farmacie e alcune deroghe ad esso, l'apertura delle farmacie anche in altri orari al di fuori di quelli obbligatori. Con questi interventi si è tentato di aprire quanto più possibile il mercato farmaceutico alla concorrenza di nuovi operatori, pur con una serie di limitazioni atte a garantire le esigenze di carattere pubblico sottese.
[51] Cfr. sul punto R. FERRARA (2010), *Il servizio sanitario. Profili organizzativi*, in (a cura di) S. RODOTA', P. ZATTI, *Salute e Sanità*, *Trattato di biodiritto*, p. 233 ss.
[52] Art. 3, l. n. 468/1913. Tuttavia, l'art. 5 della stessa legge prevedeva un'eccezione che esula parzialmente dalla ratio della concessione governativa ad personam che ispirò la riforma giolittiana. Era infatti prevista una sorta di corsia preferenziale nella concessione dell'autorizzazione, a parità di titoli, per il figlio e/o la vedova del precedente titolare della farmacia che fossero iscritti nell'albo di uno degli ordini dei farmacisti.
[53] G. BOBBIO, M. MORINO (2010), *Lineamenti di Diritto sanitario*, cit., p. 291.

"*in ragione delle necessità dell'assistenza farmaceutica locale*"[54] per garantirne la capillarità sul territorio e dunque l'accesso.
La pianta organica rappresenta una deroga al principio di libera concorrenza e tuttora, nella sua mutata denominazione[55], "*costituisce irrinunciabile strumento di tutela della salute pubblica*"[56].
D'altra parte, quando si affronta il tema dell'accesso al farmaco globalmente considerato entra in gioco la garanzia di molteplici profili attinenti al bene-farmaco, in primis quello di garantire un farmaco di qualità, efficace e sicuro. Questo l'orientamento espresso anche dalla l. n. 833/78, che oltre a riconoscere la funzione sociale del farmaco assicura il conseguimento degli obiettivi del SSN mediante "*una disciplina della sperimentazione, produzione, immissione in commercio e distribuzione dei farmaci e della informazione scientifica sugli stessi diretta ad assicurare l'efficacia terapeutica, la non nocività e la economicità del prodotto*"[57].
Se fino ai primi decenni del secolo scorso la garanzia della qualità, efficacia e sicurezza del farmaco era rappresentata dall'autocontrollo del farmacista responsabile della sua stessa produzione e vendita, quando in Italia la produzione artigianale dei farmaci cominciò a cedere il passo a quella industriale, si rese necessaria l'introduzione di forme di autorizzazione all'immissione in commercio sempre più articolate, prima a livello nazionale e poi, a partire dagli anni '60, anche a livello comunitario.

1.1.2 Il regime di autorizzazione all'immissione in commercio e il modello dell'amministrazione di rischio

La concessione dell' AIC da parte delle autorità regolatorie è il presupposto per la legittima commercializzazione dei medicinali[58], poichè sancisce il convincimento da parte delle autorità competenti della sussistenza di un

[54] Art. 2, legge n. 468/1913. Il numero di concessioni era sottoposto a dei limiti quantitativi: a seconda delle dimensioni del comune di riferimento, si applicava il criterio del rapporto farmacia/abitanti o quello della distanza.
[55] Con il già citato d.l n. 1/2012 la pianta organica è stata sostituita dal piano di zona.
[56] P. LOGROSCINO, M. SALERNO (2019), *La distribuzione dei farmaci tra libertà economiche e tutela della salute*, in *Rivista Federalismi.it*, reperibile *online*. Si veda inoltre la sent. n. 652/2017 del Consiglio di Stato, sez. III, § 12 *fatto e diritto*, in cui la pianta organica è definita un «atto programmatorio, finalizzato alla tutela dell'interesse pubblico alla corretta disciplina del servizio farmaceutico», il che implica che rispetto ad esso «non sono configurabili posizioni di controinteressato in capo ai titolari delle sedi farmaceutiche esistenti nel territorio comunale».
[57] Art. 2, punto 7), l. n. 833/78.
[58] Ai sensi dell'art. 6 del d. lgs. n. 219/2006 e dell'art. 3 del Regolamento 726/2004/CE.

rapporto di rischio/beneficio del farmaco ragionevole e dunque, allo stato delle conoscenze scientifiche correnti, idoneo a consentirne la commercializzazione.
In tal senso rappresenta una forma di intervento pubblico necessaria, ma non sufficiente, per assicurare all'utenza l' accesso al farmaco compatibilmente con la tutela del diritto alla salute di cui all'art. 32 Cost. Infatti, come si vedrà meglio più avanti, l'effettivo accesso a particolari categorie di farmaci dipende in realtà, nella pratica, dal regime di rimborsabilità ad essi applicabile, che occupa dunque un ruolo altrettanto centrale rispetto all'AIC nell'accesso al farmaco.
Fino agli anni '60 gli Stati europei erano caratterizzati da discipline dell'AIC molto diverse tra loro[59].
In Italia, la disciplina dell'autorizzazione all'immissione in commercio si è sviluppata a partire dal Testo Unico delle leggi sanitarie[60] e dal r.d. 3 marzo 1927, n. 478[61].
Nelle normative citate, si disponeva che la commercializzazione di una specialità medicinale prodotta da imprese autorizzate[62] dovesse essere preceduta dalla registrazione del medicinale. La registrazione costituisce un provvedimento autorizzativo ministeriale da disporsi previo accertamento della sussistenza dell'autorizzazione a produrre[63] in capo al richiedente e previa verifica (facoltativa[64]) ministeriale della corrispondenza del prodotto a quella denunciata, della presenza dei necessari requisiti di purezza e della

[59] L'immissione in commercio dei farmaci fu oggetto di regolamentazione da parte del diritto europeo solo negli anni '60, dopo la crisi del talidomide del 1961. Cfr. a riguardo M. GNES (2007), *Farmaci*, in *Trattato di diritto amministrativo europeo, parte speciale, II,* in (a cura di) M. P. CHITI, G. GRECO , p. 1076.
[60] In particolare la sezione V "della produzione e del commercio di specialità medicinali" del r.d. 27 luglio 1934, n. 1265, *Approvazione del testo unico delle leggi sanitarie*, emanato ai sensi della delega di cui alla l. n. 47/1933.
[61] Nello specifico, si trattava del regolamento di esecuzione del regio decreto-legge 7 agosto 1925, n. 1732, convertito in legge dalla l. n. 58/1927, contenente norme per la produzione ed il commercio delle specialità medicinali.
[62] É infatti necessaria innanzitutto un'autorizzazione alla produzione di specialità medicinali. Ai sensi dell'art. 161 TULS, "*nessuna officina può produrre, a scopo di vendita, una specialità medicinale senza l'autorizzazione del Ministro dell'interno",* che aveva il compito di accertare la dotazione di mezzi industriali adeguati ai fini della preparazione e le competenze chimico-farmaceutiche (laurea in chimica o farmacia e iscrizione all'albo professionale) della persona responsabile.
[63] Art. 16, r.d. n. 478/1927.
[64] Tale verifica non costituisce contenuto necessario dell'istruttoria ai sensi dell'art. 162 TULS che afferma che "*prima di concedere la registrazione, il Ministro dell'interno ha facoltà di sottoporre la specialità ad un esame [...]*".

corrispondenza delle indicazioni terapeutiche alla composizione del prodotto[65].

Nella domanda di registrazione, il richiedente doveva indicare una serie di dati relativi al prodotto[66] (tra cui, per esempio, quelli sul produttore, l'indicazione qualitativa e quantitativa dei componenti la specialità, il nome di vendita, l'indicazione terapeutica, il prezzo fisso di vendita al pubblico e quello al farmacista[67]) e allegare semplicemente una relazione sulle ricerche scientifiche eseguite o la prescrizione sanitaria originale del prodotto redatta da un medico[68].

La registrazione poteva essere, in specifiche ipotesti previste dalla normativa, revocata[69] (qualora il Ministero dell'Interno procedesse a nuova analisi, con esito negativo, del prodotto) o negata qualora fossero già in commercio prodotti con stessa composizione, azione ed efficacia terapeutica tali da "*consentire ai sanitari larga e sicura scelta per tutti i bisogni della terapia indicata nel caso specifico*"[70].

Da questa disposizione emerge un contesto normativo che non attribuisce la giusta rilevanza all'effettività utilità terapeutica dei farmaci nel valutarne la registrazione.

Manifesta espressione di ciò è costituita anche dalle disposizioni di cui all'art. 163 TULS sulla base di cui non possono in alcun caso registrarsi "*specialità che vantino proprietà ed effetti contrari alla morale e al buon costume e virtù terapeutiche speciali per quelle infermità che sono determinate dal regolamento*"[71]. Questa disposizione nega infatti la registrazione delle specialità medicinali sulla base di parametri quali la morale e il buon costume e sulla base della presunta impossibilità di un effetto terapeutico su determinate patologie quali, nello specifico, il cancro, il lupus, la tisi polmonare e altre malattie da determinare con decreto ministeriale, ai sensi dell'art. 17, r.d. n. 478/1927.

---

[65] Art. 162 TULS.

[66] Cfr. Art. 13, r.d. n. 478/1927.

[67] Si noti che l'art. 13, r.d. n. 478/1927 prevede anche che la differenza tra il prezzo fisso di vendita al pubblico e il prezzo di vendita al farmacista deve essere tale da assicurare al farmacista un utile pari almeno al 25%.

[68] Cfr. Art. 14, r.d. n. 478/1927.

[69] Ai sensi dell'art. 27, r.d. n. 478/1927, tra i motivi di revoca della registrazione si rinvengono, per esempio, la non corrispondenza della specialità medicinale alla composizione dichiarata, o il fatto che la specialità si sia dimostrata, dall'uso, nociva.

[70] Cfr. Art. 162 TULS.

[71] Cfr. art. 163 TULS.

Risulta evidente l'incompatibilità di questo regime con la concezione dinamica del concetto di salute di cui la successiva legge n. 833/78 rappresenterà la più chiara espressione.

Ciò è vero, come è stato sottolineato dalla dottrina[72], anche in considerazione della natura meramente facoltativa delle verifiche di natura ministeriale effettuate sulla specialità medicinale (ai sensi del citato art. 162 TULS), che limita da un lato la ratio di suddette verifiche (garantire la sicurezza del prodotto), dall'altro la portata applicativa delle norme sul diniego della registrazione.

La legge n. 833/78 introdurrà infatti, all'art. 29 comma 2, la necessità per lo Stato di dettare norme per i "controlli di qualità"[73] nell'ambito della disciplina dell'autorizzazione alla produzione e alla immissione in commercio dei farmaci. Precedentemente alla legge n. 833/78, tuttavia, un vero e proprio punto di svolta è rappresentato dalla Direttiva 65/65/CEE del Consiglio, del 26 gennaio 1965, "*per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali*", la prima disciplina a livello europeo in materia di produzione e vendita dei medicinali, volta a garantire la liberà circolazione delle specialità medicinali e a tutelare la salute dei cittadini della Comunità europea[74].

L'art. 3 stabiliva che nessuna specialità medicinale potesse essere immessa in commercio senza un'autorizzazione preventiva, configurando pertanto in capo agli Stati membri l'obbligo di adottare procedure di autorizzazione volte ad assicurare la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei farmaci sul mercato[75]. Alla stessa ratio sono riconducibili le ipotesi di diniego dell'autorizzazione previste all'art. 5[76].

La disposizione di cui all'art. 3 (relativa all' autorizzazione preventiva) e il necessario accertamento dei requisiti indicati all'art. 5 prima di un eventuale

---

[72] M. GOLA, voce *Farmaci*, in *Digesto Discipline Pubblicistiche*, IV edizione, Torino, 1991.

[73] Cfr. art. 29, comma 2, lettera a), l. n. 833/78.

[74] G. PASTORI, *La normativa comunitaria in tema di autorizzazione e vigilanza sui medicinali dalla direttiva n. 65/65 al regolamento n. 2309/1993*, in Rivista italiana di diritto pubblico comunitario, 1996, p. 330.

[75] Cfr. a riguardo: G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*.

[76] L'art. 5 della stessa direttiva prevedeva che l'autorizzazione all'immissione in commercio dovesse essere rifiutata "quando [...] risulti che la specialità e nociva nelle normali condizioni d'impiego, oppure che l'effetto terapeutico della specialità manca o e stato insufficientemente giustificato dal richiedente, oppure che la specialità non presenta la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata" o, ancora, se "le informazioni e la documentazione allegate alla domanda non siano conformi a quanto previsto dalla stessa direttiva all'art. 4". L'art. 4 e l'art. 4-bis indicano una serie di informazioni e documentazioni specifiche che devono essere corredate alla domanda per rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

diniego dell'autorizzazione, ponevano in capo all'amministrazione un obbligo di verifica qualitativa del prodotto[77].
La direttiva del '65 sanciva inoltre un regime di responsabilità civile più garantista: se, infatti, la disciplina precedentemente vigente in Italia affermava che «lo Stato non assume, per il fatto della registrazione, alcuna responsabilità»[78], la direttiva comunitaria aggiunge alla responsabilità civile del produttore per l'immissione in commercio di prodotti risultati dannosi per la salute degli individui anche quella dell'Amministrazione[79], configurando una forma di tutela aggiuntiva per l'utente[80].
L'ordinamento italiano recepì la direttiva 65/65/CEE con il d. lgs. n. 178/91, che venne abrogato solo successivamente dal d. lgs. n. 219/06 attualmente vigente, normativa di attuazione della Direttiva 2001/83/CEE[81].
Quest'ultima, che ha armonizzato i procedimenti nazionali di AIC e istituito un sistema di riconoscimento da parte degli Stati membri[82], è solo una parte della della normativa vigente in materia.
Le discipline di riferimento sono infatti molteplici, perchè molteplici sono le procedure di registrazione volte al conseguimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
Il d. lgs. n. 219/2006 prevede che nessun medicinale possa essere immesso in commercio sul territorio nazionale "*senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA o un'autorizzazione comunitaria a norma del regolamento CE/726/2001 in combinato disposto con il regolamento CE/1394/2007*"[83].
Partendo dalla differenziazione posta dalla norma in questione, si possono distinguere due modalità di registrazione, ossia quella nazionale e quella comunitaria.
La registrazione nazionale è volta al rilascio dell'AIC di un medicinale destinato alla commercializzazione sul territorio italiano, mentre quella comunitaria disciplina il rilascio dell'AIC di un medicinale destinato ad essere commercializzato in più Stati membri.

---

[77] M. GOLA, voce *Farmaci*, in *Digesto Discipline Pubblicistiche*, IV edizione, Torino, 1991.
[78] Cfr. art. 162, ultimo comma, TULS.
[79] Art. 9, direttiva 65/65/CEE: "*l'autorizzazione non pregludica la responsabilità civile e penale del fabbricante e, se del caso, quella del responsabile della immissione in commercio*".
[80] M. GOLA, voce *Farmaci*, in *Digesto Discipline Pubblicistiche*, IV edizione, Torino, 1991.
[81] Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.
[82] G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, p. 94 ss.
[83] Art. 6, d. lgs. n. 219/2006.

La registrazione comunitaria può avvenire a sua volta con diverse procedure: una procedura centralizzata[84] (in cui il rilascio dell'AIC avviene sulla base di una procedura unica che coinvolge tutti i paesi UE) si contrappone alla procedura di mutuo riconoscimento[85] e a quella decentrata[86], che coinvolgono solo alcuni paesi dell'UE. Nello specifico, la procedura di mutuo riconoscimento è volta a richiedere il riconoscimento di un' AIC per un medicinale che è già stato autorizzato in un altro Stato membro, mentre quella decentrata permette di richiedere l'AIC in più di uno Stato membro anche quando un medicinale non sia stato autorizzato in nessun altro paese dell'UE.
La procedura nazionale, essendo confinata ai medicinali destinati alla commercializzazione solo in Italia, ha assunto un ruolo sempre più marginale alla luce della dimensione globale che il mercato farmaceutico ha assunto negli ultimi anni[87]. Questa residualità è riconosciuta dal d. lgs. 219/2006, che all'art. 29 afferma che "se la domanda di rilascio di autorizzazione è presentata, oltre che in Italia, anche in un altro Stato membro della Comunità europea, si applicano gli articoli da 41 a 49"[88], che disciplinano la procedura di mutuo riconoscimento e quella decentrata.
Le procedure nazionali, di mutuo riconoscimento e decentrata sono regolamentate dal d. lgs. n. 219/2006, in base a cui è l'AIFA l'agenzia regolatoria responsabile della concessione dell'autorizzazione.
In particolare, all'interno dell'AIFA è la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) ad effettuare tutte le valutazioni tecnico-scientifiche necessarie per garantire la qualità, l'efficacia e la sicurezza del farmaco da commercializzare. La CTS stabilisce anche il *place in therapy* dei medicinali, ossia il loro ruolo nel contesto terapeutico[89] e, qualora il giudizio di qualità, efficacia e sicurezza

[84] La procedura centralizzata è stata introdotta nell'ordinamento italiano dal Regolamento CEE/2309/1993, richiamato dal d. lgs. n. 44/1997. Il Regolamento CEE/2309/1993, che aveva istituito l'Agenzia Europea dei medicinali (denominata EMEA) come soggetto deputato all'autorizzazione comunitaria dei medicinali, è poi stato abrogato dal Regolamento CE/726/2004 che ha modificato la denominazione dell'Agenzia Europea dei medicinali in EMA, riadattando la procedura centralizzata e migliorando il funzionamento delle relative procedure.
[85] La procedura di mutuo riconoscimento è stata introdotta nell'ordinamento italiano con il d. lgs. n. 44/1997 di recepimento della Direttiva CEE/1993/39, che ha emendato il d. lgs. 178/1991.
[86] La procedura decentrata è stata istituita dalla Direttiva Ce/2001/82, come modificata dalla Direttiva CE/2004/28 e recepita nell'ordinamento italiano con il d. lgs. n. 193/2006.
[87] G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, p. 122 ss.
[88] Art. 29, d. lgs. n. 219/2006.
[89] La definizione del *place in therapy* di un medicinale implica una valutazione comparativa del farmaco basata sul cd. modello PICO, che sta per Popolazione/Paziente, Intervento, Confronto e Outcome. Sulla base di questo modello, nella valutazione HTA (Health

sul medicinale sia positivo, delibera sul regime di fornitura e rimborsabilità del farmaco.

La procedura centralizzata è invece disciplinata dal Regolamento CEE/726/2004, che ha istituito e indicato l'EMA[90] (Agenzia Europea per i medicinali) come soggetto responsabile per l'autorizzazione comunitaria, trattandosi di un'autorizzazione unica valida in tutto il territorio UE.

In particolare, è il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA a effettuare la valutazione scientifica sulla domanda di autorizzazione da trasmettere alla Commissione europea, che rilascia l'AIC con una decisione vincolante per tutti gli Stati membri[91].

L'AIC di un farmaco è il punto di approdo di un processo di sviluppo che può arrivare ad essere molto lungo e costoso, se si considera che dall'identificazione del prototipo all'utilizzazione del farmaco passano in media dai dieci ai quindici anni[92]. Presupposto necessario per la richiesta dell'AIC è infatti l'esito positivo di un lungo processo di sperimentazione che mira ad accertare qualità, efficacia e sicurezza del farmaco in una prospettiva di minimizzazione ex-ante del rischio[93] a tutela del paziente.

La prima fase è costituita dalla sperimentazione preclinica, in cui si eseguono degli studi "in vitro"[94]. Successivamente, qualora la molecola possieda potenziali effetti terapeutici, si passa agli studi "in vivo" sugli animali, allo scopo di verificare l'efficacia della sostanza dimostrata in vitro e di ricavare alcune informazioni e dati circa la sua sicurezza e la sua farmacocinetica[95].

Technology Assessment) di un farmaco si identifica la popolazione di pazienti trattabili con il farmaco in valutazione, si identificano da un lato il farmaco che si vuole valutare e dall'altro le alternative terapeutiche già autorizzate e in uso nella pratica clinica, e li si confronta sulla base di una serie di indicatori di qualità, efficacia e sicurezza con riferimento a un orizzonte temporale. Cfr. a riguardo M. Marchetti, A. Cicchetti, La valutazione delle tecnologie sanitarie – Una guida pratica per le aziende sanitarie, 2015, Società Italiana di Farmacia Ospedaliera, reperibile *online* su www.sifoweb.it.

[90] L'Agenzia Europea per i medicinali è stata istituita ai sensi del Regolamento CE/726/2004 in sostituzione della precedente EMEA (istituita con il Regolamento CEE/2309/1993). Si occupa della valutazione, della sorveglianza e della farmacovigilanza dei medicinali a livello europeo, per cui collabora con le Agenzie regolatorie nazionali.

[91] Cfr. a riguardo: EMA, Il sistema normativo europeo per i medicinali - Un approccio unitario alla regolamentazione dei medicinali in tutta l'Unione europea, 2016;

[92] G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, p. 93 ss.

[93] Cfr. A. QUERCI (2011), *Sicurezza e danno da prodotti medicali*, p. 59.

[94] Lo studio consta di una serie di test condotti in laboratori altamente specializzati. La sostanza viene messa in provetta con dei microrganismi al fine di testarne gli effetti terapeutici e il livello di tossicità.

[95] Con la nozione di farmacocinetica si intende riferirsi all'assorbimento, alla distribuzione e al metabolismo del farmaco da parte di un organismo vivente.

Solo dopo questa fase preclinica si passa alla sperimentazione clinica, condotta sull'uomo per testare la sicurezza e l'efficacia del farmaco sull'organismo umano.
Specifiche tutele sono previste dall'ordinamento per i soggetti che prendono parte alla sperimentazione, con particolare riguardo al processo di acquisizione del consenso informato, alla luce della considerazione che "la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione prevale sugli interessi della scienza e della società"[96].
La fase di sperimentazione è a sua volta divisa in tre sub-fasi: Fase I, Fase II, Fase III[97].
Tutte le fasi devono essere supervisionate dai comitati etici[98] delle strutture ospedaliere partecipanti alla sperimentazione clinica e autorizzate sia da questi ultimi che dall'AIFA, che a tal fine esaminano il dossier comprendente tutte le informazioni e i dati emersi durante ciascuna fase della sperimentazione. Questo processo vede inoltre coinvolti l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per pareri consultivi sugli studi e il network Eudravigilance[99], un network europeo dedicato alla segnalazione delle reazioni avverse emerse durante la sperimentazione.
Una volta che sono state raccolte tutte le informazioni e le evidenze necessarie al fine di valutare la sussistenza di un rapporto rischio/beneficio favorevole del farmaco, l'azienda può presentare richiesta per l'AIC all'EMA o all'AIFA, a seconda della procedura da seguire.
Nonostante le procedure siano molteplici, come si è visto, è comunque possibile rintracciare delle regole e degli aspetti comuni a tutte.

---

[96] Art. 3, comma 1, d. lgs. n. 200/2007.
[97] Lo scopo dello studio di Fase I (o di farmacologia clinica) è quello di valutare la sicurezza del principio attivo e la tolleranza da parte dell'organismo testando il farmaco su soggetti volontari sani. La Fase II (o studio di efficacia) mira a determinare l'efficacia terapeutica del farmaco sui soggetti affetti dalla patologia su cui il farmaco vuole intervenire. La Fase III (o studio multicentrico) è uno studio clinico controllato randomizzato condotto su un numero di pazienti maggiore, volto a confermare l'efficacia del farmaco e valutare la variabilità individuale del prodotto, per definirne in maniera quanto più accurata possibile il rapporto rischio/beneficio. Si parla di studio clinico controllato randomizzato perchè si assegna casualmente ai pazienti il farmaco in sperimentazione o un farmaco di controllo (generalmente il trattamento standard usato per la stessa patologia che il farmaco testato vuole curare).
Cfr. a riguardo: G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*; *Ricerca e sperimentazione clinica*, https://www.aifa.gov.it/web/guest/sperimentazione-clinica-dei-farmaci.
[98] I comitati etici sono degli organismi indipendenti presenti nelle strutture pubbliche e negli IRCCS privati al fine di tutelare i diritti e la sicurezza dei pazienti sottoposti alla sperimentazione.
[99] *Sistema europeo Eudravigilance*, https://www.aifa.gov.it/sistema-europeo-eudravigilance.

Per conseguire l'AIC, il richiedente deve presentare domanda conformemente all'art. 8 del d. lgs. n. 219/2006 (questa disposizione è applicabile anche alla procedura centralizzata ai sensi dell'art. 6 del regolamento CEE/726/2004[100]), che prevede una serie di informazioni e documentazioni da allegare alla domanda di autorizzazione[101]. Una volta completato il processo autorizzatorio, questa documentazione diventerà parte del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e del foglio illustrativo (FI)[102].

Allo stesso modo in cui è prevista un'autorizzazione per la prima approvazione del farmaco, è poi soggetta all'obbligo di nuova autorizzazione preventiva ogni estensione o variazione di utilizzo che vada a integrare l'AIC originaria, a tutela del paziente che assumerà il farmaco autorizzato[103].

In tutti i casi, l'AIC ha una durata di cinque anni e può essere rinnovata per altri cinque anni sulla base di una valutazione ulteriore sul rapporto rischio/beneficio corrente del prodotto da parte dell'agenzia regolatoria responsabile[104].

Quest'ultima, ai fini della valutazione continua del rapporto rischio/beneficio, non solo può chiedere in qualsiasi momento al titolare dell'AIC di presentare dati che dimostrino che tale rapporto resta favorevole[105], ma può anche

---

[100] L'art. 6 del regolamento CEE/726/2004 prevede infatti che "*ogni domanda di autorizzazione di un medicinale per uso umano comprende specificamente ed esaustivamente le informazioni e i documenti di cui all'articolo 8, paragrafo 3, agli articoli 10, 10 bis, 10 ter o 11 e all'allegato I della direttiva 2001/83/CE*", che in Italia, come accennato, è stata attuata dal d. lgs. n. 219/06.

[101] Cfr. art. 8, d. lgs. n. 219/2006. Tra esse, per esempio: la denominazione del medicinale, la sua composizione qualitativa e quantitativa, la valutazione degli eventuali rischi del medicinale per l'ambiente, il metodo di fabbricazione, le indicazioni terapeutiche e la posologia, le controindicazioni e reazioni avverse, i risultati delle prove farmaceutiche, precliniche e delle sperimentazioni cliniche, con descrizione dei metodi di controllo utilizzati e del sistema di farmacovigilanza e di gestione dei rischi che verrà realizzato.

[102] G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) è destinato agli operatori sanitari, il foglio illustrativo (FI) al paziente.

[103] Si noti bene che non si applica lo stesso regime a tutti i tipi di modifiche o variazioni, sia in termini di modalità di comunicazione della modifica sia in termini di ritiro dal mercato del prodotto modificato. Infatti, le variazioni minori possono essere comunicate all'AIFA con una notifica e approvate per silenzio-assenso (contrariamente alle variazioni maggiori che richiedono una domanda seguita da un provvedimento di approvazione o di diniego) e non comportano necessariamente il ritiro delle scorte dal mercato, per le quali è concesso lo smaltimento a meno che l'AIFA non ne stabilisca il ritiro per motivi di trasparenza o di salute pubblica.

[104] Cfr. a riguardo l' art. 38 del d. lgs. n. 219/2005 per la procedura decentrata e quella di mutuo riconoscimento. Cfr. invece art. 14 del regolamento CEE/726/2004 per la procedura centralizzata. Una volta decorso questo secondo periodo quinquennale l'AIC acquisisce, ove l'AIFA non veda ragioni di farmacovigilanza ostative, durata illimitata.

[105] Cfr. art. 34, d. lgs. n. 219/2006 e art. 16, comma 2, Regolamento CEE/726/2004.

riconsiderare il contenuto della decisione e revocare l'AIC[106] senza necessità di indennizzo.
Un profilo delle normative in questione particolarmente interessante sotto la prospettiva della tutela del paziente è rappresentato dalle disposizioni[107] che prevedono, per tutte le procedure, che l'autorizzazione regolatoria non escluda la responsabilità civile e penale del produttore e del titolare dell'AIC.
Queste previsioni pongono infatti in capo al titolare dell'AIC la necessità di adottare maggiore cautela e delle buone misure di gestione dei rischi per il paziente la cui descrizione è, peraltro, da allegare obbligatoriamente alla domanda di AIC.
In questo modo da un lato si garantisce il profilo di sicurezza del farmaco, dall'altro si riconosce l'asimmetria informativa a favore dell'impresa farmaceutica che si instaura nel processo autorizzatorio, motivo per cui nella procedura centralizzata l'onere di provare la sicurezza del farmaco è in capo al richiedente, responsabile dell'esattezza dei documenti e dei dati che ha fornito[108]. Stesso discorso vale anche per le altre procedure ma in maniera meno limitativa per il richiedente, che è tenuto a fornire le documentazioni riguardanti la sicurezza e l'efficacia del farmaco come base per una successiva valutazione da parte dell'AIFA.
Queste regole riflettono la complessità del contesto decisionale in cui l' "amministrazione del rischio" si trova ad operare.
L'AIC rappresenta infatti il provvedimento rischioso per eccellenza, trattandosi di una decisione tanto importante (a tutela del diritto fondamentale alla salute) quanto concessa in una situazione di inevitabile deficit di conoscenza[109].
Questo deficit strutturale di conoscenza permette la valutazione sulla sussistenza di un rapporto rischio/beneficio dei farmaci ragionevole alla luce

[106] Cfr. art. 81 del regolamento CEE/726/2004 e art. 141 del d. lgs. n. 219/2006. In particolare, ai sensi di quest'ultimo, l'AIFA può revocare l'AIC per esempio se il medicinale è nocivo, ha un rapporto rischio/beneficio non favorevole, non permette di ottenere l'effetto terapeutico per cui è stato autorizzato o, ancora, gli studi clinici effettuati nelle fasi di sperimentazione del farmaco precedenti la richiesta di AIC sono stati fatti senza rispettare le cd. *Good Clinical Practices* (GCP), il cui rispetto è obbligatorio ai sensi dei d. lgs. n. 211/2003 e n. 200/2007, che hanno recepito la normativa comunitaria in materia di buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano (ossia la Direttiva CE/2001/20 e la Direttiva CE/2005/28).
[107] Art. 39 del d. lgs. n. 219/2006 e art. 15 del Regolamento CE/726/2004.
[108] Art. 17 del Regolamento CE/726/2004.
[109] Cfr. a riguardo SAVONA (2011), *L'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci tra diritto comunitario e diritto interno*, n. 11-2011, in *Rivista di diritto amministrativo*.

delle conoscenze scientifiche correnti, ma rende la permanenza di tale rapporto rischio/beneficio incerta, dunque rischiosa in termini di potenziali effetti dannosi (ancora non noti) sulla salute individuale e collettiva.
Ciò si ripercuote sulla disciplina dell'AIC sopra analizzata, caratterizzata da una forte proceduralizzazione e improntata *tout court* su un processo di apprendimento continuo volto all'acquisizione di dati ed evidenze utili a definire il profilo di sicurezza ed efficacia del farmaco sulla base delle evidenze più aggiornate.
Questo processo, che vede coinvolti una pluralità di soggetti tra cui principalmente l'AIFA, l'EMA, le aziende farmaceutiche e il personale medico, non si esaurisce nel momento autorizzatorio.
Dopo che il farmaco ha ottenuto l'AIC vengono infatti effettuati ulteriori studi, che consistono nella cd. fase IV di sperimentazione, detta anche di "sorveglianza post-*market*ing".
Questi studi sono generalmente osservazionali, cioè volti a monitorare l'azione terapeutica e gli effetti tossici del farmaco nella pratica clinica, su un numero più consistente di pazienti e dunque con risultati più significativi dal punto di vista statistico.
Le singole aziende sono poi soggette a una serie di obblighi in materia di farmacovigilanza, in stretta collaborazione con le agenzie regolatorie e nell'ambito di una rete di farmacovigilanza europea che consenta a tutte le autorità di condividere in tempo reale le informazioni di farmacovigilanza.
Queste ultime devono per esempio dotarsi di un responsabile qualificato per la farmacovigilanza e trasmettere le informazioni e segnalazioni giunte sugli effetti collaterali negativi dei medicinali all'agenzia regolatoria responsabile, oltre a predisporre relazioni sulla sicurezza del medicinale e a comunicare immediatamente qualsiasi nuovo dato di cui sia a conoscenza che possa influenzare la valutazione del suo rapporto rischio/beneficio[110].
Da un lato, dunque, l'AIC è il punto di approdo di un lungo processo di sviluppo del farmaco che, grazie all'autorizzazione, ottiene l' accesso al mercato.
Dall'altro, l'AIC costituisce soltanto un momento del processo di generazione di nuove conoscenze scientifiche e di *real-world evidence*, che prosegue anche dopo il rilascio dell'AIC nella forma della farmacovigilanza.
Alla luce di nuovi dati, informazioni ed evidenze scientifiche raccolte, l'autorità può infatti sempre riconsiderare il contenuto della decisione e

[110] Cfr. a riguardo art. 130, d. lgs. n. 219/2006 e artt. 22, 23 e 24 del regolamento CEE/726/2004.

revocare l'AIC, trattandosi di un provvedimento il cui contenuto può mutare qualora il rapporto rischio/beneficio del farmaco risulti negativamente alterato per la scoperta di effetti collaterali particolarmente dannosi o qualora l'evoluzione delle conoscenze scientifiche abbia reso obsoleta la valutazione effettuata dall'Agenzia al momento del rilascio dell'AIC[111].
Ciò è stato precisato anche dal giudice europeo, che è intervenuto sul punto affermando che il titolare dell'AIC "non può pretendere, in forza del principio di certezza del diritto, una tutela specifica dei suoi interessi qualora l'autorità competente dimostri che il farmaco non soddisfa più i requisiti previsti per l'autorizzazione tenuto conto dei progressi delle conoscenze scientifiche e dei nuovi dati raccolti in particolare nell'ambito della farmacovigilanza"[112].
In altre parole, il principio di affidamento del titolare dell'autorizzazione è suscettibile di essere sacrificato in qualsiasi momento e senza indennizzo purchè la revoca dell'AIC scaturisca dall'esistenza di nuovi dati e informazioni che inevitabilmente fanno mutare la valutazione del rischio precedentemente effettuata dalle agenzie responsabili.
In tal senso l'autorizzazione all'immissione in commercio rappresenta forse l'espressione più evidente della preminenza del diritto alla salute e del principio di precauzione sugli interessi economici dei privati.

1.2 Accesso al farmaco e diritto alla salute ex art. 32

Come è già stato evidenziato, da un punto di vista costituzionale l'accesso al farmaco è funzionale al soddisfacimento del diritto alla salute di cui all'art. 32 della Costituzione.
Nel presente paragrafo ci si concentrerà innanzitutto sull'individuazione delle fonti normative da cui si deduce la funzionalità costituzionalmente necessaria del bene-farmaco, che configura un vero e proprio diritto di accesso al farmaco.

---

[111] SAVONA (2011), *L'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci tra diritto comunitario e diritto interno*, n. 11-2011, in *Rivista di diritto amministrativo*.
[112] Tribunale di I grado, sentenza del 26 novembre 2002, in causa T-74/00 Artegodan/Commissione, punto 177. Il giudice comunitario ha inoltre precisato in altre occasioni che la revoca non può fondarsi su una diversa valutazione della situazione di fatto esistente al momento del rilascio dell'AIC ma solo sull'esistena di nuove informazioni ed evidenze che influiscano negativamente sul rapporto rischio/beneficio del farmaco, anche a tutela dell'esigenza di garantire delle alternative terapeutiche sul mercato per la cura di determinate malattie. Cfr. a riguardo la sentenza del 3 marzo 2010, causa T-429/05 Artegodan/Commissione, punto 177. In tal senso il giudice comunitario ha fornito un'interpretazione più restrittiva del d. lgs. n. 219/2006.

Quest'ultimo verrà analizzato con un particolare focus sul suo rapporto con la sfera economica. Nello specifico, si cercherà di evidenziare l'inconciliabilità tra l'esigenza di garantire l'accesso al farmaco all'utenza in condizioni di uguaglianza sostanziale e la necessità di mantenere la stabilità dell'equilibrio economico e finanziario, con il rischio di svuotare il diritto alla salute della sua fondamentalità.

1.2.1. La funzione costituzionalmente necessaria del farmaco

L'accesso al farmaco è funzionale al soddisfacimento del diritto alla salute come diritto a prestazioni: in tal senso, vi è in capo all'utente una pretesa (per definizione a contenuto positivo) che lo Stato appresti le risorse umane, organizzative e finanziarie necessarie[113] per garantire l'accesso, che si pone come tramite tra il bene-farmaco e il diritto fondamentale (ma anche l'interesse della collettività) che questo bene è volto a soddisfare.
La funzionalità del bene-farmaco rispetto al diritto alla salute è rintracciabile in diverse fonti normative.
In primis è rintracciabile, come si è accennato, nella legge n. 833/78[114] istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale, che ha sancito il passaggio da un sistema mutualistico a un sistema universalistico di tutela della salute dando piena attuazione all'art. 32 della Costituzione.
Due disposizioni in particolare rilevano all'interno di questa legge.
La prima è l'art. 2, punto 7), che prevede che il raggiungimento degli obiettivi dell'SSN "sia assicurato mediante una disciplina della sperimentazione, produzione, immissione in commercio e distribuzione dei farmaci e dell'informazione scientifica sugli stessi diretta ad assicurare l'efficacia terapeutica, la non nocività e la economicità del prodotto"[115].
L'altra disposizione di rilievo è l'art. 29, che 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 con la prevalente finalità pubblica della produzione"[116].

---

[113] D. MORANA (2018), *La salute come diritto costituzionale*, cit., p. 24.
[114] L'art. 1 della legge n. 833/78 afferma infatti che "*la Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività mediante il servizio sanitario nazionale[...]*", che assicura "*la promozione, il mantenimento e il recupero della salute fisica e psichica di tutta la popolazione*" senza distinzioni, dunque in condizioni di uguaglianza sostanziale. Ciò deve sempre avvenire "*nel rispetto della dignità e della libertà della persona umana*".
[115] Art. 2, punto 7), legge n. 833/78.
[116] Art. 29, legge n. 833/78.

Dal combinato disposto di queste due norme è possibile rintracciare la strumentalità del farmaco rispetto al diritto alla salute, il che peraltro giustifica, come si è visto nel precedente paragrafo, la portata dell'intervento pubblico nel settore farmaceutico, oltre alla collocazione dell' organizzazione del servizio farmaceutico, ai fini del riparto delle competenze legislative Stato-Regioni, all'interno della competenza concorrente in materia di tutela della salute di cui all'art. 117, comma 3, Cost.[117].

Anche l'art. 35 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea, riguardante la protezione della salute, afferma che "ogni persona ha il diritto di accedere alla prevenzione sanitaria e di ottenere cure mediche alle condizioni stabilite dalle legislazioni e prassi nazionali [...]"[118].

Inoltre, la giurisprudenza della Corte Costituzionale nel corso degli anni ha più volte ribadito la funzionalità del farmaco alla tutela della salute, a partire dalla già citata sentenza n. 87/2006 in cui la Corte ha chiarito che "la complessa regolamentazione pubblicistica della 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 a garantire la tutela del fondamentale diritto alla salute [...]"[119].

Il servizio farmaceutico assume quindi i connotati di un'attività economica indirizzata a fini sociali, e in quanto tale rientrante nella fattispecie di cui all'art. 41, comma 2 e 3, Cost., sulla base di cui la libera iniziativa economica privata "non può svolgersi in contrasto con l'utilità sociale o in modo da recare danno alla sicurezza, alla libertà, alla dignità umana" e "la legge determina i programmi e i controlli opportuni perché l'attività economica pubblica e privata possa essere indirizzata e coordinata a fini sociali"[120].

In tal senso, la libera iniziativa economica privata di cui all'art. 41 rappresenta il principale[121] interesse costituzionalmente protetto coinvolto nel

---

[117] Cfr. Corte Cost., sentenza n. 87/2006, in cui la Corte ha affermato che, ai fini del riparto delle competenze legislative, l' organizzazione del servizio farmaceutico, non diversamente da quanto già avveniva sotto il regime anteriore alla legge costituzionale 18 ottobre 2001, n.3, (in cui però la formulazione 'tutela della salute' era sostituita da quella di 'assistenza sanitaria e ospedaliera') è da ricondurre al titolo di competenza concorrente della tutela della salute.

[118] Cfr. art. 35, Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea.

[119] Cfr. Corte cost., sent. n. 87/2006, ma anche le sentenze nn. 430/2007,295/2009,150/2011, 231/2012 e 255/2013.

[120] Art. 41 Cost.

[121] Il principale ma non l'unico: si pensi per esempio, con particolare riguardo ai farmaci aventi un costo molto elevato, alle esigenze di contenimento della spesa e di pareggio di bilancio di cui all'art. 81 Cost., che hanno assunto sempre più rilevanza a partire dai primi anni 2000 nell'ottica di un contenimento della spesa pubblica. Oppure, all'esigenza di tutelare la concorrenza anche nel rispetto dei Trattati europei (art. 101 TFUE). E ancora, il Consiglio

bilanciamento con il diritto alla salute, come definito dalla Corte Costituzionale nella nota sentenza n. 455/90[122].

Nel dibattito dottrinale riguardante la teoria del bilanciamento degli interessi costituzionalmente protetti, che è stata affermata dalla Corte Costituzionale in più occasioni[123] ferma restando la salvaguardia del loro "nucleo essenziale"[124], il fulcro è rappresentato dalla distinzione o meno tra il diritto fondamentale alla salute e quelli che fondamentali non sono, come per esempio il diritto alla libera iniziativa economica privata di cui all'art. 41 Cost. Si ritiene condivisibile la posizione di quella parte della dottrina[125] che rinviene nell'utilizzo dell'aggettivo 'fondamentale' l'intento di attribuire al diritto alla salute una garanzia rafforzata nei confronti degli altri diritti costituzionali.

Questa garanzia rafforzata, tuttavia, non è da intendersi in termini di "esclusiva" inviolabilità del diritto alla salute[126].

---

di Stato, V sezione, con sentenza n. 7237/2009, nel dichiarare illegittimo un intervento regionale che fissava i tetti di spesa sulla base di quelli dell'anno precedente, ha precisato che "*le Regioni, nell'esercitare questa potestà programmatoria, godono di un ampio potere discrezionale, che deve bilanciare interessi diversi*", come quello al contenimento della spesa, quello di assicurare l'erogazione di prestazioni adeguate, ma anche gli interessi degli operatori privati che operano secondo una logica imprenditoriale e quelli dell'efficienza delle strutture pubbliche, "*ben potendo in una determinata fase storica accentuare l'esigenza di contenimento della spesa ed in un'altra l'esigenza di rafforzamento della tutela sanitaria, essendo l'atto programmatorio in esame quello che condiziona l'esercizio del diritto sociale alla salute compatibilizzandolo con il suo costo finanziario*".

[122] In occasione di questa sentenza, la Corte Costituzionale ricostruì il diritto alla salute come fattispecie complessa rilevando come il diritto a ricevere trattamenti sanitari, poichè basato su una norma costituzionale di tipo programmatico, sia "*condizionato dall'attuazione che il legislatore ordinario ne dà attraverso il bilanciamento dell'interesse tutelato da quel diritto con gli altri interessi costituzionalmente protetti, tenuto conto dei limiti oggettivi che lo stesso legislatore incontra nella sua opera di attuazione in relazione alle risorse organizzative e finanziarie di cui dispone al momento (v. spec. sentt. nn. 175/1982, 212/1983 e 1011/1988)*".

[123] Si pensi alla giurisprudenza sul caso ILVA, nello specifico alla sentenza n. 85/2013 in cui la Corte ha affermato che "*tutti i diritti fondamentali tutelati dalla Costituzione si trovano in rapporto di integrazione reciproca e non è possibile pertanto individuare uno di essi che abbia la prevalenza assoluta sugli altri*". La Corte ha poi affermato che i diritti formano un sistema e si deve di volta in volta realizzare un equilibrio di integrazione reciproca tra i vari diritti perchè altrimenti uno dei diritti "*diverrebbe "tiranno" nei confronti delle altre situazioni giuridiche costituzionalmente riconosciute e protette, che costituiscono, nel loro insieme, espressione della dignità della persona*". Cfr. inoltre le sentenze nn. 304/94, 455/90, 218/94.

[124] Cfr., oltre alla sentenza n. 309/99, *ex plurimis*: nn. 509/2000, 252/2001, 432/2005, 354/2008, 119/2012.

[125] Cfr. M. LUCIANI (1991), voce *Salute (diritto alla)*, in Enciclopedia Giuridica Treccani, XXVII, Roma.. Cfr. inoltre D. MORANA (2018), *La salute come diritto costituzionale*.

[126] Cfr. a riguardo D. MORANA (2018), *La salute come diritto costituzionale*, che evidenzia come, se si seguisse questo approccio, si negherebbe l'inviolabilità degli altri diritti costituzionali non qualificati come fondamentali. Il diritto alla salute è inviolabile, ma la sua

La fondamentalità assume piuttosto rilevanza in caso di antinomia tra il diritto costituzionale alla salute, qualificato come diritto fondamentale, e altri diritti che sono privi di siffatta qualificazione, cosicchè il bilanciamento tra questi diritti avvenga in modo tale da soddisfare i diritti privi di tale qualificazione ma in condizioni di tangibile ragionevolezza e senza sacrificare il fondamentale diritto alla salute.
Ma soprattutto, la fondamentalità del diritto alla salute (e del diritto di accesso al farmaco) è espressione di un vincolo a un "doveroso impegno finanziario pubblico"[127] volto a garantirlo.
Tralasciando, tuttavia, la portata che il dibattito dottrinale in questione ha assunto e ferma restando la tendenza del giudice costituzionale a svuotare l'art. 32 del carattere della fondamentalità esplicitamente attribuitogli dalla Costituzione, si ritiene che l'accesso al farmaco, essendo funzionale al soddisfacimento del "volto prestazionale" del diritto alla salute, sia un diritto fondamentale che gode di pari tutela.
Questa tutela si sostanzia a livello amministrativo in una disciplina pubblicistica del servizio farmaceutico che, come si è visto, mira al contenimento dei rischi derivanti dall'utilizzo del farmaco come strumento terapeutico a tutela del diritto alla salute.
Inoltre, la pretesa al soddisfacimento del diritto fondamentale di accesso al farmaco si traduce nell'ottenimento della prescrizione medica, che rappresenta una forma di legittimazione dell'utente ad accedere al farmaco.
Vale la pena specificare che il diritto di accesso al farmaco assume particolare rilevanza per quei farmaci dal costo molto elevato, l'accesso ai quali sarebbe nella pratica impossibile per l'individuo (indigente o non) in assenza di un impegno finanziario pubblico atto a garantirlo, dunque in assenza di rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale. Tra questi vi rientrano, per esempio, i farmaci innovativi e i farmaci orfani, questi ultimi oggetto del presente elaborato.
La prescrizione medica come strumento amministrativo di garanzia del diritto di accesso al farmaco interseca inoltre due ulteriori profili di rilievo costituzionale: il consenso informato e il controllo della spesa pubblica

inviolabilità non è deducibile tanto dalla sua fondamentalità, quanto dalla sua identificazione come diritto dell'uomo. Cfr. inoltre P. GROSSI (1972), *Introduzione a uno studio sui diritti inviolabili nella costituzione italiana*.
[127] L. CARLASSARE (2013), *Priorità costituzionali e controllo sulla destinazione delle risorse*, in *Costituzionalismo.it*, n. 1/2013.

farmaceutica[128], che trovano il loro fondamento rispettivamente nell'art. 32 Cost. e nell'art. 81 Cost.
Da un lato, infatti, la prescrizione medica presuppone l'avvenuto ottenimento del consenso informato del paziente[129], dall'altro garantisce un controllo qualitativo ma soprattutto quantitativo dei farmaci prescritti, contribuendo al controllo della spesa farmaceutica[130].

1.2.2. Il diritto di accesso al farmaco come "diritto finanziariamente condizionato"

Con riguardo all'equo accesso al farmaco e all'interesse pubblico del contenimento della spesa farmaceutica, da un punto di vista costituzionale rileva la definizione, da parte della giurisprudenza, del diritto alla salute come "diritto finanziariamente condizionato"[131], che si inserisce nel dibattito dottrinale sopra citato riguardante la sua fondamentalità.
Al pari di tutti i diritti a prestazioni positive, che sono sottoposti alla "*riserva del possibile*"[132], il diritto alla salute come diritto a ricevere prestazioni sanitarie e, dunque, il diritto di accesso al farmaco, sarebbe condizionato dall'attuazione che il legislatore ne dà attraverso un ragionevole bilanciamento con gli altri interessi costituzionalmente protetti, tenuto conto dei limiti oggettivi che il legislatore incontra nelle risorse organizzative e finanziarie di cui dispone al momento e fermo restando la salvaguardia del suo "nucleo essenziale"[133] che, in realtà, rende ancora più imprevedibile l'attività del giudice costituzionale volta a giudicare l'adeguatezza del bilanciamento operato dal legislatore[134].
La questione ha assunto un rilievo sempre maggiore alla luce delle crescenti esigenze di contenimento della spesa pubblica che, a partire dagli anni '90, rendono sempre più arduo un contemperamento del diritto alla salute con gli interessi connessi alla sostenibilità finanziaria del sistema che non finisca per

[128] Cfr. A. CAUDURO (2017), *L'accesso al farmaco*, p. 36 ss.
[129] Il consenso informato assume particolare rilievo nella prescrizione dei farmaci cd. *off-label* e, come si è già accennato, nella fase di sperimentazione.
[130] A tal fine assume particolare rilevanza l'introduzione della ricetta bianca dematerializzata, volta a garantire un miglior monitoraggio della spesa farmaceutica e dell'appropriatezza prescrittiva.
[131] Cfr. Corte Cost., sent. n. 455/90.
[132] Cfr. M. LUCIANI (2012), *Costituzione, bilancio, diritti e doveri dei cittadini*, reperibile *online* su www.astrid-online.it., cit.
[133] Cfr. *ex plurimis*: sentenze nn. 309/99, 509/2000, 252/2001, 432/2005, 354/2008, 119/2012.
[134] D. MORANA (2018), *La salute come diritto costituzionale.*

appiattirne la dimensione normativa, "*imponendo una visione dei diritti sociali unicamente come diritti sottoposti alla condizione obbligante dell'esistenza dei mezzi finanziari necessari per renderli effettivamente operanti*" [135].

Questo si tradurrebbe infatti in una messa in discussione dello Stato costituzionale di diritto in quanto "*luogo di complessivo riconoscimento di diritti fondamentali tra loro indivisibili*"[136].

Viene dunque spontaneo chiedersi, nell'ottica dell'impostazione giurisprudenziale del diritto alla salute come diritto finanziariamente condizionato, sin dove si estenda la nozione di "nucleo essenziale" o irriducibile del diritto di accesso al farmaco, protetto dalla Costituzione "*come ambito inviolabile della dignità umana*"[137].

Il nucleo essenziale è, in termini pratici, di difficile individuazione e, come si è già accennato, suscettibile di un'estensione più o meno ampia a seconda dell' imprevedibile valutazione del giudice costituzionale sull'adeguatezza del bilanciamento di volta in volta operato dal legislatore.

Il suo contenuto non può infatti "*essere determinato in sé e per sé, astrattamente e una volta per tutte*"[138], ma è certo che si tratti di una parte del diritto fondamentale alla salute indisponibile da parte del legislatore in quanto riconducibile all' inviolabilità dei diritti dell'uomo, di cui all'art. 2 Cost., la cui negazione si tradurrebbe in una rottura del regime costituzionale[139].

La nozione di nucleo essenziale del diritto di accesso al farmaco è solo parzialmente sovrapponibile ai livelli essenziali delle prestazioni in materia di assistenza farmaceutica[140], che pure non costituiscono livelli minimi di garanzia[141].

---

[135] S. RODOTA' (2014), *Solidarietà: un'utopia necessaria,* cit., p. 27.

[136] *Ibidem.*

[137] Cfr. Corte Cost., sent. n. 252/2001.

[138] L. FERRAJOLI (1995), *Conversazione costituente e democrazia,* in (a cura di) B. AMOROSO (1995), *La strategia democratica nella società che cambia,* cit., p. 167.

[139] P. CARETTI (2002), *I diritti fondamentali. Libertà e diritti sociali*.

[140] Cfr. A. CAUDURO (2017), *L'accesso al farmaco*, p. 47 ss. L'erogazione dei farmaci rientra infatti nei livelli essenziali di assistenza (LEA), di competenza esclusiva dello Stato ai sensi dell'art. 117, comma 2, lettera m), Cost., al fine di assicurarne il godimento in condizioni di eguaglianza su tutto il territorio nazionale.

[141] A tale riguardo si veda C. TUBERTINI (2008), *Pubblica amministrazione e garanzia dei livelli essenziali delle prestazioni. Il caso della tutela nella salute*, p. 45 ss. Si contrappongono la nozione di livelli minimi delle prestazioni (determinati dalla disponibilità delle risorse finanziarie) e quella di livelli essenziali (determinati dal bisogno dei destinatari della prestazioni). Cfr. inoltre M. BELLETTI (2009), voce *Livelli essenziali delle prestazioni*, in Enciclopedia giuridica Treccani;

In dottrina è stato evidenziato, a tale riguardo, che il nucleo essenziale dei diritti fondamentali "*non necessariamente coincide con quello di livello essenziale delle prestazioni concernenti diritti*", così escludendo che con la riforma costituzionale del 2001 il legislatore abbia voluto dare alla legge statale un margine di intervento più ampio, che sconfina in ambiti dai quali sarebbe normalmente escluso l' intervento legislativo[142].

Infatti, nonostante esista un cospicuo dibattito dottrinale sul controverso collegamento tra nucleo essenziale e livelli essenziali delle prestazioni, si ritiene d'accordo con parte della dottrina che la nozione di livelli essenziali delle prestazioni acquisisce rilievo nell'ambito del riparto delle competenze legislative tra Stato e Regioni, e pertanto "*non appare idonea a calibrare il diritto a prestazioni che la "complessiva" Repubblica è tenuta ad assicuare ai sensi dell'art. 32 Cost.*"[143].

I livelli essenziali delle prestazioni in materia di assistenza farmaceutica non sono a loro volta sovrapponibili al concetto di farmaco essenziale[144].

La nozione di farmaco essenziale ricomprende quei farmaci che soddisfano "*the priority healthcare needs of the population*"[145], dunque che soddisfano le necessità terapeutiche della maggioranza della popolazione, "*disponibili in quantità sufficiente e sotto la forma farmaceutica appropriata*"[146] e necessariamente rimborsati dal SSN[147].

Tuttavia, come si vedrà più approfonditamente nel paragrafo successivo, seppur i farmaci essenziali siano inclusi nei livelli essenziali di assistenza, questi ultimi ricomprendono anche farmaci cui non è attribuita la qualificazione di farmaci essenziali sopra enunciata.

Ciò che preme evidenziare con riferimento all'essenzialità del farmaco è che, dalla prospettiva dell'amministrazione pubblica, ad assumere rilevanza è una valutazione efficacia-costi (effettuata per lo più nella prospettiva

---

[142] M. BELLETTI (2009), voce *Livelli essenziali delle prestazioni*, in Enciclopedia giuridica Treccani.

[143] D. MORANA (2018), *La salute come diritto costituzionale*, cit., p. 113.

[144] Cfr. A. CAUDURO (2017), *L'accesso al farmaco*, p. 47 ss.

[145] *The Lancet Commissions, Essential medicines for universal health coverage,* in *Lancet*, 28 gennaio 2017, reperibile *online su www.thelancet.com.*

[146] World Health Organization (1977), *The selection of essential drugs. Report of a WHO Expert Committee, WHO Technical Report Series*, n. 615, cit.

[147] Si ricorda che, ai fini della rimborsabilità, i farmaci sono classificati in farmaci di fascia A, H e C. Sono inclusi nella fascia A i farmaci essenziali e quelli per le malattie croniche, interamente rimborsabili dal SSN e distribuibili attraverso le strutture pubbliche e le farmacie territoriali; vi sono poi i farmaci di fascia H di esclusivo uso ospedaliero, utilizzabili solo nelle strutture ospedaliere e distribuibili solo da parte delle strutture sanitarie; infine vi sono i farmaci di fascia C che sono a carico del paziente e possono essere soggetti o meno ad obbligo di prescrizione.

dell'interesse pubblico al contenimento della spesa farmaceutica), mentre dalla prospettiva del singolo assume rilievo una valutazione che tenga conto anche della nozione di indigenza[148], di cui all'art. 32, comma 1.

In particolare, ai fini dell'inclusione di un farmaco tra quelli rimborsabili dal SSN, si effettua una valutazione oggettiva basata sul criterio della "valida alternativa terapeutica", che presuppone la comparazione dei farmaci aventi pari efficacia terapeutica non solo sotto il profilo medico-scientifico ma anche sotto quello economico.

Ciò significa che "*un farmaco alternativo da un punto di vista medico-scientifico potrebbe non essere una «valida alternativa terapeutica» quando non garantisca – dal punto di vista economico-finanziario – una sua efficiente utilizzazione a carico del SSN in termini di rapporto numerico tra dosi acquistabili del farmaco e pazienti curabili*", limitando di fatto l'accesso alle cure e ledendo così la tutela del diritto costituzionale alla salute[149].

Sulla base di una valutazione oggettiva basata su un'analisi efficacia-costi, il farmaco inizialmente considerato come essenziale può dunque perdere tale qualificazione ed essere escluso dalla rimborsabilità a carico del SSN qualora sopraggiunga un altro farmaco che, a parità di efficacia terapeutica, sia più economico.

Quando si prende invece in considerazione l'essenzialità di un farmaco dal punto di vista del diritto individuale di accesso al farmaco, la valutazione circa l'essenzialità di un farmaco deve tenere conto dell'accessibilità individuale in termini economici, ossia dello stato di indigenza relativa dell'individuo rispetto all'accesso a quel determinato farmaco.

Conviene dunque soffermarsi brevemente sulla nozione di indigenza di cui all'art. 32, comma 1, Cost., nella parte in cui prevede che la Repubblica "garantisce cure gratuite agli indigenti"[150].

Sebbene in sede costituente prevalse un'interpretazione assoluta della nozione di indigenza, riferita cioè a una condizione di povertà del singolo in termini assoluti, oggi prevale invece la nozione relativa di indigenza, che tiene conto non della condizione di povertà dell'individuo in termini assoluti ma del costo e delle cure di cui necessita[151].

Risulta in tal senso attuale l'intervento dell'On. Caronia in sede costituente, che evidenziò che "*certi mezzi di prevenzione e di cura sono così complessi e*

[148] Cfr. A. CAUDURO (2017), *L'accesso al farmaco*, p. 52 ss.
[149] Cfr. Corte Cost., sent. n. 151/2014.
[150] Art. 32 Cost.
[151] Cfr. M. LUCIANI (1991), voce *Salute (diritto alla)*, in Enciclopedia Giuridica Treccani, XXVII, Roma., ma anche D. MORANA (2018), *La salute come diritto costituzionale*.

costosi da poter riuscire difficile procurarseli anche al cittadino più facoltoso con le sue sole disponibilità", motivo per cui "*l'organizzazione sanitaria deve essere tale che a tutti deve essere data la possibilità di usufruirne*"[152].
Includendo dunque nella prospettiva di analisi dell'essenzialità di un farmaco una valutazione soggettiva che tenga conto dello stato di indigenza relativa dell'individuo, è essenziale quel farmaco necessariamente rimborsato dal SSN all'utente che lo necessita ma che non sia in grado di sostenerne i costi e dunque di accedervi[153].
La questione assume particolare rilievo per i farmaci innovativi e dal costo molto elevato che spesso, tra l'altro, rappresentano l'unica valida alternativa terapeutica per una patologia. L'accesso a questi farmaci e la loro rimborsabilità rappresenta infatti una delle più grandi sfide di sostenibilità per i sistemi sanitari, spesso "schiacciati" tra due tendenze apparentemente inconciliabili[154].
Da un lato, quella che mira ad estendere il più possibile il diritto alla fruizione gratuita dei medicinali[155], per assicurare un sistema che sia il più universalistico possibile, in grado di garantire ai pazienti le migliori cure possibili tenendo anche il passo con lo sviluppo tecnologico[156], nell'ottica di una piena attuazione e valorizzazione del dato testuale dell'art. 32.
Dall'altro, la tendenza a creare un sistema "chiuso" di farmaci erogabili a carico del SSN a causa della limitatezza delle risorse finanziarie, che porta lo Stato alla scelta "tragica" di prioritizzare la rimborsabilità dei farmaci percepiti come dotati di una maggiore rilevanza sociale e, conseguentemente, a trascurarne altri altrettanto essenziali per altre categorie di pazienti, con gravi ricadute sull'utenza in termini di uguaglianza sostanziale nell'accesso al farmaco.

---

[152] Cfr. E. GAUDIO (2017), *Intervento su Giuseppe Caronia*, in *Rivista Nomos. Le attualità nel diritto*, n. 3/2017.
[153] Cfr. A. CAUDURO (2017), *L'accesso al farmaco*, ma anche M. LUCIANI (2002), *I diritti costituzionali tra stato e regioni (a proposito dell'art. 117, comma 2, lett. m della costituzione)*, in *Sanità pubblica*.
[154] L. BUSATTA (2019) , *Farmaci off-label ed equilibrio interno dei sistemi sanitari: la parola della Corte di Giustizia*, in DPCE *online*, aprile 2019.
[155] F. MASSIMINO (2012), *I contratti per i prezzi rimborsabili delle specialità medicinali e gli accordi di prezzo e rimborso condizionato*, in *Sanità pubblica e privata*, 2012.
[156] L. BUSATTA (2019) , *Farmaci off-label ed equilibrio interno dei sistemi sanitari: la parola della Corte di Giustizia*, in DPCE *online*, aprile 2019, p. 2.

1.3 I livelli essenziali di assistenza in materia di assistenza farmaceutica

1.3.1. La garanzia dei livelli essenziali di assistenza tra Stato e Regioni

Il d.l. n. 269/2003 recante "*disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici*" ha istituito l'AIFA con il compito di garantire l'unitarietà dell'attività in materia di farmaceutica sul territorio italiano, "*fermo restando che il farmaco rappresenta uno strumento di tutela della salute e che i medicinali sono erogati dal Servizio Sanitario Nazionale in quanto inclusi nei livelli essenziali di assistenza*"[157].

I livelli essenziali di assistenza (LEA) ricomprendono tutti i servizi, le attività e le prestazioni che il SSN eroga gratuitamente o dietro la corresponsione del cd. *ticket* a tutti i cittadini, a prescindere dal reddito e dal luogo di residenza.

Si rinviene traccia dei livelli essenziali di assistenza già nella legge n. 833/78, che all'art. 3 parla di livelli delle prestazioni sanitarie che devono essere garantite a tutti i cittadini.

La legge istitutiva del SSN è stata seguita da una serie di normative successive che hanno ribadito e gradualmente rafforzato sotto diverse forme il concetto di livelli essenziali[158], ma i LEA sono stati definiti per la prima volta solo con il DPCM del 29 novembre 2001 che, con riferimento specificamente ai

---

[157] Cfr. art. 48, comma 2, d.l. n. 269/2003, convertito con la legge di conversione l. n. 326/2003 recante "*conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici*".

[158] A seguito della legge n. 833/78 si ricordano, in particolare: la l. n. 384/92 e la l. n. 421/92 che parlavano di una "soglia minima di riferimento da garantire a tutti i cittadini", ma anche il d. lgs. n. 502/92 che all'art. 1, comma 3, stabiliva che "i livelli di assistenza da assicurare in condizioni di uniformità sul territorio nazionale fossero stabiliti con il Piano sanitario nazionale, nel rispetto degli obiettivi della programmazione socio-economica nazionale e di tutela della salute individuati a livello internazionale ed in coerenza con l'entità del finanziamento assicurato al Servizio sanitario nazionale". Successivamente, la disposizione in questione è stata modificata con la Riforma Bindi del 1999, che ha definito per la prima volta i livelli di assistenza come 'essenziali' e dunque da garantire uniformemente sul territorio nazionale ai fini di garantire il soddisfacimento del diritto alla salute di cui all'art. 32. Nello specifico, il d. lgs. n. 229/99 prevedeva, all'art. 1 comma 3, che "*l'individuazione dei livelli essenziali e uniformi di assistenza assicurati dal Servizio sanitario nazionale, per il periodo di validità del Piano sanitario nazionale, fosse effettuata contestualmente all'individuazione delle risorse finanziarie destinate al Servizio sanitario nazionale*". In dottrina è stato evidenziato come con il decreto Bindi si sia assistito all'ingresso del concetto di essenzialità e all'eliminazione dello stretto legame con i vincoli di bilancio, in relazione all'utilizzo della locuzione "contestualmente all'individuazione delle risorse finanziarie" invece che "*in coerenza con l'entità del finanziamento assicurato al Servizio sanitario nazionale*" come nel d. lgs. n. 502/92. Cfr. a riguardo: Annarita Silvia Di Girolamo, *Livelli essenziali e finanziamento dei servizi sanitari alla luce del principio di leale collaborazione*.

farmaci, includeva tra i LEA l'erogazione da parte del servizio farmaceutico territoriale di specialità medicinali e prodotti galenici classificati in classe A[159], dunque nella fascia di piena rimborsabilità a carico del SSN.
Con l'inserimento dei farmaci inclusi in fascia A all'interno dei livelli essenziali di assistenza, se ne garantiva l'accesso gratuito a tutti in maniera uniforme sul territorio nazionale, da cui deriverebbe l'impossibilità per le Regioni di escluderne, anche solo parzialmente, la rimborsabilità[160].
La parallela riforma del Titolo V della Costituzione, portata a compimento nel 2001, ha previsto infatti, all'art. 117, comma 2, lettera m), la potestà legislativa esclusiva dello Stato sulla "*determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni concernenti i diritti civili e sociali che devono essere garantiti su tutto il territorio nazionale*"[161], ulteriormente confermata dall'art. 120, comma 2, Cost. nella parte in cui quest'ultimo afferma che "*il Governo può sostituirsi a organi delle Regioni, delle Città metropolitane, delle Province e dei Comuni [...] quando lo richiedono la tutela dell'unità giuridica o economica e in particolare la tutela dei livelli essenziali delle prestazioni concernenti i diritti civili e sociali*".
In tal senso, i livelli essenziali delle prestazioni rappresentano "*uno strumento per conseguire obiettivi di uguaglianza sostanziale*"[162] come sanciti dall'art. 3 Cost. sull'intero territorio nazionale, per garantire l'effettivo soddisfacimento del diritto alla salute.
I LEA sono da intendersi come una "soglia minimale"[163] di assistenza da garantire, al di sopra della quale sono ben contemplabili differenziazioni *in melius* a livello regionale, per quanto nella pratica sia difficile che ciò effettivamente avvenga per la scarsa autonomia di entrata delle Regioni.
Non è dunque consentita una differenziazione *in peius* a livello delle singole realtà regionali, pur nell'ambito della materia di legislazione concorrente Stato-Regioni della tutela della salute di cui all'art. 117, comma 3, Cost.: per quanto infatti le Regioni abbiano discrezionalità circa i mezzi necessari per garantire la tutela del diritto alla salute, i LEA sono espressione di un "*interesse nazionale [...] espressivo di valori o bisogni sociali comuni di tutta*

[159] Cfr. DPCM 29.11.2001, Allegato I, parte II "*Assistenza distrettuale*".
[160] G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, p. 285 ss.
[161] Cfr. art. 117, comma 2, lettera m), Cost.
[162] Cfr. E. BALBONI (2001), *Il concetto di "livelli essenziali e uniformi" come garanzia in materia di diritti sociali*..
[163] *Ibidem*. A tale riguardo, già il d. lgs. n. 502/92 prevedeva che le regioni potessero erogare livelli di assistenza sanitaria superiori a quelli uniformi, imponendo all'art. 13 di farvi eventualmente fronte con risorse finanziarie proprie.

la collettività e, come tali, indivisibili o, meglio, non localizzabili e, proprio per questo, derivanti dalla comune appartenenza di Stato e Regioni alla Repubblica una e indivisibile"[164].

Come ha più volte ribadito la Corte Costituzionale, i livelli essenziali delle prestazioni concernenti i diritti civili e sociali non sono una "materia" in senso stretto, ma "*una competenza del legislatore statale idonea ad investire tutte le materie, rispetto alle quali il legislatore stesso deve poter porre le norme necessarie per assicurare a tutti, sull'intero territorio nazionale, il godimento di prestazioni garantite, come contenuto essenziale di tali diritti, senza che la legislazione regionale possa limitarle o condizionarle*"[165].

In tal senso, la determinazione dei livelli essenziali di assistenza da parte dello Stato è stata definita dalla giurisprudenza costituzionale come una competenza trasversale[166], in quanto incide sulle competenze in materia di tutela della salute affidate alle Regioni, responsabili in concreto dell'erogazione dei LEA e della gestione della spesa farmaceutica.

Risulta dunque evidente la necessità di una collaborazione tra Stato e Regioni volta al raggiungimento di un'intesa sulla determinazione di livelli essenziali di assistenza che sia finanziariamente sostenibile per le Regioni, pena il rischio di comprimere i livelli essenziali.

Per questo motivo, il procedimento amministrativo che porta alla definizione dei LEA e alla fissazione dei criteri di appropriatezza in essi contenuti prevede due garanzie: una regolazione legislativa che almeno in principio sia di rango primario[167] e il coinvolgimento delle regioni[168].

Il procedimento è infatti ispirato al principio di leale collaborazione tra Stato e regioni, che rappresenta il punto di equilibrio tra decentramento e

---

[164] TAR Lazio n. 4690, 26 maggio 2003.

[165] Corte Cost., sentenze n. 282 del 2002; n. 248 del 2006; n. 387 del 2007; n. 50 del 2008.

[166] Cfr. Corte Cost., sent. n. 10/2010, punto 6.3.

[167] La giurisprudenza costituzionale ha ribadito più volte che la definizione dei livelli essenziali delle prestazioni debba essere fatta, almeno nelle linee generali, con legge dallo Stato, "*che dovrà inoltre determinare adeguate procedure e precisi atti formali per procedere alle specificazioni ed articolazioni ulteriori che si rendano necessarie nei vari settori*". Cfr. a riguardo: Corte Cost., sentenze nn. 88/2003, 134/2006, 387/2007, 322/2009, 121/2010, 8/2011. Cfr. inoltre: D. MORANA (2018), *La tutela della salute fra competenze statali e regionali: indirizzi della giurisprudenza costituzionale e nuovi sviluppi normativi*, in *Rivista AIC*, n. 1/2018; A. S. DI GIROLAMO (2007), *Livelli essenziali e finanziamento dei servizi sanitari alla luce del principio di leale collaborazione*, in *Le Istituzioni del federalismo*, 2007, 481 ss;

[168] MORANA (2018), *La tutela della salute fra competenze statali e regionali: indirizzi della giurisprudenza costituzionale e nuovi sviluppi normativi*, n. 1-2018, in *Rivista AIC*.

uguaglianza sostanziale dei cittadini[169] e che si sostanzia nel coinvolgimento degli enti regionali attraverso il ricorso all'intesa in sede di Conferenza Stato-Regioni, prevista dall'art. 6 della l. n. 405/2001.

Tuttavia, la difficoltà di conciliare la determinazione dei LEA (spettante in via esclusiva allo Stato) con la competenza concorrente delle regioni in materia di tutela della salute, nell'ambito dei problemi interpretativi che la riforma del titolo V ha portato con sè, ha dato luogo a un vasto dibattito giurisprudenziale riguardante lo spazio di manovra delle regioni con particolare riguardo, in ambito di assistenza farmaceutica, al regime di rimborsabilità dei farmaci su cui, come si è accennato, è l'AIFA a ricoprire un ruolo di garanzia a livello nazionale.

In particolare, l'art. 6 della l. n. 405/2001 attribuiva alle Regioni la facoltà di escludere parzialmente o totalmente la rimborsabilità dei farmaci non essenziali e aventi un'efficacia terapeutica analoga a quella di altri farmaci concedibili dotati di un migliore rapporto costi/benefici, purchè precedentemente individuati con un provvedimento della Commissione unica del Farmaco[170] e purchè tale provvedimento regionale fosse disposto tenuto conto dell'andamento della spesa farmaceutica regionale rispetto al tetto di spesa programmato[171].

L'orientamento interpretativo della giurisprudenza costituzionale sul punto è apparso notevolmente diverso da quello della giurisprudenza amministrativa. Se, infatti, la giurisprudenza amministrativa ha interpretato la disposizione sopra citata escludendo ogni margine di discrezionalità delle regioni circa la rimborsabilità dei farmaci essenziali, il giudice costituzionale ha invece ammesso una differenziazione in senso limitativo nei territori regionali sulla rimborsabilità dei farmaci classificati dall' AIFA in fascia A[172], pur nel rispetto dei limiti procedurali imposti dalla stessa disposizione (la

---

[169] A. S. DI GIROLAMO (2007), *Livelli essenziali e finanziamento dei servizi sanitari alla luce del principio di leale collaborazione*, in *Le Istituzioni del federalismo*, 2007, 481 ss;

[170] Ai sensi della determina AIFA n. 27 del 18 dicembre 2009, la Commissione Unica del Farmaco (CUF) è stata poi sostituita dalla Commissione tecnico-scientifica (CTS).

[171] Cfr. art. 6 l. n. 405/2001.

[172] Cfr. Corte Cost. sentenza n. 271/2008, § 2 *considerando in diritto*: "questa legislazione rende, quindi, evidente che il legislatore nazionale non esclude che, nell'ambito dei LEA, che pure hanno una generale finalizzazione di tipo egualitario, una Regione possa differenziare per il suo territorio il livello di rimborsabilità dei farmaci, purché la eventuale determinazione amministrativa regionale sia preceduta dal procedimento individuato nel primo comma dell'art. 6 del decreto-legge n. 347 del 2001 e la Regione operi al fine del contenimento della propria spesa farmaceutica". F. MASSIMINO, *I LEA in materia farmaceutica: giurisprudenza ed evoluzione dal 2001 al 2017*, in (a cura di) G. F. FERRARI (2019), *Osservatorio del farmaco 2019*.

determinazione dell'AIFA sui farmaci eventualmente escludibili dal regime di rimborsabilità sulla base dei requisiti posti dalla stessa norma e la presenza di un fine di contenimento della spesa farmaceutica).

Anche il Consiglio di Stato si è pronunciato più volte sul ruolo delle regioni con riguardo ai LEA farmaceutici, in particolar modo sulla legittimità di una serie di limitazioni regionali riguardanti l'esclusione dai Prontuari Terapeutici Ospedalieri Regionali (PTOR) di farmaci ospedalieri classificati in fascia A.

A partire dalla sentenza n. 4900/2008, il Consiglio di Stato ha affermato e ribadito in più pronunce[173] come le Regioni abbiano una discrezionalità circoscritta soprattutto a scelte organizzative, che non investe le scelte riguardanti i prezzi, il regime di rimborsabilità e di classificazione dei medicinali, di competenza esclusiva dell'AIFA.

Questo impedisce alle Regioni di introdurre deroghe (anche con provvedimenti non vincolanti[174]) all'erogazione dei farmaci di esclusivo uso ospedaliero inclusi nel Prontuario Terapeutico Nazionale[175], che costituiscono parte integrante dell'assistenza ospedaliera rientrante tra i LEA, e dunque da prescrivere a tutti i pazienti che li necessitino a prescindere dalla regione di riferimento.

Se così non fosse, non solo si avrebbe una lesione del ruolo di garanzia attribuito all'AIFA in ambito farmaceutico, ma si limiterebbe la stessa libertà prescrittiva del medico, con conseguente "*lesione dei diritti dei pazienti,*

---

[173] Cfr. la sentenza del Consiglio di Stato n. 490/2015, ma anche la n. 4546/2017 e la n. 5560/217. A riguardo: F. MASSIMINO, *I LEA in materia farmaceutica: giurisprudenza ed evoluzione dal 2001 al 2017,* in (a cura di) G. F. FERRARI (2019), *Osservatorio del farmaco 2019.*

[174] Ci si riferisce nello specifico alla sentenza n. 4546/2017, in cui il Consiglio di Stato aveva sottolineato, con riguardo a un decreto regionale che limitava la prescrizione di farmaci oncologici innovativi mediante un sistema di 'raccomandazioni' agli operatori medici, che "l'illegittimità della raccomandazione non viene meno in ragione della sua natura non vincolante". Questo prevalentemente per due ragioni: in primis, si tratta di una valutazione di appropriatezza che, a prescindere dal livello di vincolatività, si sovrappone a quella già compiuta dall' AIFA; in secundis, anche un provvedimento regionale non vincolante inevitabilmente condiziona le scelte prescrittive del medico, in ragione della fonte qualificata da cui l'indicazione proviene. Inoltre, come affermato dalla Corte Costituzionale nella sentenza n. 5/2018 in materia di obbligo di vaccinazione, *"nell'orizzonte epistemico della pratica medico-sanitaria la distanza tra raccomandazione e obbligo è assai minore di quella che separa i due concetti nei rapporti giuridici. In ambito medico, raccomandare e prescrivere sono azioni percepite come egualmente doverose in vista di un determinato obiettivo (Par.8.2.4)".*

[175] Maggiore discrezionalità è invece attribuita alle regioni per quanto riguarda l'inserimento o meno nei prontuari terapeutici regionali di farmaci non ospedalieri. Cfr. a riguardo: Consiglio di Stato, sentt. nn. 997/2017 e 4899/2017.

discriminati in funzione della zona di residenza rispetto alla fruizione di terapie rientranti nei LEA"[176].

1.3.2. Il modello di assistenza farmaceutica del DPCM sui LEA del 2017

I livelli essenziali di assistenza sono stati da ultimo aggiornati con il DPCM 12 gennaio 2017[177], che riflette le evoluzioni normative e soprattutto delle terapie che si sono succedute dal 2001.
Se i LEA del 2001 si riferivano, in tema di assistenza farmaceutica, esclusivamente all'erogazione da parte del servizio farmaceutico territoriale di specialità medicinali e prodotti galenici classificati in classe A, l'aggiornamento dei LEA del 2017 ha riconosciuto piena autonomia all'assistenza farmaceutica erogata attraverso le strutture pubbliche.
Il DPCM sui LEA del 2017 suddivide infatti la materia in due articoli: uno riguardante l'assistenza farmaceutica erogata attraverso le farmacie convenzionate e uno riguardante l'assistenza farmaceutica erogata attraverso i servizi territoriali e ospedalieri[178].
Rispetto ai LEA del 2001 si ha dunque un ridimensionamento della centralità delle farmacie territoriali, che cede il passo ad un modello di cure sempre più basato sull'integrazione tra il territorio e le strutture sanitarie pubbliche[179], chiamate, a seconda delle scelte delle autorità regionali, alla distribuzione diretta di alcune tipologie di medicinali e al trattamento dei pazienti in assistenza domiciliare, residenziale e semiresidenziale, ai sensi dell'art. 9.
La dottrina ha evidenziato come quest'ultima previsione sia una conseguenza dell'applicazione dell'art. 8 della legge n. 405/2001[180], che disponeva proprio che le Regioni avessero la facoltà di "*assicurare l'erogazione diretta da parte delle aziende sanitarie dei medicinali necessari al trattamento dei pazienti in assistenza domiciliare, residenziale e semiresidenziale*" e di "*disporre, al fine di garantire la continuità assistenziale, che la struttura pubblica fornisca direttamente i farmaci, limitatamente al primo ciclo terapeutico per il periodo*

[176] Cfr. Consiglio di Stato, sent. n. 4546/2017 in tema di raccomandazioni regionali sui farmaci limitative dei LEA, § 8 *fatto e diritto*.
[177] Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 *Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza*, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502.
[178] Cfr. artt. 8 e 9, DPCM 12 gennaio 2017.
[179] F. MASSIMINO, *I LEA in materia farmaceutica: giurisprudenza ed evoluzione dal 2001 al 2017*, in (a cura di) G. F. FERRARI (2019), *Osservatorio del farmaco 2019*.
[180] Legge 16 novembre 2001, n. 405, Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, recante "*interventi urgenti in materia di spesa sanitaria*".

immediatamente successivo alla dimissione dal ricovero ospedaliero o alla visita specialistica ambulatoriale"[181].

Il rafforzamento, o meglio il riconoscimento di un'autonoma identità all'assistenza farmaceutica erogata attraverso i servizi territoriali e ospedalieri all'interno dei LEA, mira, come accennato, all'affermazione di un modello di cura sempre più integrato al fine di garantire la continuità assistenziale, ma soprattutto rende possibile la realizzazione di maggiori economie, grazie ai processi di acquisto e di sconto azionabili dalle strutture pubbliche[182].

A quest'ultimo obiettivo sono da ricondurre diverse disposizioni presenti all'interno del DPCM sui LEA del 2017.

Tra queste l'art. 8, che afferma che "*il SSN garantisce attraverso le farmacie convenzionate la fornitura dei medicinali appartenenti alla classe A [...] la cui erogazione non sia affidata direttamente alle strutture sanitarie regionali*"[183], implicando un'eventuale subordinazione delle farmacie in caso di scelte delle autorità regionali che, per ragioni economiche e di efficienza, scelgano di effettuare la distribuzione diretta di particolari tipologie di farmaci. Ciò consente infatti di monitorare i pazienti che richiedano un particolare controllo sanitario e, soprattutto, di sfruttare le condizioni economiche di favore in capo agli ospedali nell'acquisto di farmaci da distribuire direttamente ai cittadini[184].

Un ragionamento economico è inoltre alla base della parte dello stesso art. 8 in cui si prevede che la fornitura attraverso le farmacie sia assicurata fino alla concorrenza del prezzo più basso (o fino alla concorrenza del presso massimo di rimborso qualora tale soglia sia stata fissata da AIFA ai sensi dell'art.11 del d.l. n. 78/2010) "*limitatamente ai medicinali aventi uguale composizione in principi attivi, nonchè forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosaggio unitario uguali*"[185], con oneri a carico del paziente per la differenza tra il prezzo di vendita e quello rimborsato.

Un ulteriore aspetto che rileva in merito alla normativa recante i LEA del 2017 (che potrebbe peraltro considerarsi parzialmente in contraddizione con il ragionamento economico alla base delle disposizioni appena analizzate) è la garanzia da parte dei servizi territoriali e ospedalieri dei "medicinali necessari

[181] Cfr. Art. 8, legge n. 405/2001.
[182] F. MASSIMINO, *I LEA in materia farmaceutica: giurisprudenza ed evoluzione dal 2001 al 2017,* in (a cura di) G. F. FERRARI (2019), *Osservatorio del farmaco 2019.*
[183] Art. 8, comma 1, DPCM 12 gennaio 2017
[184] Federfarma (2019), *La farmacia italiana 2018-2019.*
[185] Art. 8, comma 1, DPCM 12 gennaio 2017.

al trattamento" riscontrabile all'art. 9, senza specificazioni riguardanti la classe o i costi da sostenere per tali trattamenti.
A tale riguardo si evidenzia come il DPCM sui LEA del 2017 recepisca l'impostazione privilegiata dalla giurisprudenza del Consiglio di Stato, che aveva riconosciuto una sorta di tutela privilegiata all'assistenza farmaceutica ospedaliera nell'ambito dei LEA, poichè assimilabile e facente parte, nel DPCM del 2001, della categoria dell'assistenza ospedaliera.
Ci si riferisce, nello specifico, all'art. 38, comma 2, del DPCM del 2017, che prevede che nelle attività di ricovero ordinario siano garantite tutte le prestazioni cliniche, mediche e chirurgiche, ostetriche, farmaceutiche, strumentali e tecnologiche necessarie ai fini dell'inquadramento diagnostico, della terapia, inclusa la terapia del dolore e le cure palliative, o di specifici controlli clinici e strumentali", riconoscendo implicitamente al paziente il diritto di usufruire delle terapie e dei farmaci più appropriati per le sue condizioni cliniche nell'ambito dell'assistenza ospedaliera.
I LEA sembrano dunque ricomprendere all'interno della nozione di "medicinali necessari al trattamento" erogati dai servizi territoriali ed ospedalieri non solo i medicinali di fascia A, A/H e C, ma anche quelli inclusi in fascia Cnn, istituita dal d. lgs. n. 189/2012 (il cd. decreto Balduzzi) per cercare di risolvere il problema dei tempi lunghi di AIC in Italia per i farmaci già disponibili in altri paesi.
Il decreto Balduzzi ha infatti stabilito che i farmaci devono essere approvati entro 60 giorni dalla pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea dell'approvazione dell'EMA e automaticamente inseriti, e quindi disponibili al cittadino, all'interno della classe Cnn, in attesa della negoziazione del prezzo di rimborso (ammesso che il produttore del farmaco intenda chiederne la rimborsabilità): la fascia Cnn rappresenta dunque un'eccezione al principio di subordinazione dell'AIC al completamento della valutazione di rimborsabilità e di negoziazione del prezzo del medicinale tra l'AIFA e le aziende farmaceutiche.
Ne deriva che la spesa per i farmaci collocati in questa classe, finchè l'iter di negoziazione non si sia concluso, è a totale carico del cittadino o dell'ospedale, obbligato ad assicurarne l'erogazione nell'ambito dei LEA, indipendentemente dall'assenza di rimborso da parte della Regione[186].
Se, dunque, la somministrazione dei farmaci nell'ambito dell'assistenza farmaceutica convenzionata è ricondotta nell'ambito dei LEA (e, dunque,

[186] F. MASSIMINO, *I LEA in materia farmaceutica: giurisprudenza ed evoluzione dal 2001 al 2017,* in (a cura di) G. F. FERRARI (2019), *Osservatorio del farmaco 2019.*

erogata gratuitamente al cittadino perchè a totale carico del SSN) limitamente ai farmaci di fascia A, la somministrazione dei farmaci da parte delle strutture sanitarie pubbliche nell'ambito dei LEA si estende a tutte le categorie di medicinali, garantendo un accesso estremamente ampio alle terapie farmacologiche nell'ambito dell'assistenza ospedaliera.

All'art. 9 del DPCM 12 gennaio 2017 è infatti previsto che il SSN garantisca, qualora non esista una valida alternativa terapeutica, persino i "*medicinali innovativi la cui commercializzazione sia autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale*", ma anche "*i medicinali non ancora autorizzati per i quali siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni clinica di fase 2 e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, qualora per tale indicazione siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase 2*"[187]. L'ultima parte di questa disposizione si riferisce ai cd. farmaci *off-label,* utilizzabili per indicazioni terapeutiche diverse da quelle per cui sono stati autorizzati pur sempre nel rispetto dell'appropriatezza prescrittiva da parte del medico[188].

I livelli essenziali di assistenza come definiti dal DPCM 12 gennaio 2017 delineano insomma un modello di assistenza farmaceutica molto ambizioso che concilia il diritto del paziente a ricevere un trattamento appropriato con la libertà prescrittiva del medico[189], che "*nel praticare la professione medica deve, con scienza e coscienza, perseguire un unico fine: la cura del malato*

[187] Cfr. art. 9, DPCM 12 gennaio 2017.

[188] I farmaci *off-label*, nell'ambito dell'erogazione dei farmaci da parte delle strutture sanitarie pubbliche, sono erogabili a carico del SSN indipendentemente dalla restrizione prevista dall'art. 12, comma 7, del decreto Balduzzi, che prevede che, qualora sia stata autorizzata un'estensione delle indicazioni terapeutiche di un medicinale autorizzato per l'immissione in commercio, "*il medicinale non può essere prescritto per le nuove indicazioni con onere a carico del Servizio sanitario nazionale prima della conclusione della procedura di contrattazione del prezzo e della correlata conferma della rimborsabilità del medicinale medesimo, nonchè della pubblicazione, da parte dell'AIFA, del nuovo prezzo ai sensi della normativa vigente*". Questo avviene ai sensi del rinvio operato dall'art. 9, comma 2, lettera b) del DPCM sui LEA all'art. 1, comma 4-bis della legge n. 648/96. Questa disposizione prevede che siano erogabili a carico del SSN (previo parere della CTS dell'AIFA) i medicinali innovativi già autorizzati in altri Stati, quelli non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i farmaci *off-label* qualora non esista una valida alternativa terapeutica, ma anche (grazie alla modifica introdotta dall'art. 3 della legge n. 79/2014) i farmaci *off-label* in presenza di una valida alternativa terapeutica, purché conformemente alle ricerche condotte dalla comunità medico-scientifica e secondo parametri di economicità e appropriatezza. Si tratta infatti di una prescrizione che deve essere circoscritta a un numero limitato di pazienti che non rispondono alle terapie già approvate per una determinata indicazione, in capo ai quali vi è un diritto di accesso a un farmaco il cui processo regolatorio non sia ancora pienamente concluso.

[189] Cfr. F. MASSIMINO, *I LEA in materia farmaceutica: giurisprudenza ed evoluzione dal 2001 al 2017,* in (a cura di) G. F. FERRARI (2019), *Osservatorio del farmaco 2019.*

utilizzando i presidi diagnostici e terapeutici di cui al tempo dispone la scienza medica, senza farsi condizionare da esigenze di diversa natura"[190].

1.4. Il delicato equilibrio tra la tutela della salute e le esigenze di contenimento della spesa pubblica: la rimborsabilità del farmaco

1.4.1. La rimborsabilità dei farmaci tra competenze statali e regionali

Nella teoria, come si è visto, il modello di assistenza farmaceutica delineato dal DPCM sui LEA del 2017 è fortemente improntato a un accesso al farmaco che sia il più universalistico possibile, nella cornice di un procedimento di definizione dei livelli essenziali ispirato al principio di leale collaborazione tra Stato e Regioni.

É stata infatti evidenziata la necessità del raggiungimento di un'intesa sulla determinazione dei LEA che sia finanziariamente sostenibile per le Regioni, in ultima istanza responsabili per l'erogazione delle prestazioni incluse nei livelli essenziali di assistenza.

Nella pratica, la questione può diventare problematica per le Regioni nella misura in cui sono sempre più "schiacciate" dalle istanze di contenimento della spesa farmaceutica.

Molteplici misure sono state infatti introdotte a partire dagli anni 2000 al fine di contenere la spesa farmaceutica a livello regionale e prevedere dei meccanismi interni di compensazione della spesa eventualmente eccedente il tetto prefissato.

A decorrere dal 2002 la legge n. 405/2001 aveva infatti disposto che l'onere a carico del SSN per l'assistenza farmaceutica territoriale non potesse superare il 13% della spesa sanitaria complessiva[191], e che le Regioni dovessero coprire eventuali disavanzi di gestione "alternativamente o cumulativamente con l'introduzione di misure di compartecipazione alla spesa sanitaria, variazioni dell'aliquota dell'addizionale regionale all'IRPEF e/o altre misure idonee a contenere la spesa, ivi inclusa l'adozione di interventi sui meccanismi di distribuzione dei farmaci"[192].

Lo stesso decreto istitutivo dell'AIFA all'art. 48, comma 1, prevedeva la fissazione dell'onere a carico del SSN per l'assistenza farmaceutica

[190] Nota della Corte di Cassazione, sez. 4 penale, sentenza n. 8254/2011 in materia di responsabilità medica, cit.
[191] Cfr. art. 5, l. n. 405/2001.
[192] Cfr. art. 4, comma 3, l. n. 405/2001.

complessiva ad un valore percentuale del 16%, rideterminabile con decreto del Ministro della Salute[193], con obbligo di ripiano di un eventuale sfondamento pari al 40% in capo alle Regioni e il 60% in capo ai produttori.
Dopo varie modificazioni apportate al tetto della spesa farmaceutica nel corso degli anni[194], le percentuali attualmente vigenti sono contenute nella legge n. 232/2016 (legge di bilancio 2017), che ai commi 398 e 399 ha definito due nuovi tetti della spesa per l'assistenza farmaceutica in vigore dal 2017, nel rispetto di un tetto complessivo pari al 14,85% del Fondo Sanitario Nazionale: il tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti pari al 6,89% del finanziamento (comprensivo della spesa per i farmaci di classe A in distribuzione diretta e per conto) e quello della spesa farmaceutica convenzionata pari al 7,96%.
Ai sensi della disciplina attualmente vigente, un eventuale sforamento del tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti è ripianato per metà dalle Regioni e per l'altra metà dalle aziende farmaceutiche, in condizioni paritarie[195].
Al contrario, in caso di sforamento del tetto della spesa farmaceutica convenzionata, lo sforamento è ripianato per intero dall'intera filiera del farmaco, quindi dalle aziende farmaceutiche, dai grossisti e dai farmacisti proporzionalmente alle quote di spettanza sui prezzi dei farmaci. Nello specifico, i farmacisti e i grossisti ripianano lo sforamento applicando uno sconto sul prezzo del farmaco (sulla base della definizione delle quote di spettanza da parte dell'AIFA), mentre alle aziende farmaceutiche si applica il meccanismo del *payback*, previsto dall'art. 1, comma 796, lett. g), della l. n. 296/2006, in base a cui le aziende si impegnano a versare alle Regioni le somme dovute a fronte della sospensione della riduzione dei prezzi del 5%[196].

[193] Cfr. art. 48, comma 1, d.l. n. 269/2003, convertito con l. n. 326/2003.
[194] Cfr. a riguardo S. D. EMPOLI, M. R. D. PORTA (2019), *I numeri di farmaci*, in (a cura di) G. F. FERRARI (2019), *Osservatorio del farmaco 2019*, p. 190. Si ricorda la legge n. 222/2007 che, a partire dal 2008, introduceva una distinzione tra spesa farmaceutica territoriale e ospedaliera e creava il sistema dei budget aziendali annuali, determinati dall'AIFA per ogni azienda in base al volume e al prezzo dei medicinali venduti nel corso dell'anno precedente. Il budget costituiva dunque il rimborso annuale riconosciuto a ciascuna azienda dallo Stato, la cui somma era pari all'onere a carico dello Stato per l'assistenza farmaceutica a livello nazionale. Cfr. inoltre G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, p. 197 ss.
[195] Cfr. L. PACE (2017), *I vincoli della spesa e le esigenze di bilancio nelle dinamiche della spesa farmaceutica*, in *Diritto e Società*, fascicolo n.1/2017, pp. 124-125; M. DELSIGNORE, *La regolazione dei prezzi dei farmaci*, in *Rivista della regolazione dei mercati*, fascicolo n. 2/2014.
[196] Con la determina AIFA n. 26/206, infatti, per favorire il ripiano dello sforamento del tetto di spesa, l'Agenzia aveva disposto uno sconto del 5% sul prezzo al pubblico dei farmaci erogati in regime di rimborsabilità dal SSN. Successivamente, la l. n. 296/2006 ha consentito alle aziende farmaceutiche di sospendere tale riduzione dei prezzi del 5% a fronte del

Per fare i conti con le esigenze di contenimento della spesa e per avere accesso al finanziamento integrativo statale al fondo sanitario[197], le Regioni, sulle quali ricade l'onere di ripianamento della spesa eventualmente eccedente il tetto prefissato, hanno cercato a più riprese di limitare la rimborsabilità di alcuni farmaci di classe A, scardinando il bilanciamento delle competenze Stato-Regioni posto a tutela dei livelli essenziali di assistenza.

La giurisprudenza amministrativa, come si è accennato[198], ha interpretato l'art. 6 della l. n. 405/2001 già citato escludendo ogni margine di discrezionalità delle regioni sulla rimborsabilità dei farmaci essenziali, mentre il giudice costituzionale ha ammesso una differenziazione in senso limitativo, pur nel rispetto dei limiti procedurali imposti dalla norma.

Questi limiti consistono nella presenza di un fine di contenimento della spesa farmaceutica regionale e nella determinazione dell'AIFA sui farmaci eventualmente escludibili dal regime di rimborsabilità previa valutazione, da parte dell'Agenzia stessa, della presenza di medicinali concedibili "*aventi attività terapeutica sovrapponibile secondo il criterio delle categorie terapeutiche omogenee*"[199].

Tale orientamento è stato ribadito dal giudice costituzionale da ultimo con la sentenza n. 44/2010, con particolare riferimento a una serie di provvedimenti regionali che avevano stabilito un limite di rimborsabilità da parte del SSR per i farmaci inibitori della pompa protonica, confermando l'orientamento già espresso nella sopra citata sentenza n. 271/2008.

Autorevole dottrina ha a riguardo affermato che, a prescindere che si abbia a che fare con un aggiornamento del prontuario o con l'emandazione di raccomandazioni, "*qualsiasi decisione regionale che possa limitare la prescrizione o la rimborsabilità di un medicinale è subordinata all'esistenza*

versamento di un importo dello stesso valore (il cd. *payback*) direttamente alle Regioni. Cfr. a riguardo: M. DELSIGNORE (2014), *La regolazione dei prezzi dei farmaci*, in *Rivista della regolazione dei mercati*, fascicolo n. 2/2014; G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, p. 197 ss.; M. CELEPIJA (2020), *Profili giuridici per l'analisi della vicenda Sofosbuvir: contesto, istituti, attori e criticità. Verso un ripensamento del ruolo pubblico in materia di definizione dei prezzi dei farmaci?*, in *Rivista Federalismi.it*, reperibile *online*.

[197] Si evidenzia infatti l'art. 48 della l. n. 326/2003 che al comma 5, lettera f), prevedeva che l'accesso da parte delle Regioni al finanziamento integrativo statale fosse subordinato all'adozione di misure di contenimento della spesa farmaceutica e alla copertura ad esse spettante (allora pari al 40%) dello sforamento del tetto di spesa.

[198] Cfr. infra § 1.3, p. 30.

[199] Cfr. art. 6, comma 1, l. n. 405/2001.

di un preventivo giudizio con cui l'AIFA abbia attestato la sua equivalenza con un altro farmaco già autorizzato per le stesse indicazioni"[200].

Trattasi di un punto su cui la giurisprudenza costituzionale e quella amministrativa sostanzialmente convergono: in assenza del giudizio di equivalenza dell'AIFA, gli interventi regionali si pongono in contrasto con quanto previsto dalla Costituzione all'art. 117, comma 2, lettera m) sulla definizione in capo allo Stato dei livelli essenziali delle prestazioni, pur sempre ispirata, come si è visto, al principio di leale collaborazione.

É infatti l'AIFA ad avere la competenza esclusiva, a livello nazionale, nella valutazione scientifica, nell'approvazione e nella classificazione dei farmaci ai fini della rimborsabilità, anche ai sensi dell'art. 48, comma 5, del suo decreto istitutivo, il d.l. n. 269/2003.

Seppur non esplicitamente affermato tra le finalità di costituzione dell'Agenzia all'art. 48, comma 2, del d.l. n. 269/2003[201], si può dedurre dal titolo dell'articolo 48 che la istituisce ("*Tetto di spesa per l'assistenza farmaceutica*") che l'AIFA sia stata istituita anche al fine di contenere la spesa farmaceutica[202].

Nell'ottica del contenimento della spesa farmaceutica, un ruolo cruciale è giocato dalla determinazione del prezzo dei medicinali rimborsabili a carico del SSN, che avviene dopo l'approvazione della CTS circa l'efficacia e la sicurezza del farmaco, affrontata nel primo paragrafo del presente elaborato.

Il *pricing* dei medicinali rimborsabili è oggetto di un processo di negoziazione[203] tra l'AIFA e l'azienda produttrice introdotto dalla legge n. 662/1996[204], che è previsto dall'art. 48, comma 33, del d.l. n. 269/2003

---

[200] F. MASSIMINO (2018), *Il Consiglio di Stato rimuove i limiti all'accesso regionale dei medicinali,* in *Sanità pubblica e privata,* n. 3/2018.

[201] Le finalità dell'Agenzia esplicitate dall'art. 48, comma 2, del suo decreto istitutivo sono infatti quelle di "garantire l'unitarietà delle attività in materia di farmaceutica e di favorire in Italia gli investimenti in ricerca e sviluppo".

[202] L'Agenzia ha inoltre il compito di sorvegliare l'andamento delle vendite (grazie al supporto dei dati forniti dall'Osservatorio sull'impiego dei medicinali, OSMED), monitorando la spesa farmaceutica territoriale ed ospedaliera a carico del SSN, ai sensi dell'art. 48, comma 5, lettera b) della l. n. 326/2003.

[203] Per completezza si precisa che, prima dell'adozione del regime dei prezzi negoziati, l'art. 8, comma 12, della legge n. 537/93 prevedeva per i farmaci di classe A) un regime dei prezzi sorvegliati, secondo le modalità e i criteri indicati dalla delibera CIPE del 30 gennaio 1997, n. 5, poi sostituita dalla delibera CIPE del 1° febbraio 2001, n. 3, vigente fino al 24 luglio di quest'anno e a partire da tale data abrogata dal Decreto interministeriale del 2 agosto 2019 recante "*criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale*". Prima della legge n. 537/93, vigeva invece il regime dei prezzi amministrati.

[204] L'art. 1, comma 41, della legge n. 662/1996 prevedeva che "*i medicinali sottoposti alla procedura di autorizzazione di cui al regolamento CEE n. 2309/93 sono ceduti dal titolare*

(istitutivo dell'AIFA), il quale a sua volta rimanda, per i criteri e le modalità del processo di negoziazione, alla delibera CIPE 1° febbraio 2001, n. 3, recante "*individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci*".

L'organo dell'AIFA competente per la contrattazione del prezzo dei medicinali rimborsabili con le aziende farmaceutiche è il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR), che conduce il processo di negoziazione del prezzo con le aziende per i farmaci in fascia A e H[205].

Ai sensi della citata delibera CIPE del 2001, l'azienda è tenuta a presentare un dossier che includa una serie di informazioni necessarie per la conduzione e la conclusione dell'iter negoziale.

Le informazioni riguardano il rapporto costo-efficacia del farmaco (che deve dimostrarsi favorevole in tutti i casi, a prescindere dalla presenza o meno nel prontuario di farmaci volti a trattare la medesima patologia), gli investimenti in ricerca e sviluppo (R&S) condotti dall'azienda, la presenza di un rapporto rischio/beneficio più favorevole rispetto ad altri farmaci eventualmente già disponibili per le stesse indicazioni, oltre alla stima delle quote di mercato acquisibili e una valutazione dell'impatto economico sul SSN.

Quest'ultimo fattore ricopre un'importanza centrale nella definizione dei contratti sul prezzo rimborsabile negoziati tra l'Agenzia e le aziende farmaceutiche.

La delibera CIPE del 2001 prevede infatti la possibilità che i contratti stipulati contengano una specifica clausola volta a garantire che l'esborso a carico del SSN si mantenga entro una certa soglia limite, compatibile con le esigenze finanziarie del sistema e quelle di contenimento della spesa pubblica farmaceutica[206].

Tenuto conto dell'impatto economico del farmaco sul SSN, l'AIFA può proporre riduzioni dei prezzi di altri prodotti dell'azienda ammessi a rimborso

---

dell'autorizzazione ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo criteri stabiliti dal CIPE, entro il 31 gennaio 1997. Le quote di spettanza, per aziende farmaceutiche, grossisti e farmacisti, sul prezzo di vendita al pubblico, al netto dell'IVA, dei medicinali di cui al presente comma, sono stabilite dal CIPE [...]. In caso di mancato accordo, il medicinale è collocato nella classe c) di cui all'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537".

[205] Per i farmaci in fascia C, che non sono rimborsabili a carico del SSN, la fissazione del prezzo da parte dell'azienda farmaceutica è totalmente libera per quelli senza obbligo di prescrizione (SOP), mentre è subordinata a certe condizioni per i farmaci con obbligo di prescrizione (per esempio, l'aumento del prezzo può avvenire solo per anni dispari). Cfr. art. 1, comma 3, legge n. 149/2005.

[206] F. MASSIMINO (2012), *I contratti per i prezzi rimborsabili delle specialità medicinali e gli accordi di prezzo e rimborso condizionato*, in *Sanità pubblica e privata*, 2012.

il cui prezzo non sia ancora stato negoziato[207] o, ancora, stipulare degli accordi che stabiliscano "una relazione funzionale tra prezzo e variazione dei volumi di vendita"[208], come i cd. accordi prezzo-volume, sulla base di cui il prezzo del farmaco diminuisce all'aumentare dei volumi di vendita.
La dottrina ha a riguardo evidenziato come, seppur l'impresa abbia la facoltà di stabilire liberamente il prezzo del farmaco, quest'ultimo venga ammesso al regime di rimborsabilità solo entro i limiti stabiliti dallo Stato ispirati da una restrittività crescente, soprattutto alla luce della necessità di rispettare i parametri finanziari imposti da Maastricht, che "*ha suggerito al legislatore di introdurre misure draconiane sulla spesa farmaceutica, anche attraverso molteplici interventi di riduzione dei prezzi rimborsabili dei medicinali*"[209].
Tra questi si rinviene, per esempio, la già citata determina AIFA n. 26/2006, che ha disposto uno sconto del 5% sul prezzo al pubblico dei medicinali rimborsabili dal SSN.
Si vuole tralasciare la portata del dibattito giurisprudenziale sulle riduzioni di prezzo autoritative imposte dall'AIFA, considerate come costituzionalmente legittime dalla Corte costituzionale in considerazione del fatto che "*la sfera di autonomia privata non riceve dall'ordinamento una protezione assoluta, sì che la sua lamentata compressione nella determinazione del prezzo non è costituzionalmente illegittima quando si riveli preordinata a consentire il soddisfacimento contestuale di una pluralità di interessi costituzionalmente rilevanti"*[210].
Preme piuttosto concentrarsi su un altro aspetto per così dire "intrinseco" all'iter negoziale tra l'AIFA e le aziende farmaceutiche, ossia la posizione *de facto* superiore dell'azienda farmaceutica all'interno del processo di negoziazione.

1.4.2. Il regime dei prezzi negoziati: il rischio dello "svuotamento" della portata normativa del diritto alla salute

Parte della dottrina ritiene che il superamento del divieto di brevettabilità, avvenuto contando sulla possibilità di interventi autoritativi pubblici per calmierare i prezzi, rischi ora, in un regime di prezzi negoziati tra l'AIFA e

[207] Art. 1, comma 4, Delibera CIPE n. 3 del 1° febbraio 2001.
[208] *Ivi*, comma 5.
[209] F. MASSIMINO (2012), *I contratti per i prezzi rimborsabili delle specialità medicinali e gli accordi di prezzo e rimborso condizionato*, in *Sanità pubblica e privata*, 2012.
[210] *Ibidem*.

l'azienda, di tradursi in uno strumento di perseguimento del profitto e speculazione finanziaria da parte delle aziende farmaceutiche.
Conviene fare un passo indietro per tornare alla sentenza n. 20/1978 della Corte Costituzionale, che ha dichiarato illegittimo il divieto di brevettabilità dei farmaci, rimasto in vigore fino al 1978[211].
Alla base del divieto di brevettabilità c'era il timore che "ciarlatani, speziali e segretisti" approfittassero del brevetto per smerciare prodotti non efficaci per la salute, creando speculazioni economiche a danno dei malati, oltre ad una visione altamente idealistica della ricerca medica sulla base di cui all'inventore non spetti nessuna forma di remunerazione economica[212].
A fronte di diciotto ricorsi da parte di diverse aziende farmaceutiche aventi come oggetto la negazione del brevetto di farmaci, con la sentenza n. 20/1978 la Corte Costituzionale dichiarò illegittimo il divieto di brevettabilità di cui all'art. 14 del r.d. n. 1127/1939[213].
Nel dispositivo della sentenza, il giudice costituzionale richiamò la violazione di diversi parametri costituzionali e indicò una serie di adeguamenti volti a scongiurare i rischi del regime brevettuale dei farmaci, prevalentemente connessi a logiche di profitto e di speculazione economica da parte delle aziende.

---

[211] Già il Regno di Sardegna, con la l. n. 782/1855 (estesa alla Lombardia con r.d. n. 3731/1859) aveva previsto all'art. 6 il divieto di brevettabilità dei medicinali. Il divieto venne poi confermato dal r.d. 29 giugno 1939 n. 1127, art. 14, recante norme sulla proprietà intellettuale, e abrogato solo nel 2005 dall'art. 2585 del Codice della proprietà intellettuale. Quest'ultimo prevede che "*possono costituire oggetto di brevetto le nuove invenzioni atte ad avere un'applicazione industriale, quali un metodo o un processo di lavorazione industriale, una macchina, uno strumento, un utensile o un dispositivo meccanico, un prodotto o un risultato industriale e l'applicazione tecnica di un principio scientifico, purché essa dia immediati risultati industriali*". Rileva inoltre, in tema di brevettabilità dei farmaci, l' *Agreement on Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights* (Accordo TRIPS), un trattato internazionale relativo agli aspetti dei diritti di proprietà intellettuale attinenti al commercio, promosso dall'Organizzazione Mondiale del Commercio e ratificato dall'Italia con legge n. 747/1994. Questo accordo costituisce il tentativo di armonizzazione più ambizioso in tema di diritti di proprietà intellettuale, tra cui i diritti brevettuali. Cfr. a riguardo A. VALERIANI (2018), *Accordo TRIPs e Diritto alla Salute: una lettura alla luce dei Diritti dell'Uomo*, in *Ius in itinere – Rivista giuridica online*; A. CAUDURO (2017), *L'accesso al farmaco*;
[212] Cfr. R. PARDOLESI, *Sul divieto di brevettazione di farmaci*, in *Foro.it*., 1978, ma anche A. CAUDURO (2018), *Il paradigma del farmaco orfano*, in *Costituzionalismo.it*, n. 1/2018;
[213] C. CASONATO (2017), *I farmaci, tra speculazioni e logiche costituzionali*, in *Rivista AIC*, n. 4/2017.

Senza pretese di esaustività sui numerosi parametri[214] richiamati dalla Corte nella presente pronuncia, si intende soffermarsi su un argomento di particolare interesse nel ragionamento del giudice.
Rileva il richiamo alla necessità di promuovere la ricerca scientifica e tecnica di cui all'art. 9 della Costituzione che, a detta della Corte, si poneva in contrasto con l'art. 14, comma 1, della l. n. 1127/1939.
Infatti, affermò il giudice costituzionale, all'interesse alla tutela della salute "*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*"[215], tanto essenziale per assicurare il progresso nella produzione farmaceutica, quanto "sacrificata" dalla disciplina allora vigente.
La Corte ha poi indicato una serie di adeguamenti volti a scongiurare i rischi connessi alla brevettabilità dei farmaci a scapito del diritto alla salute, tra cui "*l'espropriazione dei diritti di brevetto per ragioni di pubblica utilità, nonché il sistema delle licenze obbligatorie e l'introduzione, a somiglianza di quanto é disposto in altri paesi europei, a forme speciali di licenza obbligatoria non esclusiva*"[216] .
Per scongiurare la preoccupazione riguardante il legame causa-effetto tra brevettabilità del farmaco e livello dei prezzi, venne poi rilevato come non corrispondesse a realtà "*la preoccupazione di favorire il "rincarimento" dei prezzi dei medicinali [...], perchè i prezzi dei prodotti farmaceutici sono determinati e modificati di imperio sia in base alle leggi sanitarie sia per effetto della normativa sul Comitato interministeriale prezzi*"[217].
Vigeva infatti allora un regime dei prezzi amministrati, entro cui i prezzi dei farmaci rimborsabili dal neoistituito SSN erano autoritativamente determinati dal Comitato interministeriale prezzi (CIP) entro 90 giorni dalla presentazione

[214] Tra essi, per esempio, il principio di uguaglianza di cui all'art. 3, nella misura in cui "il legislatore non si sia dato di escludere dalla brevettabilità le invenzioni in materia alimentare o, più ancora, quelle relative ai presidi medico-chirurgici" e, in generale, il più vasto genere delle invenzioni insdustriali. A tale riguardo la Corte ha richiamato un'affermazione di Antonio Scialoja, commissario regio per il dibattito alla Camera, che affermò che "se egli é vero che l'inventore di un processo acconcio a guarentire dal deperimento una materia qualunque ha diritto a conseguire una privativa, per qual motivo dovrebbe essere spogliato di simil diritto l'inventore di una medicina atta a conservare la vita dell'uomo?".
[215] Cfr. *Considerato in diritto n. 5,* sent. Corte Cost. n. 20/78.
[216] *Ibidem.*
[217] *Ibidem.*

della domanda per la determinazione del prezzo da parte dell'azienda titolare dell'AIC di un dato farmaco[218].

Parte della dottrina ha evidenziato come l'assetto attuale del mercato dei farmaci, caratterizzato da un regime dei prezzi negoziati, giunga a contraddire l'impianto complessivo della sentenza appena esaminata e "*a scontrarsi con la prospettiva costituzionale che vede la priorità del principio personalista e del diritto alla salute su mere logiche speculative*"[219].

In accordanza con la dottrina[220], si ritiene che il rischio dello "svuotamento" della portata normativa del diritto alla salute ex art. 32 non emerga soltanto in relazione alla giurisprudenza sul diritto alla salute come diritto finanziariamente condizionato[221], ma anche in relazione alle dinamiche di fissazione dei prezzi dei farmaci[222], articolate intorno a un processo di negoziazione tra AIFA e aziende farmaceutiche.

É indicativa in tal senso la vicenda del farmaco sofosbuvir (commercializzato in Italia dal novembre 2014 con la denominazione di Sovaldi) destinato al trattamento dell'Epatite C, il cui brevetto era detenuto dall'azienda farmaceutica Gilead.

Il sofosbuvir è stato definito dall' AIFA come "farmaco dal costo insostenibile", pari a diverse decine di migliaia di euro a paziente per un singolo ciclo di terapia: in un primo momento, infatti, il SSN italiano fu in

---

[218] F. A. ROVERSI MONACO (1995), *Procedimento di determinazione del prezzo dei farmaci*, in Seminari di studi giuridici in materia di farmaci.

[219] M. CELEPIJA (2020), *Profili giuridici per l'analisi della vicenda Sofosbuvir: contesto, istituti, attori e criticità. Verso un ripensamento del ruolo pubblico in materia di definizione dei prezzi dei farmaci?*, in *Rivista Federalismi.it*, reperibile *online*; C. CASONATO (2017), *I farmaci, tra speculazioni e logiche costituzionali*, in *Rivista AIC*, n. 4/2017, cit. p. 2.

[220] M. CELEPIJA (2020), *Profili giuridici per l'analisi della vicenda Sofosbuvir: contesto, istituti, attori e criticità. Verso un ripensamento del ruolo pubblico in materia di definizione dei prezzi dei farmaci?*, in *Rivista Federalismi.it*, reperibile *online*.

[221] La giurisprudenza sul diritto alla salute come diritto finanziariamente condizionato concepisce il vincolo finanziario come un dato oggettivo, preesistente, che influenza il carattere graduale della realizzazione del diritto alla salute, e che dunque rischia di "determinare lo "schiacciamento" della dimensione normativa della tutela della salute (il suo dover essere) su dati di carattere eminentemente effettuale, considerati nella loro mera preesistenza e staticità", così: D. MORANA (2018), *La salute come diritto costituzionale*, cit., p. 85; si veda inoltre S. BARBARESCHI, *Tecniche argomentative della Corte costituzionale e tutela dei diritti sociali condizionati. Riflessioni a partire dal diritto alla salute*, in *Rivista Federalismi.it*, n. 13/2018, reperibile *online*; M. LUCIANI (1995), *Sui diritti sociali*, in *Studi in onore di Manlio Mazziotti Di Celso*, vol. II, p. 126 ss.; R. BIN (1992), *Diritti e argomenti, Il bilanciamento degli interessi nella giurisprudenza costituzionale*.

[222] M. CELEPIJA (2020), *Profili giuridici per l'analisi della vicenda Sofosbuvir: contesto, istituti, attori e criticità. Verso un ripensamento del ruolo pubblico in materia di definizione dei prezzi dei farmaci?*, in *Rivista Federalismi.it*, reperibile *online*.

grado di garantire la rimborsabilità di Sovaldi solamente ai pazienti in condizioni più gravi[223].

É stato evidenziato come il prezzo di vendita del sofosbuvir fosse riconducibile "*ad uno mero e distorsivo sfruttamento commerciale*"[224] da parte dell'azienda: il costo del farmaco non sembrava infatti essere giustificato dagli investimenti e dalle spese effettuate da Gilead, bensì era riconducibile a mere logiche speculative, "*le stesse logiche che la Corte Costituzionale aveva voluto scongiurare nella sentenza n. 20/1978*"[225].

Tuttavia, davanti alla possibilità di curare una platea così vasta di assistiti, risultava evidentemente non contemplabile l'ipotesi che l'AIFA rinunciasse a concludere un accordo sul prezzo del sofosbuvir, negando così la rimborsabilità di un medicinale rivoluzionario che avrebbe potenzialmente potuto curare una platea così ampia di individui.

Questo ha consentito all'azienda farmaceutica Gilead di ricoprire una posizione negoziale privilegiata, che facesse leva sul vincolo all'acquisto da parte dello Stato.

La vicenda del Sofosbuvir mostra dunque come la questione della rimborsabilità del farmaco celi un quadro estremamente complesso che va oltre la "*statica*" considerazione del vincolo delle risorse finanziarie disponibili, dipendendo anche dalle dinamiche di negoziazione dei prezzi entro cui l'azienda, a seconda dei casi, può ricoprire una posizione negoziale privilegiata.

Il tema della rimborsabilità diventa ancora più delicato per quei farmaci che, a differenza di sofosbuvir, sono destinati a curare una platea molto più ristretta di pazienti, in cui le considerazioni di carattere etico-distributivo arrivano ad assumere un peso preponderante.

Più in generale, la vicenda di Sovaldi[226] dimostra come, anche in assenza di valide alternative terapeutiche, le valutazioni economiche inevitabilmente influenzino le decisioni pubbliche, mettendo a repentaglio la garanzia dell'accesso al farmaco e la realizzazione del diritto alla salute nel suo nucleo essenziale.

---

[223] L. BUSATTA (2019) , *Farmaci off-label ed equilibrio interno dei sistemi sanitari: la parola della Corte di Giustizia*, in DPCE *online*, aprile 2019, p. 12.

[224] C. CASONATO (2017), *I farmaci, tra speculazioni e logiche costituzionali*, in *Rivista AIC*, n. 4/2017, cit. p. 5.

[225] *Ibidem*.

[226] Si tralasciano, in questa sede, le considerazioni riguardanti il presunto "mero e distorsivo sfruttamento commerciale" messo in campo dall'azienda produttrice di Sovaldi per seguire logiche di profitto e speculazione economica. Per questo si rimanda a C. CASONATO (2017), *I farmaci, tra speculazioni e logiche costituzionali*, in *Rivista AIC*, n. 4/2017.

Capitolo 2

Il farmaco orfano

2.1. Il regime speciale del farmaco orfano

Nel capitolo precedente ci si è concentrati sull'evoluzione della disciplina del farmaco nell'ordinamento italiano. Si è evidenziata la particolarità della natura giuridica del farmaco quale bene, da un lato come oggetto di rapporti economici al contempo funzionale al soddisfacimento del diritto alla salute, dall'altro come oggetto di un particolare regime di protezione a fronte della pericolo di arrecare lesioni alla salute individuale e collettiva.
Un focus particolare è stato dedicato all'istituto dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dunque alla necessità di un intervento amministrativo preventivo (ossia il rilascio dell'autorizzazione prima dell'immissione in commercio) volto a prevenire, quanto più possibile in base allo stato delle conoscenze ed evidenze scientifiche più aggiornate, un potenziale danno alla salute individuale e/o collettiva.
Successivamente, si è affrontato il tema dell'accesso al farmaco da una prospettiva costituzionale, evidenziando l'inconciliabilità tra l'esigenza di garantire l'accesso al farmaco all'utenza in condizioni di uguaglianza sostanziale e la necessità di mantenere la stabilità dell'equilibrio economico e finanziario, con il rischio di svuotare il diritto alla salute della sua fondamentalità.
Come si è accennato, la questione assume particolare rilievo per la rimborsabilità di farmaci dal costo molto elevato, ancora di più nella misura in cui rappresentano l'unica valida alternativa terapeutica per la cura di una determinata patologia.
Per questa ragione, l'accesso a determinate tipologie di farmaci particolarmente costosi rappresenta una delle più grandi sfide di sostenibilità per i sistemi sanitari, sempre più schiacciati tra le pressanti esigenze di sostenibilità finanziaria e la necessità di garantire la tutela della salute con accesso alle cure in condizioni di eguaglianza sostanziale, determinando potenziali ricadute in termini di riduzione di un'effettiva eguaglianza nell'accesso al farmaco.
In questo capitolo preme specificamente evidenziare come il bilanciamento in questione presenti una certa complessità in riferimento al settore dei farmaci orfani. Si partirà dalla definizione di farmaco orfano e, successivamente, si enucleranno le ragioni che giustificano l'adozione di un regime speciale per

questa tipologia di farmaci. Ci si concentrerà poi sui requisiti specifici che un farmaco deve possedere ottenere la qualifica di medicinale orfano ai sensi della normativa vigente e sulla relativa procedura.
Successivamente, a seguito di un breve excursus sulla normativa statunitense in materia (che rappresenta il modello storico di riferimento[227]), si analizzerà la normativa vigente a livello europeo e italiano.
Un focus particolare sarà infine posto sulla questione della rimborsabilità del farmaco orfano, che assume un profilo estremamente complesso e delicato, in quanto le scelte di rimborsabilità giungono spesso a sollevare, come si vedrà a breve, interrogativi di natura morale ed etica, oltre che problemi più strettamente attinenti ai profili medico-sanitario, economico-finanziario e della libertà di iniziativa economica privata[228].
La complessa interazione che si instaura tra questi profili nel settore dei farmaci orfani rende ancora più arduo, rispetto a quanto avviene per farmaci "comuni", un loro bilanciamento da parte del legislatore.

2.1.1 La definizione di farmaco orfano

Si definisce farmaco orfano un farmaco destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di una malattie rara[229], intesa come un' "*affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità*"[230].
Come emerge dall'art. 3, par. 1, lett. a), ma anche dal considerando numero 5[231], del Regolamento (CE) n. 141/2000, del 16 dicembre 1999, concernente i

[227] A. PARZIALE (2019), *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*, in *Rivista Contratto e impresa, n. 4-5/2016*, reperibile *online*.
[228] L. SCAFFARDI, G. FORMICI (2017), *Farmaci orfani nel panorama europeo e nazionale: alla ricerca di un delicato equilibrio*, in *Rivista elettronica Amministrazione in cammino*.
[229] Cfr. sul tema: G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, p. 30 ss; A. CAUDURO (2017), *L'accesso al farmaco*, p. 92 ss.; A. PERFETTI (2017), *La tutela della salute nell'Unione europea attraverso l'azione nel campo delle malattie rare*, in *DPCE on line*, n. 1/2017; A. PARZIALE (2019), *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*, in *Rivista Contratto e impresa, n. 4-5/2016*, reperibile *online*; S. PANUNZIO, G. RECCHIA (2007), *Malattie rare: la ricerca tra etica e diritto - Atti del Convegno di studi, Roma, 14 febbraio 2006*.
[230] Art. 3, par. 1, lett. a) del Regolamento (CE) n. 141/2000.
[231] Ai sensi del considerando numero 5 del Regolamento n. 141/2000, infatti, "*una diffusione non superiore a 5 casi su 10.000 individui è di norma considerata come soglia adeguata*". Tuttavia, è previsto che anche i medicinali per la cura di una affezione potenzialmente letale, gravemente invalidante o grave e cronica con una prevalenza superiore a 5/10.000 dovrebbero beneficiare di incentivi.

medicinali orfani, nell'Unione Europea una patologiaè dunque considerata rara se non supera la soglia di 5 casi su 10.000 individui.
La soglia di rilevanza di una patologia in termini di malattia rara varia, in realtà, da paese a paese, ma non sono riscontrabili differenze particolarmente significative: negli Stati Uniti questa soglia è pari ad approssimativamente 7,5 casi ogni 10.000, in Giappone a circa 4 casi ogni 10.000, in Australia a 1,2 casi ogni 10.000 persone[232].
Nonostante le malattie rare abbiano, per definizione, una bassa diffusione, una porzione molto vasta della popolazione mondiale ne è affetta. Secondo l'OMS, le malattie rare rappresentano circa il 10% delle patologie conosciute e diagnosticate, e si stima[233] che ad oggi siano circa 7000 che colpiscono 350 milioni di individui in tutto il mondo[234]. Per molte di queste malattie, peraltro, non esistono ancora terapie efficaci.
Si tratta comunque di stime molto difficili da effettuare alla luce di una serie di limiti dovuti proprio alla rarità di queste patologie, e alle relative difficoltà di specifica classificazione, in quanto si presentano molto frammentate dal punto di vista genetico[235] ed estremamente difficili da diagnosticare e distinguere in modo specifico.
L'aumento del numero delle malattie rare identificate, che va di pari passo con l'aumento del progresso della scienza medica, fa inoltre emergere un ulteriore profilo problematico, relativo alla difficile catalogazione di tutte le patologie rare ad oggi identificate[236].

---

[232] Cfr. A. SANDULLI (2019), *Orphan drugs for the treatment of rare diseases. A comparative public law perspective*, in *Italian Journal of Public law*, n. 2/2019.
[233] Queste stime sono state effettuate grazie alla presenza di diverse banche dati internazionali: tra queste, rileva in particolar modo la banca dati *Orphanet*, un portale di riferimento a livello internazionale che fornisce dati attendibili e di qualità al fine di aumentare la conoscenza nel settore delle malattie rare.
[234] L. SCAFFARDI, G. FORMICI (2017), *Farmaci orfani nel panorama europeo e nazionale: alla ricerca di un delicato equilibrio*, in *Rivista elettronica Amministrazione in cammino*.
[235] Si pensi, per esempio, che nell'ambito della fibrosi cistica (una delle malattie rare genetiche più diffuse), esiste un numero estremamente elevato di mutazioni: quelle note ad oggi sono più di 900 e molte di esse sono "ultra-rare", mentre molte altre sono ancora sconosciute.
[236] Così: L. SCAFFARDI, G. FORMICI (2017), *Farmaci orfani nel panorama europeo e nazionale: alla ricerca di un delicato equilibrio*, in *Rivista elettronica Amministrazione in cammino*, p. 2. Nella classificazione internazionale attualmente utilizzata a livello internazionale (ICD-10), molte patologie rare identificate sono infatti ancora assenti: per questa ragione, l'OMS e l'UE stanno lavorano ad una catalogazione che contenga il maggior numero possibile di patologie rare conosciute.

I farmaci destinati a curare le patologie rare sono definiti "orfani" perchè rispondono ad un bisogno di salute pubblica[237] anche se, in normali condizioni di mercato, le aziende farmaceutiche non avrebbero interesse a investire nella ricerca e sviluppo di questi farmaci destinati a una platea molto ristretta di pazienti[238].

Risultainsomma anti-economico per l'azienda sostenere costi di ricerca e sviluppo elevati[239] a fronte di una domanda statisticamente bassa, che rende difficile ottenere un buon margine di profitto e persino coprire gli ingenti costi dell'investimento stesso: non a caso, i farmaci orfani vengono definiti anche *uneconomic drugs*.

Agli elevati costi e rischi dell'investimento si affiancano inoltre notevoli difficoltà nell'ambito delle sperimentazioni cliniche[240], a causa della scarsità e dell'eterogeneità dei pazienti *target* dei farmaci orfani.

Ne deriva che, in assenza di adeguati incentivi per la produzione e la commercializzazione di farmaci orfani, si corre il rischio di lasciare prive di terapie efficaci determinate categorie di pazienti, aventi invece diritto a cure di qualità, efficaci e sicure alla pari degli altri pazienti.

Questa pericolosa eventualità giustifica il regime speciale applicabile ai farmaci orfani a livello nazionale e sovranazionale, ossia tutte quelle forme di intervento pubblico poste a garanzia della produzione e commercializzazione dei farmaci orfani e, dunque, dell'accesso al farmaco da parte dei malati rari

---

[237] G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, p. 32 ss.

[238] Il Regolamento CE 41/2000, al considerando numero 1, afferma che "alcune affezioni si manifestano con tale rarità da non consentire che i costi di sviluppo e commercializzazione di un medicinale destinato alla relativa diagnosi, profilassi o terapia siano recuperati con le probabili vendite; l'industria farmaceutica non sarebbe disposta a sviluppare il medicinale alle normali condizioni di mercato; tali medicinali sono pertanto definiti «orfani»". Cfr. inoltre a riguardo: A. PERFETTI (2017), *La tutela della salute nell'Unione europea attraverso l'azione nel campo delle malattie rare*, in *DPCE on line*, n. 1/2017; A. PARZIALE (2019), *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*, in *Rivista Contratto e impresa, n. 4-5/2016*, reperibile *online*; J. M. GRAF VON DER SCHULENBERG, M. FRANK (2015), *Rare is frequent and frequent is costly: rare diseases as a challenge for health care systems*, reperibile *online* su: https://link.springer.com/article/10.1007/s10198-014-0639-8.

[239] Bisogna infatti considerare che il processo di sviluppo di un farmaco, oltre ad essere un investimento ad elevato rischio di insuccesso, è estremamente costoso e lungo: tra l'identificazione di un prototipo e la commercializzazione del farmaco possono passare fino a 15 anni.

[240] L. SCAFFARDI, G. FORMICI (2017), *Farmaci orfani nel panorama europeo e nazionale: alla ricerca di un delicato equilibrio*, in *Rivista elettronica Amministrazione in cammino*.

in condizioni di eguaglianza[241] con gli altri pazienti, di cui si parlerà più approfonditamente nel paragrafo successivo.
Definita la nozione di farmaco orfano e le ragioni alla base della necessità di un regime speciale ad esso applicabile, preme ora concentrarsi sui requisiti che un farmaco deve possedere per essere qualificato come orfano ai sensi della normativa vigente e sul relativo procedimento amministrativo europeo finalizzato al conseguimento di questa qualifica.
Infatti l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale orfano, la cui procedura verrà analizzata nel capitolo successivo, è preceduta dall'assegnazione della qualifica di medicinale orfano[242].
L'assegnazione della qualifica di medicinale orfano avviene secondo una serie di criteri enucleati dall'art. 3 del Regolamento n. 141/2000 e nell'ambito di una specifica procedura prevista dall'art. 5 del medesimo regolamento, ed essa non implica automaticamente il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco, soggetto alla comprovata soddisfazione di criteri di qualità, efficacia e sicurezza.
Come precisato dalla Comunicazione 2016/7253 della Commissione sull'applicazione degli articoli 3, 5 e 7 del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani[243] (d'ora in poi "Comunicazione della Commissione del 2016"), l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano è uno strumento atto a "*individuare in modo trasparente i prodotti candidati e far sì che possano beneficiare di incentivi finanziari*"[244] che può avvenire in qualsiasi fase dello sviluppo del medicinale prima della richiesta

[241] La garanzia di eguaglianza nell'accesso al farmaco è ricavabile dall'art. 32 Cost. e dall'art. 1 della legge n. 833/78, che pone la dignità, la libertà della persona umana e l'eguaglianza dei cittadini nei confronti del servizio alla base dell'istituzione del SSN. É inoltre ricavabile dal principio solidaristico e personalistico di cui all'art. 2 Cost.
[242] Come ribadito anche nella sentenza del 9 settembre 2010, T – 74/08, del Tribunale di Primo grado, *Now Pharm AG contro Commissione e Agenzia europea dei medicinali*, punto 33: "*"la procedura relativa al medicinale orfano si sviluppa in due fasi distinte. La prima fase è quella relativa all'assegnazione al medicinale della qualifica come medicinale orfano, la seconda all'autorizzazione di immissione sul mercato del medicinale qualificato come orfano e all'esclusiva commerciale che ad essa si ricollega".* Si evidenzia che, seppur molti farmaci ottengano la qualifica di farmaci orfani, solo poco più di un decimo di essi ottiene il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Così: A. SANDULLI (2019), *Orphan drugs for the treatment of rare diseases. A comparative public law perspective*, in *Italian Journal of Public law*, n. 2/2019.
[243] Si tratta di una Comunicazione volta a facilitare l'applicazione degli articoli 3, 5 e 7 del Regolamento CE n. 141/2000, riguardanti rispettivamente i criteri per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano, la procedura di assegnazione di tale qualifica e di cancellazione dal Registro e l'autorizzazione comunitaria all' immissione in commercio del farmaco.
[244] Par. 5, introduzione della Comunicazione della Commissione del 2016.

dell'autorizzazione all'immissione in commercio, purchè lo sponsor dimostri che il farmaco in questione sia in possesso dei requisiti richiesti per l'ottenimento della qualifica di cui all'art. 3 del Regolamento n. 141/2000[245].

2.1.2. L'assegnazione della qualifica di farmaco orfano

Come si è già accennato con riguardo alla definizione di farmaco orfano, il primo criterio per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano è che l'azienda sponsor dimostri che esso sia destinato alla diagnosi, profilassi o terapia di un'affezione seriamente debilitante, che sia grave e cronica o che comporti una minaccia per la vita, e che non colpisca più di 5 individui su 10.000 nell'Unione Europea[246]. Dunque,la qualificazione di un medicinale come orfano discende in primis dal collegamento con una malattia rara[247].
In alternativa, indipendentemente dal requisito numerico, un farmaco è classificabile come orfano qualora l'azienda sponsor[248] sia in grado di dimostrare che, in assenza di adeguati incentivi, "*la commercializzazione di tale medicinale all'interno della Comunità sia tanto redditizia da giustificare l'investimento necessario*"[249].
Il secondo criterio necessario per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano richiede invece che lo sponsor fornisca dati che dimostrino l'inesistenza di metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia autorizzati nell'Unione Europea per l'affezione che il farmaco in questione è destinato a trattare oppure che, qualora ve ne siano, quest'ultimo abbia "*effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione*"[250].
Nell'interpretazione delle nozioni di "effetti benefici significativi" e di "inesistenza di altri metodi soddisfacenti" assume rilevanza il Regolamento n. 847/2000 della Commissione, del 27 aprile 2000, "*che stabilisce le disposizioni di applicazione dei criteri previsti per l'assegnazione della*

[245] Art. 5, regolamento n. 141/2000.
[246] Cfr. a riguardo art. 3, regolamento n. 141/2000. Cfr. inoltre il regolamento n. 847/2000, che all'articolo 2 (criteri di assegnazione per la qualifica di farmaco orfano) precisare nel dettaglio, ad ausilio degli sponsor e del comitato per i medicinali orfani, i fattori da prendere in considerazione per stabilire la prevalenza di un'affezione, la probabile redditività dell'investimento e l'adeguatezza dei metodi alternativi di diagnosi, profilassi o terapia.
[247] A. PERFETTI (2017), *La tutela della salute nell'Unione europea attraverso l'azione nel campo delle malattie rare*, in *DPCE on line*, n. 1/2017, p. 39.
[248] Ai sensi dell'art. 2, comma 1, lettera c), regolamento 141/2000, lo sponsor è "*una persona fisica o giuridica, stabilita nella Comunità, che richieda oppure abbia ottenuto la qualifica di medicinale orfano per un determinato medicinale*".
[249] Art. 3, comma 1, punto a), regolamento n. 141/2000.
[250] Cfr. a riguardo art. 3, comma 1, punto b), regolamento n. 141/2000.

qualifica di medicinale orfano nonché la definizione dei concetti di medicinale simile e clinicamente superiore", emanato conformemente all'art. 3, par. 2[251], e all'art. 8, par. 4[252], del regolamento n. 141/2000, che precisa ulteriormente i criteri necessari per l'assegnazione della qualifica di farmaco orfano.

In tal senso, il regolamento n. 847/2000 rappresenta una guida per lo sponsor che deve dimostrare l' "inesistenza di altri metodi ritenuti soddisfacenti" e l'esistenza di "effetti benefici significativi" del farmaco candidato, oltre a definire con maggiore precisione i concetti di "medicinale simile" e "clinicamente superiori" che acquisiscono rilevanza nell'ambito delle disposizioni del regolamento n. 141/2000 sull'esclusiva di mercato concessa ai farmaci orfani, di cui si parlerà più approfonditamente nel paragrafo successivo.

Nello specifico, le regole previste dal regolamento n. 847/2000 relativamente alla dimostrazione dell' "inesistenza di altri metodi soddisfacenti già autorizzati nella Comunità" e degli "effetti benefici significativi" del farmaco candidato sono tre: la presentazione di dati dettagliati riguardanti i metodi di diagnosi, profilassi o terapia dell'affezione in questione eventualmente già autorizzati nell'UE, una spiegazione adeguata del perchè i metodi in questione non siano soddisfacenti e una spiegazione del perchè si ritiene che il medicinale per cui si richiede la qualifica avrà effetti benefici significativi per i pazienti colpiti dall'affezione[253].

Inoltre, l'art. 3, comma 2, del medesimo Regolamento, afferma che "*per "beneficio significativo" si intende un miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista clinico o dal punto di vista della cura generale*"[254].

A tale riguardo, un contributo rilevante è stato fornito anche dalla giurisprudenza della Corte di Giustizia dell'Unione Europea che, intervenendo su controversie riguardanti proprio l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano, ha fornito supporto interpretativo sulla normativa di riferimento[255].

---

[251] L'art. 3, par. 2, regolamento n. 141/2000, prevede che la Commissione adotti "*le disposizioni necessarie per l'attuazione del paragrafo 1 del presente articolo tramite regolamento di applicazione*".

[252] L'art. 8, par. 4, regolamento n. 141/2000, afferma che "*la Commissione adotta le definizioni delle espressioni "medicinale simile" e "clinicamente superiore" tramite un regolamento di applicazione*".

[253] Cfr. art. 2, par. 3, regolamento n. 847/2000.

[254] Art. 3, comma 2, regolamento n. 847/2000.

[255] Rileva, per esempio, la sentenza del Tribunale del 9 settembre 2010, causa T-264/07, *CSL Behring/Commissione e EMA,* in cui il giudice ha interpretato il significato dell'espressione "effetti benefici significativi" affermando che "*i criteri che consentono di far emergere un*

La nozione di "effetti benefici significativi" emersa dalla giurisprudenza europea[256] è stata ripresa dalla Comunicazione della Commissione del 2016, che sostituisce la Comunicazione della Commissione 178/02 sul regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente i medicinali orfani, precedentemente in vigore.

Ai sensi della citata Comunicazione, un miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista clinico può basarsi su "*un'efficacia migliorata o su un profilo di sicurezza o di tollerabilità migliore per l'intera popolazione colpita dall'affezione o per una particolare sottocategoria della popolazione resistente alle terapie esistenti*"[257] emersi dall'esperienza clinica. Un miglioramento delle condizioni del paziente dal punto di vista della cura generale può invece derivare, ai sensi della stessa Comunicazione, dalla facilità di autosomministrazione della terapia e da un impatto positivo del farmaco candidato in termini di praticità d'uso, o ancora da un'aderenza terapeutica migliore alla luce di un pervenuto cambiamento della forma farmaceutica, e dunque una generalizzata migliore qualità della vita derivante da un miglioramento dell'esito clinico[258].

Sotto il profilo procedurale, ai sensi dell'art. 5 del Regolamento n. 141/2000, per l'assegnazione della qualifica di farmaco orfano è necessario che lo

---

effetto benefico significativo sono rigidi"; si ricorda inoltre la sentenza del Tribunale di primo grado, 22 gennaio 2015, T – 140/12, *Teva Pharma BV contro Agenzia europea dei medicinali*, punto 65, in cui il giudice ha affermato che "*la messa a punto di un medicinale che abbia un effetto benefico significativo rispetto al medicinale già autorizzato che cura la stessa affezione comporta, per l'impresa che lo elabora, investimenti nella ricerca e nello sviluppo di detto medicinale potenziale migliorato*". Così: B. BERTARINI (2016), *L'organizzazione pubblica europea a presidio del medicinale orfano: poteri autorizzatori ed incentivi economici*, in *Diritto e Giustizia*, n. 3/2016, pp. 1-31. Si ricorda infine la sentenza del Tribunale (Quinta Sezione) del 9 settembre 2010, *c*ausa T-74/08, *Now Pharm AG/Commissione europea*, punto 46, in cui il giudice ha rilevato come la dimostrazione degli "effetti benefici significativi" si inserisca in un'analisi comparativa con un medicinale autorizzato e non si basi semplicemente sulle qualità intrinseche del prodotto considerato. In generale, con le proprie sentenze, la Corte di Giustizia dell'Unione Europea "*ha contribuito a sviluppare il mercato dei prodotti farmaceutici, specie relativamente ai diritti di proprietà industriale, alla concorrenza ed alla definizione dei requisiti di tutela della salute pubblica*". Così: M. GNES (2007), *Farmaci*, in *Trattato di diritto amministrativo europeo, parte speciale, II*, in (a cura di) M. P. CHITI, G. GRECO, p. 1084.

[256] Cfr. nota precedente (n. 256) sulla giurisprudenza emersa dalla sentenza del Tribunale del 9 settembre 2010, causa T-264/07, *CSL Behring/Commissione e EMA*, dalla sentenza del Tribunale di primo grado del 22 gennaio 2015, causa T – 140/12, *Teva Pharma BV contro Agenzia europea dei medicinali* e dalla sentenza del Tribunale (Quinta Sezione) del 9 settembre 2010, *c*ausa T-74/08, *Now Pharm AG/Commissione europea*.

[257] Comunicazione della Commissione del 2016, parte B (*Criteri per l'assegnazione della qualifica*), punto 5).

[258] *Ibidem*.

sponsor inoltri la relativa domanda[259] all'Agenzia europea dei medicinali, che ha il compito di verificarne la validità e redigere una relazione da inviare al Comitato per i medicinali orfani[260] (o COMP, ossia *Committee for Orphan Medicinal Products*).

Quest'ultimo ricopre un ruolo centrale all'interno della valutazione dei dossier presentati dalle aziende sponsor, essendo tenuto a fornire un parere sulla soddisfazione dei requisiti di cui all'art. 3 del Regolamento n. 141/2000 entro 90 giorni, da trasmettere (salvo esito negativo, comunicato direttamente allo sponsor) alla Commissione, che entro 30 giorni dal ricevimento del parere dell'EMA adotta una decisione in merito all'assegnazione della qualifica.

Qualora l'esito sia positivo, il medicinale in questione viene inserito nel Registro comunitario dei medicinali orfani, dal quale può essere cancellato su richiesta dello sponsor o qualora sia accertato che il farmaco non rispetti più i requisiti di cui all'art. 3 o, ancora, alla scadenza del periodo di esclusiva di mercato[261] di cui all'art. 8 dello stesso regolamento[262].

---

[259] Parallelamente alla domanda, lo sponsor deve inoltre allegare una serie di documentazioni e informazioni, tra cui: i principi attivi e le indicazioni terapeutiche proposte del medicinale, la descrizione del suo stato di sviluppo e la giustificazione sull'osservanza dei criteri necessari per ottenere la qualifica, di cui all'art. 3 del regolamento n. 141/2000. Cfr. a riguardo: art. 5, regolamento n. 141/2000.

[260] Istituito dall'art. 4 del regolamento n. 141/2000, il Comitato per i medicinali orfani emette un parere in merito alle domande di assegnazione della qualifica di medicinale orfano. Il Comitato ricopre un ruolo centrale nel procedimento istituito dall'art. 5 del regolamento n. 141/2000, essendo investito del compito fondamentale di fornire alla Commissione una valutazione scientifica oggettiva sull'effetto del medicinale potenzialmente orfano. Pertanto, il parere emesso da tale Comitato, se pur non vincola la Commissione, riveste un'importanza decisiva, tale che "*dall'art. 5, comma 8, del regolamento n. 141/2000 risulta che l'ipotesi di una decisione non conforme al parere del Comitato è considerata costitutiva di una situazione eccezionale*". Così: Causa T- 74/08, *Now Pharma AG/Commissione europea*, punto 112, ma anche T-141/00, *Artegodan e a./Commissione*, pag. 198. L'art. 5, comma 8, del regolamento n. 141/2000, prevede infatti che "*qualora, in casi eccezionali, il progetto di decisione (da parte della Commissione) non sia conforme al parere del comitato, la decisione finale è adottata secondo la procedura di regolamentazione di cui all'art. 10-bis, paragrafo 2*". Quest'ultimo rimanda a sua volta agli articoli 5 e 7 della decisione 1999/468/CE del Consiglio, che prevedono una procedura estremamente più complessa e rigorosa con il coinvolgimento diretto del Consiglio e del Parlamento europeo. Inoltre, ai sensi dell'art. 4, comma 2, lettere b), c) e d), in tema di medicinali orfani il Comitato assiste la Commissione Europea nella definizione di politiche e linee guida dettagliate in materia, oltre a relazionarsi con le associazioni dei pazienti, che nel settore delle malattie rare rappresentano una realtà sempre più rilevante anche all'interno delle singole aziende farmaceutiche.

[261] Cfr. *infra*, cap. 2, par. 2, p. 14.

[262] Art. 5, par. 12, regolamento n. 141/2000.

In merito all'assegnazione della qualifica di medicinale orfano, la dottrina ha evidenziato possibili disfunzioni da essa derivanti[263] che aumentano il rischio di speculazioni economiche da parte delle aziende farmaceutiche.
Una di queste è riconducibile alle aziende che richiedono la qualifica di farmaco orfano per un dato prodotto al fine di beneficiare dei vantaggi e degli incentivi che ne derivano, per poi estendere le indicazioni dello stesso prodotto al trattamento di condizioni non rare, quindi per utilizzi terapeutici tradizionali[264].
Un'altra distorsione, potenzialmente foriera di speculazioni economiche da parte delle aziende farmaceutiche, è riconducibile alla concessione del periodo di esclusiva di mercato prevista per i farmaci orfani, che consente all'azienda farmaceutica produttrice di un dato farmaco orfano di operare in regime di monopolio e di mantenere i prezzi elevati. Questo privilegio è accompagnato dal cosiddetto fenomeno della "scatola nera"[265] riguardante il *pricing* dei farmaci orfani, ossia dal fatto che, a causa delle regole di riservatezza commerciale, il prezzo di un dato farmaco orfano (che dovrebbe proporzionalmente garantire la copertura dei costi di ricerca e sviluppo impiegati per produrlo) non può essere divulgato ed è noto solo al produttore.
Nonostante le potenziali disfunzioni derivanti dall'assegnazione della qualifica di farmaco orfano evidenziate dalla dottrina, resta tuttavia innegabile l'impatto positivo prodotto dal *framework* regolatorio introdotto a livello comunitario a partire dagli anni 2000 in termini di incentivi alla ricerca e alla commercializzazione di farmaci, che verrà analizzato nel paragrafo successivo.

2.2. La normativa di riferimento in materia di farmaci orfani

Si è cercato di evidenziare come, nell'ambito del mercato farmaceutico, i farmaci destinati alla diagnosi, profilassi e trattamento delle malattie rare rappresentino un *unicum*, sia dal punto di vista della diffusione delle

[263] A. SANDULLI (2019), *Orphan drugs for the treatment of rare diseases. A comparative public law perspective*, in *Italian Journal of Public law*, n. 2/2019.
[264] É il caso di un farmaco orfano destinato al trattamento dell'ipercolesterolemia familiare negli Stati Uniti, che venne poi autorizzato per la riduzione dei livelli di colesterolo nei pazienti affetti da diabete.
[265] Cfr. a riguardo Cfr. A. SANDULLI (2019), *Orphan drugs for the treatment of rare diseases. A comparative public law perspective*, in *Italian Journal of Public law*, n. 2/2019; si veda inoltre *Picavet et al*. (2014), *Shining a light in the black box of orphan drug pricing*, in *Orphanet Journal of Rare Diseases*, reperibile *online* su: https://ojrd.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1750-1172-9-62.

conoscenze scientifiche riguardanti le patologie, sia dal punto di vista dello sviluppo di terapie farmacologiche volte a trattarle.
Per quanto riguarda specificamente il secondo punto, la dottrina ha evidenziato come il nucleo centrale della complessità esistente nel settore dei farmaci orfani sia sostanzialmente riconducibile al collegamento tra prevalenza e profittabilità[266]: trattandosi di farmaci volti a trattare patologie a bassa prevalenza e che sostanzialmente non hanno mercato, le aziende farmaceutiche non sono incentivate a intraprendere il lungo e rischioso processo di ricerca e sviluppo di questa particolare categoria di medicinali, da qui la denominazione di farmaco "orfano".
Per questa ragione, risulta costituzionalmente doveroso, alla luce delle specificità enucleate nel precedente paragrafo che caratterizzano il settore delle malattie rare e dei farmaci orfani, un intervento pubblico volto a incentivare la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione di questa tipologia di farmaci da parte dell'industria.
L'intervento pubblico in materia di farmaci orfani trova la sua giustificazione nella necessità di garantire una realizzazione effettiva del principio di eguaglianza nell'accesso al farmaco.
Ai sensi della legge n. 833/78, infatti, la produzione e la distribuzione dei farmaci devono avvenire nel rispetto dei principi ispiratori della stessa legge[267], e dunque nel rispetto del principio universalistico e di uguaglianza nell'accesso alle cure.
D'accordo con parte della dottrina[268], la realizzazione del principio di uguaglianza sostanziale nell'accesso al farmaco si pone in maniera paradigmatica rispetto all'accesso ai farmaci destinati alla cura delle malattie rare, nella misura in cui l'eguaglianza sostanziale nell'accesso al farmaco implica che "*i pazienti colpiti da affezioni rare abbiano diritto ad un trattamento qualitativamente uguale a quello riservato agli altri pazienti*"[269].
Anche la Corte di Giustizia Europea ha ribadito più volte, in materia di medicinali orfani, come l'obiettivo del *framework* normativo introdotto dal legislatore europeo fosse "*permettere ai pazienti che soffrono di affezioni rare*

[266] F. FICICCHIA (2007), *Malattie rare e farmaci orfani. Profili giuridici,* in *Contratto e impresa. Europa,* fascicolo n. 1/2007, pp. 428-454.
[267] Ciò in quanto "*regolate secondo criteri coerenti con gli obiettivi del SSN*". Art. 29, l. n. 833/78.
[268] A. CAUDURO (2017), *Il paradigma del farmaco orfano,* in *Costituzionalismo.it,* fascicolo n. 1/2018.
[269] Considerando n. 2 del regolamento (CE) n. 141/2000.

di beneficiare della stessa qualità delle cure di cui godono gli altri pazienti"[270].

Preme dunque in questa sede analizzare il contenuto della normativa introdotta in materia di farmaci orfani prima negli Stati Uniti e successivamente nell'ordinamento europeo e in quello italiano, che nell'ultimo ventennio hanno sviluppato una crescente sensibilità per il tema delle malattie rare e dei farmaci orfani.

2.2.1 Origini e prima normativa: l'Orphan Drug Act del 1983

Il primo paese a introdurre un quadro normativo di promozione della ricerca, dello sviluppo e della commercializzazione di farmaci orfani furono gli Stati Uniti con l' *Orphan Drug Act*[271] (ODA) del 1983, sulla base dell'assunto che sia nell'interesse pubblico prevedere incentivi pubblici per lo sviluppo dei farmaci orfani[272], intesi come farmaci volti a trattare una patologia che interessa meno di 200.000 persone negli Stati Uniti ma anche una malattia che supera tale soglia ma non offre aspettative ragionevoli che i costi di sviluppo del farmaco possano essere recuperati attraverso la vendita di esso nel mercato statunitense[273].

L'impulso per una riforma del settore giunse già negli anni '70 grazie alle pressioni di diverse organizzazioni[274] e venne sostenuto dal deputato Henry Waxman, principale promotore dell' *Orphan Drug Act*.

---

[270] Tribunale di primo grado, sentenza del 9 settembre 2010, T – 264/07, *CSL Behring GmbH contro Commissione e Agenzia europea dei medicinali*, punto 52, cit.

[271] L'*Orphan Drug Act*, nello specifico, ha emendato il titolo 21. U.S.C. (Food and Drugs) del *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* con le sezioni 525-528 (21 U.S.C. 360aa-360dd).

[272] Cfr. a riguardo: A. SANDULLI (2019), *Orphan drugs for the treatment of rare diseases. A comparative public law perspective*, in *Italian Journal of Public law*, n. 2/2019.
. Come esplicitato nell'ODA, "*the Congress finds that (…) 5) there is reason to believe that some promising orphan drugs will not be developed unless changes are made in the applicable Federal laws to reduce the costs of developing such drugs and to provide financial incentives to develop such drugs; and 6) it is in the public interest to provide such changes and incentives for the development of orphan drugs*".

[273] Ai sensi del par. 2, sezione 526, dell'ODA, infatti: "*the term "rare disease or condition" means any disease or condition which (A) affects less than 200,000 persons in the United States, or (B) affects more than 200,000 in the United States and for which there is no reasonable expectation that the cost of developing and making available in the United States a drug for such disease or condition will recovered from sales in the United States of such drug*".

[274] Si ricorda, in particolare, la *National Organization for Rare Disorders* (NORD). Così: S. PANUNZIO, G. RECCHIA (2007), *Malattie rare: la ricerca tra etica e diritto - Atti del Convegno di studi, Roma, 14 febbraio 2006*.

L'approvazione dell'ODA portò a una maggiore attenzione verso la cura e la prevenzione delle malattie rare da parte delle aziende farmaceutiche e a livello istituzionale della *Food and Drug Administration* (FDA), l'agenzia federale statunitense competente per la regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici, al fine di garantirne l'efficacia, la sicurezza e la qualità.
All'interno della FDA venne istituito l'*Office of Orphan Products Development (*OOPD), volto a promuovere la disponibilità di farmaci, prodotti biologici, presidi e alimenti per uso medico sicuri ed efficaci nell'ambito delle malattie rare[275] attribuendo ai medicinali potenzialmente utili a trattare patologie rare lo status di farmaco orfano.
Come già accennato, la designazione di farmaco orfano e l'autorizzazione alla commercializzazione sono due steps separati e necessari affinchè un farmaco orfano venga commercializzato[276].
In particolare, la designazione di un farmaco come orfano consente al medicinale in questione di beneficiare degli incentivi previsti dall'ODA fino al rilascio dell'autorizzazione alla commercializzazione del farmaco, e avviene a seguito del completamento di una specifica procedura[277].
Nell'ambito di questa procedura, l'OOPD è incaricato di valutare i risultati clinici e scientifici presentati dall'azienda sponsor entro 60 giorni dalla

[275] Negli USA, la designazione di orfano non si applica ai soli farmaci ma anche a dispositivi medici e biologici e a cibi medici (grazie a un emendamento del 1988 all'ODA). Inoltre, si evidenzia la particolare attenzione della normativa statunitense per i dispositivi e i farmaci pediatrici, con benefici connessi alla qualifica di farmaco orfano riferibili anche alle indicazioni pediatriche. Così: F. FICICCHIA (2007), *Malattie rare e farmaci orfani. Profili giuridici,* in *Contratto e impresa. Europa,* fascicolo n. 1/2007, pp. 428-454.

[276] Un'eccezione è rappresentata dal cd. uso compassionevole; così: A. SANDULLI (2019), *Orphan drugs for the treatment of rare diseases. A comparative public law perspective*, in *Italian Journal of Public law*, n. 2/2019, p. 489. Nei casi in cui il farmaco sia diretto al trattamento di una malattia che comporti una minaccia per la vita e non sono disponibili trattamenti alternativi, il farmaco orfano può essere a disposizione del paziente anche prima del rilascio dell'AIC. Occorre però che il prodotto abbia già raggiunto la fase di sperimentazione e che sia già stata presentata la richiesta di AIC. Vedi F. FICICCHIA (2007), *Malattie rare e farmaci orfani. Profili giuridici,* in *Contratto e impresa. Europa,* fascicolo n. 1/2007, p. 17. Proprio per quest'ultima ragione, negli USA è previsto il cd. *Treatment lnvestigational New Drugs*, che permette ai pazienti in fase terminale di usufruire del farmaco durante la fase di sviluppo dello stesso, nel momento in cui sia già garantito uno standard minimo di sicurezza.

[277] La procedura richiede la presentazione di una serie di informazioni e documentazioni da parte dell'azienda sponsor, tra cui: i dati amministrativi standard (nome, indirizzo dell'azienda sponsor, l'*International Non-proprietary Name* (I.N.N.) che indica il principio attivo ed il nome commerciale del farmaco), la descrizione della malattia che il farmaco è volto a trattare, le sue indicazioni di utilizzo, una descrizione del farmaco e del suo rapporto rischio/beneficio e una stima dei costi di sviluppo e distribuzione del farmaco sul territorio statunitense.

ricezione della richiesta, al fine di stabilire se un dato prodotto sia considerato promettente per la diagnosi e il trattamento delle malattie rare sia in termini di potenziale efficacia sia nella prospettiva di un contributo alla progressione delle conoscenze scientifiche nel settore delle malattie rare[278]. Qualora il prodotto ottenga la designazione di farmaco orfano, la FDA pubblica l'informazione ufficiale sul Registro Federale.

La qualificazione di un farmaco come "orfano" permette all'azienda produttrice di beneficiare di una serie di incentivi volti da un lato a ridurre i costi di ricerca e sviluppo, dall'altro ad assicurare la realizzazione di sufficienti ricavi[279].

In relazione a questi incentivi, si parla anche di *push programmes*, che operano affinchè il farmaco venga prodotto, e di *pull programmes*, che operano dopo il lancio del farmaco sul mercato[280].

Sono riconducibili alla prima categoria misure quali il credito di imposta del 50% per i *trials* clinici effettuati negli Stati Uniti[281], il supporto e le indicazioni della FDA sugli studi clinici e pre-clinici che devono necessariamente essere completati per poter registrare il nuovo farmaco e la previsione di una procedura accelerata per la valutazione dei *dossier* di registrazione da parte della FDA[282].

Inoltre, la legislazione statunitense prevede anche la possibilità di ricevere un sussidio, gestito dalla FDA e concentrato in fase 1 o 2, che può arrivare fino ai 300.000 dollari[283], e la possibilità di richiedere la qualifica di farmaco orfano non solo da parte di uno sponsor ma anche da un gruppo di ricercatori

---

[278] Preme inoltre evidenziare che lo sponsor di un farmaco qualificato come orfano e volto a trattare la medesima condizione di un farmaco già autorizzato per la stessa condizione deve dimostrare, per ottenere l'esclusiva di mercato, che il suo farmaco sia clinicamente superiore al farmaco già autorizzato.

[279] A. PARZIALE (2019), *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*, in *Rivista Contratto e impresa, n. 4-5/2016*, reperibile *online*.

[280] F. FICICCHIA (2007), *Malattie rare e farmaci orfani. Profili giuridici,* in *Contratto e impresa. Europa,* fascicolo n. 1/2007, p. 18.

[281] *U.S Code*, *Title* 26, *Subtitle* A, *Chapter* 1, *Subchapter* A, *Part* IV, *Subpart* D, *Section* 45C "*Clinical testing expenses for certain drugs for rare diseases or conditions*". Sono in ogni caso previste delle eccezioni in merito al requisito che le sperimentazioni siano state effettuate negli Stati Uniti. Una è rappresentata, per esempio, dall'eventualità in cui non vi sia una sufficiente popolazione di studio.

[282] Questa procedura, introdotta nel 1992 per velocizzare l'approvazione di terapie per patologie gravi e debilitanti o che rappresentano una minaccia per la vita, consente di ottenere l'autorizzazione in Fase 2.

[283] F. FICICCHIA (2007), *Malattie rare e farmaci orfani. Profili giuridici,* in *Contratto e impresa. Europa,* fascicolo n. 1/2007, p. 20.

(definiti in inglese *investigators*), che possono ricevere finanziamenti e forme di supporto alla ricerca per lo sviluppo di farmaci orfani[284].

É invece riconducibile alla categoria dei *pull programmes*, ossia a garantire la realizzazione di sufficienti ricavi alle aziende produttrici, la previsione di un periodo di esclusiva di mercato pari a 7 anni a seguito del rilascio dell'autorizzazione alla commercializzazione del farmaco.

Infatti, ai sensi del *Code of Federal Regulations*[285], a partire dalla data di rilascio dell'autorizzazione da parte dell' FDA per un farmaco designato come orfano, nessun altro farmaco (appartenente a un altro sponsor) potrà essere approvato per la stessa indicazione per i successivi 7 anni, a meno che non se ne dimostri la superiorità clinica rispetto al farmaco già commercializzato[286]. Ciò significa che, seppur sia ben possibile che i prodotti di più aziende farmaceutiche siano classificati come orfani per la stessa indicazione, il periodo di esclusiva di mercato è garantito allo sponsor che richiede per primo l'autorizzazione alla commercializzazione del farmaco[287], che opera da monopolista assumendo "*una posizione ictu oculi dominante*"[288] e lasciando ai potenziali *competitors* la possibilità di commercializzare farmaci solo per altre indicazioni, quantomeno fino alla scadenza del periodo di esclusiva di mercato.

L'esclusiva di mercato è anche la principale forma di incentivo prevista dalla normativa europea in materia di medicinali orfani, approvata a distanza di quasi 20 anni dall'*Orphan Drug Act* statunitense, che ha costituito un modello di riferimento in materia, non solo per l'Unione Europea ma anche per tanti altri paesi extraeuropei[289].

---

[284] *Ibidem*.

[285] E, più precisamente, ai sensi del Titolo 21 (*Food and Drugs*), Capitolo 1, Subcapitolo D, parte 316 (*Orphan Drugs*) del *Code of Federal Regulations*. La normativa in questione implementa le sezioni 525, 526, 527, and 528 dell'*Orphan Drug Act*.

[286] R. A. BOHRER, J. T. PRINCE (1999), *A tale of two proteins: the FDA's uncertain interpretation of the Orphan Drug Act*, in *Harvard Journal of law and technology*, vol. 12, n. 2/1999.

[287] La Subparte D (*Orphan Drug Exclusive approval*), Titolo 21 (*Food and Drugs*), Capitolo I (*Food and Drug Administration*), Subcapitolo D (*Drugs for human use*), parte 316, sezione 316.31 (*Scope of orphan-drug exclusive approval*), prevede tuttavia delle eccezioni: "*1) il ritiro o la revoca della designazione del farmaco da parte della FDA; 2) il ritiro dal commercio del farmaco per qualsiasi motivazione; 3) il consenso da parte dello sponsor del farmaco avente esclusiva di mercato ad autorizzare un'altra richiesta di autorizzazione; 4) il fallimento da parte dell'azienda produttrice del farmaco avente esclusiva di mercato nell' assicurare una sufficiente quantità di farmaci ai sensi della sezione 527 dell'Atto e 316.36*";

[288] A. PARZIALE (2019), *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*, in *Rivista Contratto e impresa, n. 4-5/2016*, reperibile *online*, p. 11, cit.

[289] Tra le più significative vi sono la normativa introdotta nel 1993 in Giappone e quella introdotta in Australia nel 1997. In generale, come evidenziato anche dalla dottrina, da

2.2.2. La normativa europea

Come si è precedentemente accennato, la normativa vigente a livello europeo in materia di farmaci orfani è costituita dal Regolamento n. 141/2000[290], dal Regolamento n. 847/2000[291] e dalla Comunicazione della Commissione del 2016.

Questa normativa risponde alla necessità di una regolamentazione a livello comunitario volta a identificare una definizione unitaria di medicinale orfano applicabile in tutta l'Unione Europea, di un procedimento autorizzatorio uniforme valido in tutta l'UE e della costruzione di un sistema di incentivi adeguato al fine di stimolare le aziende farmaceutiche ad investire in questo particolare ambito, in modo da garantire ai pazienti affetti dalle malattie rare il "*diritto ad un trattamento qualitativamente uguale a quello riservato agli altri pazienti*"[292].

Nel precedente paragrafo si è definita la nozione di medicinale orfano e si sono analizzati i criteri e la procedura per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano all'interno dell'Unione Europea come definiti dal regolamento n. 141/2000. Si è inoltre analizzata la *ratio* alla base del regime speciale applicabile ai farmaci orfani.

In questa sede preme enucleare tale regime speciale, dunque analizzare le previsioni normative volte a incentivare la ricerca medico-scientifica, lo sviluppo e la commercializzazione dei farmaci orfani nell'Unione Europea -

---

un'analisi comparata delle legislazioni vigenti negli Stati Uniti, in Giappone, in Australia e nell'Unione Europea emergono molte similarità da un punto di vista sostanziale, seppur con differenze significative che caratterizzano i servizi sanitari nei diversi ordinamenti. Tutti i paesi in questione hanno infatti stabilito una definizione e dei criteri atti a qualificare un farmaco come orfano (che variano leggermente, come si è visto, a seconda del paese di riferimento) e hanno previsto incentivi sostanzialmente riconducibili all'esclusiva di mercato, alla costituzione di fondi di ricerca destinati e a procedure di autorizzazione all'immissione in commercio accelerate. Per una ricostruzione generale delle normative richiamate si veda: F. FICICCHIA (2007), *Malattie rare e farmaci orfani. Profili giuridici,* in *Contratto e impresa. Europa,* fascicolo n. 1/2007, p. 7.

[290] Il regolamento n. 141/2000 stabilisce i criteri e la procedura per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano, istituisce il Comitato per i medicinali orfani presso l'EMA e prevede una serie di incentivi per favorirne lo sviluppo e la commercializzazione.

[291] Il presente regolamento (emanato ai sensi dell'art. 3, par. 2, e dell'art. 8, par 4, del Regolamento n. 141/2000), come si è già accennato, contiene delle disposizioni di applicazione dei criteri di assegnazione della qualifica di medicinale orfano e definisce i concetti di medicinale "simile" e "clinicamente superiore".

[292] Considerando n. 2, regolamento n. 141/2000.

che rappresenta forse l'obiettivo più ambizioso e rilevante della normativa[293] - contenute nel regolamento n. 141/2000 e integrate dal regolamento n. 847/2000.

Si vuole innanzitutto evidenziare che una parte del regime speciale applicabile ai farmaci orfani ruota intorno alla previsione di procedure di autorizzazione all'immissione in commercio semplificate, previste dal regolamento n. 141/2000, dal Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 "*che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali*" e dal Regolamento (CE) n. 507/2006 della Commissione, del 29 marzo 2006 , "*relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata dei medicinali per uso umano che rientrano nel campo d'applicazione del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio*". Queste procedure, che verranno analizzate approfonditamente nel terzo capitolo del presente elaborato, fungono da incentivi allo sviluppo e alla commercializzazione dei farmaci orfani proprio alla luce della loro minore onerosità in termini di adempimenti amministrativi da parte delle aziende farmaceutiche.

Tuttavia, in maniera non dissimile dalla legislazione statunitense, il principale incentivo allo sviluppo e alla commercializzazione di medicinali orfani è rappresentato dalla concessione dell'esclusiva di mercato, disciplinata dall'art. 8 del regolamento n. 141/2000.

Ai sensi dell'art. 8, comma 1, del regolamento n. 141/2000, dopo aver concesso l'autorizzazione all'imissione in commercio a un medicinale orfano per una data indicazione terapeutica, la Comunità Europea e gli Stati membri non possono, per i successivi 10 anni, accettare una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco similare avente la stessa indicazione[294].

Il secondo paragrafo dell'art. 8 prevede inoltre la possibilità per l'EMA di ridurre tale periodo a 6 anni qualora risulti che il farmaco "*non sia più*

---

[293] Così: L. SCAFFARDI, G. FORMICI (2017), *Farmaci orfani nel panorama europeo e nazionale: alla ricerca di un delicato equilibrio*, in *Rivista elettronica Amministrazione in cammino*, p. 10.

[294] Cfr. articolo 8, par. 1, regolamento n. 141/2000. Per completezza, si evidenzia che l'art. 37 del regolamento (CE) n. 1901/2006 concernente i medicinali per uso pediatrico ha esteso l'esclusività di mercato per i farmaci orfani pediatrici a 12 anni, fermo restando che in sede di presentazione della domanda di AIC vengano presentati gli studi effettuati in ottemperanza al piano di indagine pediatrica (PIP) preventivamente concordato con il Comitato pediatrico dell'EMA, volto a garantire un utilizzo del medicinale efficace e sicuro indipendentemente dalle peculiarità che caratterizzano le diverse fasce d'età.

conforme ai criteri di cui all'articolo 3 e se risulta (...) che il rendimento è tale da non giustificare il mantenimento dell'esclusiva di mercato"[295].

A riguardo, la dottrina ha rilevato da un lato la tendenza da parte delle istituzioni europee a rinunciare all'implementazione di questa disposizione per timore di effetti disincentivanti sugli investimenti nel settore da parte delle aziende[296]; dall'altro, è stato messo in evidenza come il termine dell'esclusiva di mercato non conduca, in ogni caso, ad una riduzione significativa dei prezzi di questi farmaci, a causa della bassa concorrenza potenziale nel settore considerato, caratterizzato da un *reference market* avente dimensioni molto ridotte e caratterizzato, conseguentemente, da uno scarso sviluppo di farmaci orfani "equivalenti"[297].

Peraltro, anche ammettendo che al termine dell'esclusiva di mercato un'azienda concorrente sviluppi dei farmaci equivalenti che potenzialmente potrebbero erodere le quote di mercato detenute, fino a quel momento, dall'azienda originale, quest'ultima potrebbe (illegittimamente) mettere in atto delle strategie commerciali a fini anti-concorrenziali[298].

Il paragrafo 3 del citato art. 8 prevede poi delle deroghe entro cui è ammesso che l'AIC venga concessa a un medicinale simile ad uno già autorizzato per una data indicazione. Più specificamente, è necessario che il titolare dell'AIC dell'*originator* acconsenta a farlo, che non sia in grado di assicurare una quantità sufficiente del medicinale in questione o che il secondo richiedente dimostri "*che il secondo medicinale, benchè simile al medicinale organo già autorizzato, è più sicuro, più efficace o comunque clinicamente superiore*"[299].

Se ne deduce che l'esclusiva di mercato, pur rappresentando un incentivo volto a una tutela diretta dell'azienda produttrice, non può impedire ai malati

---

[295] Art. 8, par. 2, regolamento n. 141/2000.

[296] A. PARZIALE (2019), *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*, in *Rivista Contratto e impresa, n. 4-5/2016*, reperibile *online*.

[297] *Ibidem*.

[298] Così: A. PARZIALE (2019), *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*, in *Rivista Contratto e impresa, n. 4-5/2016*, reperibile *online*, p. 24. L'autore ritiene esemplificativo il caso Avastin-Lucentis, che ha visto coinvolta l'Autorità Antitrust italiana. Nel caso di specie, le aziende Roche e Novartis avevano posto in essere una strategia commerciale difensiva volta a proteggere un prodotto *on-label* dalla pressione che sarebbe derivata dalla concessione dell'AIC a un farmaco usato *off-label* per gli stessi fini. L'azienda titolare di questo secondo farmaco si era impegnata a non presentare domanda per il rilascio dell'AIC per il proprio medicinale e a condurre una campagna informativa sui rischi legati al suo impiego in cambio di una quota dei profitti derivanti dall'utilizzo on-label del primo farmaco. L'AGCM ha ritenuto la condotta delle due aziende un'intesa mista ad abuso di posizione dominante.

[299] Art. 8, par. 3, regolamento n. 141/2000.

rari (la cui salute è, del resto, la finalità ultima degli incentivi stessi[300]) di beneficiare di un farmaco "clinicamente superiore" e dunque migliore eventualmente disponibile.
La nozione di medicinale "simile" e quella di medicinale "clinicamente superiore" sono state successivamente definite dal Regolamento n. 847/2000, adottato ai sensi dell'art. 8, par. 4[301], e dell'art. 3, comma 2[302], del Regolamento n. 141/2000.
L'articolo 3 del Regolamento n. 847/2000 afferma che per "medicinale simile" si intende "*un medicinale contenente uno o più principi attivi simili a quelli contenuti in un medicinale orfano già autorizzato, con la stessa indicazione terapeutica*"[303] e che per medicinale "clinicamente superiore" si intende "*un medicinale che apporta un significativo beneficio terapeutico o diagnostico rispetto ad un medicinale orfano autorizzato*"[304], alla luce di una maggiore efficacia[305] del farmaco, di una sua maggiore sicurezza o di un suo contributo significativo alla diagnosi o alla cura del paziente.
La questione è stata anche al centro di un dibattito giurisprudenziale a livello europeo. Si vuole citare, in particolare, la sentenza del Tribunale di primo grado, 22 gennaio 2015, T – 140/12, *Teva Pharma BV contro Agenzia europea dei medicinali*, in cui il giudice europeo ha ritenuto legittima la decisione dell'EMA del 2012 di negare l'ingresso sul mercato di un farmaco volto al trattamento della leucemia mieloide cronica sulla base della sussistenza di un farmaco orfano già autorizzato per tale indicazione (avente come denominazione commerciale "Tasigna"), ai sensi della prima deroga prevista dall'art. 8, comma 3, del regolamento n. 141/2000.
Nel 2007, infatti l'azienda farmaceutica titolare del primo farmaco orfano destinato alla cura della leucemia mieloide cronica (denominato "Glivec") aveva acconsentito al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in

[300] Cfr. L. SCAFFARDI, G. FORMICI (2017), *Farmaci orfani nel panorama europeo e nazionale: alla ricerca di un delicato equilibrio*, in *Rivista elettronica Amministrazione in cammino*, p. 12.
[301] L'art. 8, paragrafo 4, del regolamento n. 141/2000 prevede infatti che "*la Commissione adotta le definizioni delle espressioni «medicinale simile» e «clinicamente superiore» tramite un regolamento di applicazione*".
[302] L'articolo 3, riguardante i criteri per l'assegnazione della qualifica di farmaco orfano, prevede al comma 2 che "*la Commissione adotti le disposizioni necessarie per l'attuazione del presente articolo tramite regolamento di applicazione*".
[303] Art. 3, par. 3, lettera b).
[304] *Ivi*, lettera d).
[305] Ai fini di garantire l'affidabilità delle informazioni, l'art. 3 afferma la necessità che la presunta maggiore efficacia del farmaco venga valutata "*in base all'effetto su un endpoint clinicamente significativo in sperimentazioni cliniche adeguate e ben controllate*", con una valida giustificazione dell'approccio metodologico utilizzato. Così: art. 3, par. 3, lettera d).

commercio del Tasigna, medicinale simile e avente le stesse indicazioni del Glivec.
L'azienda ricorrente nel caso di specie (Teva), cui EMA ha negato l'ingresso sul mercato di un farmaco simile e avente le medesime indicazioni terapeutiche di quelli già in commercio sopra citati, riteneva invece che il Glivec, simile al Tasigna e autorizzato sulla base di una deroga di cui all'art. 8 par. 3, non potesse beneficiare dello stesso periodo di esclusiva del farmaco originale, motivazione che è stata respinta dalla Corte alla luce del ragionamento sopra citato[306].
Oltre all'esclusiva di mercato, al fine di incentivare lo sviluppo di farmaci orfani la normativa europea prevede "altri incentivi"[307], sostanzialmente costituiti da "*misure di aiuto alla ricerca a favore delle piccole e medie imprese*"[308].
Parte della dottrina ha evidenziato che questi incentivi, messi a disposizione dagli Stati membri o dall'Unione Europea per promuovere lo sviluppo e la commercializzazione di medicinali orfani, rappresentano una deroga al generale divieto di aiuti di stato di cui all'art. 107 TFUE[309].
All'esclusiva di mercato e alle misure di sostegno alle imprese si affianca infine la previsione di "assistenza per l'elaborazione di protocolli" di cui all'art. 6 del Regolamento n. 141/2000. A norma di questa previsione, l'azienda sponsor ha la possibilità, prima di presentare la domanda di AIC, di ricevere una consulenza normativa preventiva rispetto all'AIC da parte dell'EMA, chiedendo ad essa un parere in merito alle prove necessarie per dimostrare la sussistenza dei requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia del farmaco[310].
Parte della dottrina ha sottolineato la rilevanza di questa forma di incentivo nella misura in cui permette un notevole risparmio di tempo e costi alle aziende sponsor, rilevanza che è testimoniata dall'elevato numero di

[306] Cfr. a riguardo: L. SCAFFARDI, G. FORMICI (2017), *Farmaci orfani nel panorama europeo e nazionale: alla ricerca di un delicato equilibrio,* in *Rivista elettronica Amministrazione in cammino*, p. 12.
[307] Art. 9, regolamento n. 141/2000.
[308] *Ivi*, par. 1.
[309] Così: A. CAUDURO (2017), *L'accesso al farmaco*. Ai sensi dell'art. 107 TFUE, "*salvo deroghe contemplate dai trattati, sono incompatibili con il mercato interno, nella misura in cui incidano sugli scambi tra Stati membri, gli aiuti concessi dagli Stati, ovvero mediante risorse statali, sotto qualsiasi forma che, favorendo talune imprese o talune produzioni, falsino o minaccino di falsare la concorrenza*".
[310] Cfr. art. 6, regolamento n. 141/2000.

procedure di assistenza richieste[311] per l'elaborazione di protocolli da parte delle aziende, le quali vedono ridursi significativamente il rischio che la propria domanda di AIC venga in ultima fase respinta[312].

2.2.3. La normativa italiana

Passando ad analizzare la normativa vigente in materia di farmaci orfani nell'ordinamento italiano, quest'ultimo sostanzialmente recepisce la disciplina europea.

Per quanto riguarda specificamente la definizione e i criteri per l'assegnazione della qualifica di farmaco orfano, come si è già accennato, la legge italiana non aggiunge altro alla definizione e ai requisiti previsti dal Regolamento n. 141/2000[313].

In generale, il *framework* regolatorio italiano è coerente con l'orientamento europeo atto a incentivare lo sviluppo e la commercializzazione di farmaci orfani e a facilitarne l'ingresso sul mercato.

L'obiettivo di favore per i farmaci orfani presente nella normativa europea è infatti rintracciabile anche nella legislazione nazionale che disciplina la classificazione e le procedure di rimborsabilità dei farmaci[314].

In tal senso rileva in particolare la cd. legge Balduzzi, ossia il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante "*disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un piu' alto livello di tutela della salute*", convertito dalla legge n. 189/2012, e più specificamente il suo art. 12, comma 3[315].

Normalmente, le aziende farmaceutiche presentano la domanda di classificazione di un medicinale e di avvio della contrattazione del prezzo solo

---

[311] Come emerge dall'"*Inventory of the Union and Member States incentives to support reasearch into, and the development and availability of, orphan medicinal products – State of play*", op. cit., pag. 3., nei primi 15 anni di applicazione del Regolamento, sono state richieste 951 procedure di assistenza (264 di esse da parte di piccole e medie imprese). Così: L. SCAFFARDI, G. FORMICI (2017), *Farmaci orfani nel panorama europeo e nazionale: alla ricerca di un delicato equilibrio*, in *Rivista elettronica Amministrazione in cammino*, p. 11.

[312] L. SCAFFARDI, G. FORMICI (2017), *Farmaci orfani nel panorama europeo e nazionale: alla ricerca di un delicato equilibrio*, in *Rivista elettronica Amministrazione in cammino*, p.11.

[313] L'art. 15, lettera i) del d.l. n. 95/2012, convertito la legge di conversione n. 135/2012, fa infatti riferimento alla qualifica di medicinali orfani come definita ai sensi del Regolamento n. 141/2000.

[314] Cfr. G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, p. 32 ss.

[315] Come modificato dal d.l n. 69/2013, convertito dalla l. n. 98/2013.

dopo aver ottenuto l'AIC del farmaco, come disposto dall'art. 12, comma 2, della legge Balduzzi.
Tuttavia la stessa legge, all'art. 12, comma 3, in deroga a quanto stabilito dal sopra citato comma 2, prevede una procedura accelerata per i farmaci orfani o altri farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale o utilizzabili esclusivamente in ambito ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili.
Per queste categorie di farmaci le aziende farmaceutiche possono presentare la domanda di prezzo e rimborso subito dopo il rilascio del parere positivo del CHMP, dunque anteriormente al rilascio dell'autorizzazione comunitaria alla commercializzazione del farmaco da parte della Commissione Europea[316].
A tale proposito, assume particolare rilevanza l'art. 44 del decreto-legge 21 giugno 2013, n. 69, recante "*disposizioni urgenti per il rilancio dell'economia*", convertito con modificazioni dalla legge di conversione 9 agosto 2013, n. 98, che prevede che ai fini della classificazione e della rimborsabilità da parte del SSN l'AIFA valuti prioritariamente i farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica per cui è stata presentata domanda[317].
Inoltre, se normalmente la negoziazione del prezzo dovrebbe concludersi (in linea teorica[318]), ai sensi dell'art. 12, comma 4, della legge Balduzzi, entro 180 giorni dal ricevimento della domanda, per i farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica il tempo massimo del procedimento è ridotto a 100 giorni (si parla, in tal senso, di un "*fast-track* autorizzativo" accordato ai farmaci orfani).
Nonostante la previsione di un *fast-track* autorizzativo per accelerare le procedure di prezzo e rimborso e dunque, in ultima istanza, la disponibilità di farmaci orfani che molto spesso rappresentano l'unica opzione terapeutica per i pazienti (dunque sono, in tal senso, vitali), le negoziazioni possono protrarsi

[316] Come infatti si vedrà più approfonditamente nel terzo capitolo, il Regolamento n. 726/2004 prevede che i farmaci orfani nell'UE debbano seguire la procedura di autorizzazione centralizzata.
[317] L'art. 44 introduce un comma 5-bis dopo il comma 5 dell'art. 12 della l. n. 189/2012, che afferma testualmente: "*l'AIFA valuta, ai fini della classificazione e della rimborsabilità da parte del Servizio sanitario nazionale, i farmaci di cui al comma 3, per i quali è stata presentata la relativa domanda di classificazione di cui al comma 1, corredata della necessaria documentazione, in via prioritaria e dando agli stessi precedenza rispetto ai procedimenti pendenti alla data di presentazione della domanda di classificazione di cui al presente comma, anche attraverso la fissazione di sedute straordinarie delle competenti Commissioni. In tal caso, il termine di cui al comma 4, primo periodo, è ridotto a cento giorni*".
[318] Il termine di 180 giorni è infatti considerato un termine ordinatorio, che molto difficilmente viene rispettato. Così: G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, p. 188 ss.

ben oltre i tempi previsti dalla normativa e costituire, al contrario, un ostacolo all'accesso al farmaco da parte dei pazienti.
In ogni caso, l'ordinamento italiano ha adottato degli strumenti normativi volti ad accelerare le procedure di prezzo e rimborso, con il fine ultimo di garantire la disponibilità immediata di farmaci vitali per i pazienti affetti da malattie rare.
Alla stessa *ratio* è improntata anche la collocazione dei farmaci in classe CNN prevista dal decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 (noto anche come decreto Balduzzi), convertito in legge 8 novembre 2012, n. 189, di cui si è parlato nel primo capitolo del presente elaborato.
Infatti, premesso che per i farmaci orfani sia possibile presentare la domanda di prezzo e rimborso anteriormente al rilascio dell'AIC e concludere il procedimento di negoziazione entro 100 giorni, qualora l'azienda non lo faccia, i farmaci sono automaticamente inseriti, e dunque disponibili al cittadino al prezzo definito dall'azienda, all'interno della classe C-nn (Classe C non negoziata) entro 60 giorni dalla pubblicazione dell'approvazione nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea, in attesa della negoziazione del prezzo di rimborso.
Tuttavia, nel caso in cui l'azienda non presenti la domanda di riclassificazione e di contrattazione del prezzo entro 30 giorni dal rilascio dell'AIC o, ancora, entro altri 30 giorni a seguito di una sollecitazione da parte dell'AIFA a presentare la domanda, viene meno la collocazione del medicinale nella classe CNN[319].
Finchè l'*iter* di negoziazione non si sia concluso, la spesa volta all'acquisto dei farmaci collocati in classe CNN è dunque a carico del cittadino o dell'ospedale, obbligato ad assicurarne l'erogazione nell'ambito dei LEA indipendentemente dall'assenza di rimborso da parte della Regione[320].
Questo obbligo si scontra tuttavia con la limitatezza delle risorse finanziarie, che a sua volta mal si concilia con i prezzi spesso elevati dei farmaci orfani, con conseguenti limitazioni all'accesso al farmaco da parte dei pazienti.
A ciò si aggiunge il già citato problema della dilatazione dei tempi di negoziazione del prezzo e della rimborsabilità tra AIFA e aziende farmaceutiche, che allunga il *gap* temporale tra l'approvazione europea del farmaco e la sua effettiva disponibilità per i pazienti, ma anche il problema dell'accesso differenziato a livello regionale una volta conclusasi la procedura

[319] Ciò ai sensi dell'art. 12, comma 5-ter, della l. n. 189/2012, inserito dall'art. 44 del d.l. n. 69/2013, convertito con modificazioni dalla l. n. 98/2013, congiuntamente al comma 5-bis di cui alla nota 90.
[320] Cfr. *infra*, cap. 1, par. 1.3.

di negoziazione di prezzo e rimborso a livello nazionale con l'AIFA. Tuttavia, si parlerà di questi due profili problematici più approfonditamente nel terzo capitolo del presente elaborato.
Tornando alla normativa italiana in materia di farmaci orfani, si evidenzia che l'AIFA ha inserito fra i suoi obiettivi istituzionali la promozione della ricerca scientifica indipendente anche in materia di farmaci orfani.
Il finanziamento avviene tramite un fondo nazionale per l'impiego di farmaci orfani previsto dall'art. 48, comma 19, lett. a), del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante "*disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici*"[321] che, ai sensi del comma 18 dello stesso articolo, è alimentato dal 5% delle spese annuali per le attività di promozione delle aziende farmaceutiche.
Più specificamente, il 50% di questo fondo è destinato all'acquisto di farmaci orfani per le malattie rare, oltre che all'acquisto di farmaci ancora non autorizzati, mentre il restante 50% è destinato a finanziare la ricerca sull'uso dei farmaci, inclusi quelli orfani[322].
Per l'accesso a questo fondo, è necessario che i Centri di riferimento che hanno in cura i malati inoltrino, tramite le regioni, una richiesta formale per l'acquisto dei farmaci, congiuntamente a una relazione clinica contenente il piano terapeutico per ciascun paziente e l'eventuale letteratura scientifica a supporto. La richiesta viene poi presa in carico e valutata dalla CTS dell'AIFA, e in caso di parere positivo l'AIFA provvede a rimborsare le spese già sostenute dai Centri di riferimento[323].
Assume infine rilevanza il regime di favore previsto per le aziende titolari di AIC di medicinali orfani non innovativi nella disciplina del *payback*.
Per riprendere brevemente la disciplina del payback, cui si è accennato nel primo capitolo, a partire dal decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, recante "*disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica*", convertito con la l. n. 135/2012, l'onere di ripiano dello sfondamento della spesa farmaceutica per acquisti diretti è suddiviso in parti uguali tra aziende farmaceutiche (proporzionalmente ai farmaci venduti alle strutture pubbliche) e Regioni (proporzionalmente ai rispettivi deficit).

[321] Convertito in l. n. 326/2003 e come modificato dall'art. 3, comma 1, del d.l. n. 36/2014, convertito in l. n. 79/2014.
[322] Cfr. art. 48, comma 19, lett. a) e b), d.l. n. 269/2003.
[323] Rapporto OsMed 2018, reperibile *online* su: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Rapporto_OsMed_2018.pdf/c9eb79f9-b791-2759-4a9e-e56e1348a976, p. 397.

Ai sensi della normativa originaria, ad ogni azienda viene attribuito un *budget* calcolato sulla base dei farmaci venduti alle strutture pubbliche nei 12 mesi precedenti[324], con la somma dei *budget* finali, del fondo di garanzia e dei fondi per i farmaci innovativi che eguagliano l'onere a carico del SSN per l'assistenza farmaceutica ospedaliera[325].
Qualora il tetto di spesa[326] non venga rispettato, le aziende sono tenute a versare alle Regioni, a titolo di *payback*, gli importi individuati dall' AIFA in proporzione al superamento del *budget* aziendale.
Nell'ambito di questo meccanismo di controllo della spesa farmaceutica, più volte modificato nel corso degli anni, è stato introdotto un regime di favore sia per i farmaci innovativi che per i farmaci orfani.
Per quanto riguarda nello specifico i farmaci orfani[327], il d.l. n. 95/2012 prevedeva che, ai fini del ripiano della spesa farmaceutica, la quota di superamento del budget attribuita all'azienda titolare di farmaci orfani non innovativi "*è ripartita tra tutte le aziende titolari di AIC in proporzione dei rispettivi fatturati relativi ai medicinali non orfani e a quelli non innovativi coperti da brevetto*"[328].
Successivamente, la legge 27 dicembre 2013, n. 147, recante "*disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato*" (Legge di stabilità 2014) ha esteso questa forma di esenzione dall'ambito di applicazione del pay-back sulla spesa ospedaliera anche ai cd. farmaci "*Orphan-like*" (aventi cioè le caratteristiche di farmaci orfani ma approvati prima del

[324] Alla cifra ottenuta si aggiunge la quota di competenza delle risorse incrementali derivanti dalla riduzione di spesa supposta per effetto della decadenza dei brevetti e la variazione percentuale del tetto di spesa per l'anno in corso rispetto al valore della spesa di cui al monitoraggio AIFA dell'anno precedente. Si noti bene che l'assegnazione del budget aziendale avviene al netto delle risorse attribuite per i farmaci innovativi (fondo farmaci innovativi oncologici e fondo farmaci innovativi non oncologici) e di un fondo di garanzia per esigenze allocative in corso d'anno. Così: I-COM (2017), *Payback strikes back? Quali tasselli per completare il puzzle della nuova governance farmaceutica*, reperibile *online* su https://www.i-com.it/wp-content/uploads/2017/07/Documento-di-output_payback.pdf, p. 11.
[325] G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, p. 200 ss.
[326] Ai sensi del comma 398 della l. n. 232/2016, il tetto massimo della spesa farmaceutica per acquisti diretti è pari al 6.89% del Fondo sanitario nazionale.
[327]G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, p. 32 ss. Così anche: L. SCAFFARDI, G. FORMICI (2017), *Farmaci orfani nel panorama europeo e nazionale: alla ricerca di un delicato equilibrio*, in *Rivista elettronica Amministrazione in cammino*.
[328] Cfr. art. 15, comma 8, lettera i), l. n. 135/2012.

regolamento n. 141/2000) e ai farmaci la cui esclusività di mercato sia scaduta ma che continuano a soddisfare i criteri previsti dalla normativa europea[329].
La normativa in questione è stata infine rivista di recente, con la legge 30 dicembre 2018, n. 145, "*Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019"* (Legge di Bilancio 2019), che esclude dall'ambito di applicazione del pay-back sulla spesa ospedaliera soltanto i farmaci inseriti nel registro dei medicinali orfani per uso umano dell'Unione Europea[330], includendovi invece gli "*Orphan-like*" e quelli la cui esclusività di mercato sia venuta meno[331]. La conseguenza è che le aziende produttrici di farmaci *Orphan-like* e di farmaci designati come orfani ma che abbiano esaurito la loro esclusività di mercato non godono più del vantaggio economico di essere escluse dal ripiano dell'eccedenza della spesa pubblica farmaceutica, ma contribuiscono in base alle rispettive quote di mercato, calcolate sulla base del fatturato.
Infatti, la Legge di Bilancio 2019 ha anche previsto che, a partire dal 1 gennaio 2019, il ripiano del 50% dell'eventuale sforamento del tetto da parte delle aziende che concorrono alla spesa per acquisti diretti (o spesa ospedaliera) sia effettuato sulla base delle rispettive quote di mercato[332], con la previsione di

[329] Nello specifico, il comma 228 della Legge di stabilità 2014 modifica il già citato art. 15, comma 8, lettera i), del d.l n. 95/2012 aggiungendo la lettera i-bis), ai sensi di cui "*le disposizioni della lettera i) si applicano anche ai farmaci che rispettano i requisiti previsti dal regolamento (CE) n. 141/2000 e che sono elencati nella circolare dell'Agenzia europea per i medicinali EMEA/7381/01/en del 30 marzo 2001, nonchè ad altri farmaci, da individuarsi, con apposita delibera dell'AIFA, tra quelli già in possesso dell'autorizzazione all'immissione in commercio, destinati alla cura di malattie rare e che soddisfano i criteri stabiliti dall'articolo 3 del medesimo regolamento (CE) n. 141/2000, e successive modificazioni, ancorchè approvati prima della data di entrata in vigore del suddetto regolamento*". Si evidenzia che, in attuazione di questa disciplina, il Consiglio di Amministrazione dell'AIFA ha istituito un elenco dei medicinali orfani per il trattamento di malattie rare al 31 dicembre 2013, che verrà poi successivamente modificato con la Legge di Bilancio 2019. Così: Rapporto OsMed 2018, reperibile *online* su: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Rapporto_OsMed_2018.pdf/c9eb79f9-b791-2759-4a9e-e56e1348a976.

[330] Cfr. comma 578, Legge di Bilancio 2019.

[331] É stata pertanto modificata anche la lista AIFA dei farmaci orfani. A partire dal 2019, questa lista contiene dunque solo i farmaci orfani autorizzati dall'EMA di classe A e H in commercio in Italia e che non hanno ancora esaurito l'esclusività di mercato. Così: Rapporto OsMed 2018, reperibile *online* su: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Rapporto_OsMed_2018.pdf/c9eb79f9-b791-2759-4a9e-e56e1348a976. Le modiifche apportate dalla Legge di Bilancio 2019 alla normativa sul payback sono state aspramente criticate dall'Osservatorio Malattie Rare (OMAR) perchè l'inclusione dei farmaci *Orphan-like* e dei farmaci orfani che hanno esaurito l'esclusiva di mercato nell'ambito di applicazione del *payback* ha ridotto significativamente il numero di farmaci orfani esclusi dall'obbligo di ripiano della spesa pubblica farmaceutica.

[332] Cfr. comma 580, Legge di Bilancio 2019.

una franchigia fino a 3 milioni di euro di fatturato annuo a tutela delle piccole imprese.
Inoltre, ai farmaci orfani cui viene riconosciuto il carattere di "innovatività" si applicano, a partire da questa legge, gli incentivi economici e i benefici applicabili ai farmaci innovativi[333].
La normativa in questione è stata tuttavia fortemente criticata in quanto accusata di aver privato di ogni forma di tutela rispetto all'esenzione dal meccanismo del payback circa il 40% dei farmaci orfani commercializzati sul territorio italiano[334], con conseguenti disincentivi agli sforzi produttivi delle aziende titolari di questi farmaci e una significativa penalizzazione dei pazienti affetti dalle patologie che essi sono destinati a trattare, nel 90% dei casi senza una valida alternativa terapeutica[335].
Resta comunque indubbio che la legislazione introdotta a livello europeo e italiano in tema di farmaci orfani abbia raggiunto dei risultati notevoli in termini di farmaci orfani approvati e fondi stanziati.
Più in generale, emerge una certa sensibilità sul tema della disponibilità dei farmaci orfani e sul tema delle malattie rare, cui ha sicuramente contribuito l'affiorare, negli ultimi decenni, di forme di associazionismo sempre più consistenti tra i pazienti (e le loro famiglie), le aziende farmaceutiche, la comunità medica e le istituzioni[336].

---

[333] Comma 584, Legge di Bilancio 2019. Dal Rapporto OsMed 2019 emerge che circa il 15% dei farmaci orfani inclusi nell'elenco AIFA ha ottenuto il requisito dell'innovatività piena. Il riconoscimento dello *status* di innovatività (di competenza della CTS dell'AIFA sulla base di una serie di criteri definiti dalla Determina AIFA n. 519/2017, aggiornata dalla Determina n. 1535/2017) dà diritto a una serie di benefici, tra cui rilevano in particolare l'accesso diretto ai prontuari terapeutici ospedalieri regionali e l'accesso a fondi di risorse incrementali dedicati. Pur senza pretese di esaustività, si evidenzia che il riconoscimento dello *status* di innovatività avviene sulla base di tre criteri fondamentali: il bisogno terapeutico, il valore terapeutico aggiunto del prodotto (valutato sulla base del cd. sistema *GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) e la robustezza delle prove scientifiche sottoposte dall'azienda a supporto della richiesta. Confronta a riguardo: Rapporto OsMed 2019, reperibile *online* su: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1205984/rapporto-osmed-2019.pdf/f41e53a4-710a-7f75-4257-404647d0fe1e

[334] Osservatorio Farmaci Orfani – OSSFOR (2019), Dossier *L'impatto della legge di bilancio sui farmaci orfani*, reperibile *online* su: http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/pubblicazioni/dossier-limpatto-della-legge-di-bilancio-sul-settore-dei-farmaci-orfani/.

[335] *Ibidem*.

[336] A livello europeo, riveste una particolare importanza *EURORDIS – Rare Diseases Europe*, un'alleanza non-profit che comprende oltre 900 associazioni di pazienti affetti da malattie rare in oltre 72 paesi. L'obiettivo di EURORDIS è contribuire a migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da malattie rare in Europa, sia attraverso campagne di sensibilizzazione su scala internazionale sia attraverso una vera e propria azione di *advocacy*

2.3 Il problema della rimborsabilità del farmaco orfano: una questione di giustizia distributiva

2.3.1 La rimborsabilità del farmaco orfano: un dilemma morale

Nel precedente paragrafo si è condotta un'analisi dei diversi strumenti giuridici messi in atto dall'ordinamento statunitense, europeo e italiano per incentivare le aziende farmaceutiche a investire nel settore dei farmaci orfani. Dall'analisi del modello statunitense, che rappresenta il modello storico di riferimento in materia, sono poi emersi diversi punti in comune con la normativa europea e italiana.

Tuttavia, in seguito all'ingresso del farmaco orfano sul mercato assume rilevanza un altro aspetto relativo alla disciplina dei medicinali, che rappresenta forse il più complesso e delicato, su cui preme concentrarsi nel presente paragrafo: il regime di prezzo e rimborsabilità.

Si tratta di un profilo che assume un'importanza fondamentale per l'effettiva garanzia dell'accesso al farmaco ai pazienti, la cui complessità si è ulteriormente accentuata nell'ultimo decennio a causa degli obblighi di pareggio di bilancio e delle esigenze sempre più pressanti di controllo della spesa pubblica in capo allo Stato, che rendono ancora più difficile il bilanciamento tra le esigenze di sostenibilità finanziaria e l'accesso alle cure in condizioni di uguaglianza sostanziale.

Le decisioni in materia di *pricing* e rimborsabilità dei farmaci orfani, esattamente come accade per la generalità dei medicinali, sono di competenza degli Stati membri che, pur accettando la centralizzazione del procedimento autorizzatorio dei farmaci orfani a livello europeo, restano competenti per le decisioni riguardanti la determinazione dei prezzi e di rimborsabilità dei farmaci[337], che incidono notevolmente sulla spesa pubblica sanitaria e dunque sulle finanze dello Stato.

---

all'interno delle istituzioni. A testimoniare l'importanza che oggi ricoprono le associazioni pazienti a livello istituzionale, rileva la presenza di tre rappresentanti di associazioni di pazienti nominati dalla Commissione Europea all'interno del Comitato per i medicinali orfani presso l'EMA. Questo fenomeno ha poi assunto una grande importanza all'interno delle aziende farmaceutiche: in buona parte di esse è infatti presente una funzione aziendale specificamente dedicata al cd. *Patient Engagement*, e cioè ai rapporti con le associazioni rappresentative dei pazienti *target* dei farmaci prodotti dall'azienda.

[337] Pur nell'ambito di un principio generale di trasparenza relativo alle contrattazioni tra aziende farmaceutiche e autorità regolatorie, stabilito dalla direttiva 89/105/CEE del Consiglio del 21 dicembre 1988 "*riguardante la trasparenza delle misure che regolano la*

In Italia, le competenze in materia di determinazione dei prezzi dei farmaci e del loro regime di rimborsabilità sono in capo all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).
Spetta infatti all'Agenzia, una volta conclusasi la procedura di autorizzazione centralizzata di un farmaco orfano a livello europeo e dopo aver dato l'autorizzazione all'azienda sponsor a vendere il farmaco sul territorio nazionale, classificare il farmaco[338] e contrattare il prezzo di rimborso con l'azienda farmaceutica nell'ambito di un processo di negoziazione che può avere durata variabile.
Nell'ambito di questo processo, come si evidenzierà più nel dettaglio nel terzo capitolo dell' elaborato, la contrattazione del prezzo del farmaco avviene sulla base di diversi criteri: una valutazione del rapporto costi/efficacia e del rapporto rischio/beneficio del farmaco, una valutazione del suo impatto economico sul SSN unita ad una una stima delle quote di mercato da esso acquisibili, un confronto con i prezzi degli altri paesi europei rapportati ai consumi[339].
Sono queste valutazioni che, in ultima istanza, una volta conclusosi il processo di negoziazione tra l'AIFA e le aziende farmaceutiche, determinano la reale tutela della salute dei soggetti affetti da patologie rare.
Preme qui rilevare come decisioni assumano un grado di complessità particolarmente elevato per i medicinali orfani, essendo più arduo applicare ad essi i normali criteri di valutazione basati su un'analisi costi-benefici, rispetto ai farmaci volti a curare patologie più comuni.
Condurre una valutazione costi-benefici in rapporto alle patologie che questi farmaci sono destinati a curare è infatti un'operazione estremamente

---

fissazione dei prezzi delle specialità per uso umano e la loro inclusione nei regimi nazionali di assicurazione malattia" e dalla direttiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 9 marzo 2011 "*concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera n.2011/24/UE*".

[338] La maggior parte dei farmaci orfani commercializzati in Italia sono in classe A. É comunque possibile che essi vengano catalogati in classe C (quindi non rimborsabile dal SSN) qualora l'AIFA ritenga che il farmaco abbia un rapporto costo-beneficio non favorevole. Tuttavia, anche per i farmaci in classe C, possono esservi delle differenziazioni a livello regionale, nel senso che le singole Regioni possono decidere di rimborsare alcuni farmaci orfani collocati dall'AIFA in classe C, a seconda delle esigenze di presa in carico di determinati pazienti e soprattutto delle disponibilità finanziarie. Così: L. SCAFFARDI, G. FORMICI (2017), *Farmaci orfani nel panorama europeo e nazionale: alla ricerca di un delicato equilibrio*, in *Rivista elettronica Amministrazione in cammino*, p. 16.

[339] Così: OSSFOR (2017), I° Quaderno di OSSFOR – *La regolamentazione delle malattie rare e dei farmaci orfani*, reperibile *online* su: http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/pubblicazioni/i-quaderni-di-ossfor-le-regolamentazioni-delle-malattie-rare-e-dei-farmaci-orfani/.

complessa a causa della rarità di queste patologie e della difficoltà nella generazione di evidenze scientifiche riguardanti le patologie stesse e i percorsi diagnostico-terapeutici ad esse riferiti[340].

Questa complessità è ulteriormente acuita dal risvolto "etico" che le decisioni prese in materia di prezzi e rimborsabilità per i farmaci orfani assumono, in termini di preferenze sociali nella destinazione delle risorse pubbliche.

In condizioni di limitatezza delle risorse finanziarie disponibili, si rivela infatti estremamente complesso decidere quante risorse economiche destinare a questi farmaci, tanto da parlare di un vero e proprio "*dilemma morale*"[341]: da un lato tale decisione ha necessariamente delle ripercussioni negative sulle risorse finanziarie destinabili a un numero più consistente di pazienti affetti da patologie più comuni, dall'altra, oltre che essere costituzionalmente doveroso, "*vi è l'imperativo morale per una società di non abbandonare a se stessi quegli individui che hanno avuto la sfortuna di essere affetti da condizioni rare e per le quali non esiste una cura*"[342].

I farmaci orfani rappresentano in tal senso una grande sfida di sostenibilità per i moderni sistemi sanitari, in misura maggiore rispetto ad altre categorie di medicinali in ragione del ristretto *target* di pazienti a cui sono rivolti e dei loro costi quasi sempre molto elevati[343], data anche la cronicità di queste patologie e la necessità di garantire continuità assistenziale e terapeutica ai pazienti che ne sono affetti.

L'incertezza sull'efficacia clinica di alcuni farmaci orfani rischia dunque di minare la disponibilità gratuita di questi farmaci ai pazienti affetti da malattie rare determinando un *vulnus* del loro diritto alla salute e soprattutto di accentuare le differenziazioni a livello regionale nell'accesso a queste tipologie di farmaci, peraltro già in atto, con conseguenti discriminazioni dei pazienti in base alla loro regione di residenza[344].

Tuttavia, resta indubbio che le valutazioni sulla rimborsabilità dei farmaci non possano prescindere da un'analisi costi-benefici, pena il rischio di destinare

---

[340] L. SCAFFARDI, G. FORMICI (2017), *Farmaci orfani nel panorama europeo e nazionale: alla ricerca di un delicato equilibrio,* in *Rivista elettronica Amministrazione in cammino*.

[341] *Ivi*, cit. p. 5.

[342] L. ORZELLA (2015), *Parole Chiave: Farmaci orfani*, in *Care*, n. 3/2015, p. 4.

[343] Si pensi che il costo annuo per paziente può arrivare a superare i 450.000 euro: è il caso delll'Idursulfasi volto a trattare la mucopolisaccaridosi. Così: parere n. 99/2011 del Comitato Nazionale per la Bioetica, *Farmaci orfani per le persone affette dalle malattie rare*, 25 novembre 2011;

[344] Parere n. 99/2011 del Comitato Nazionale per la Bioetica, *Farmaci orfani per le persone affette dalle malattie rare,* 25 novembre 2011.

quantità molto ingenti di risorse finanziarie a terapie con profili di sicurezza e/o efficacia dubbi, sottraendole alla cura di altre patologie.
La questione della rimborsabilità dei farmaci orfani rappresenta, insomma, un dilemma morale di difficile soluzione.

2.3.2. La dubbia costituzionalità del regime di favore previsto per i farmaci orfani dal meccanismo del payback: un richiamo alla sentenza n. 70/2017

Come evidenziato dal Comitato Nazionale per la Bioetica, è in ultima istanza necessario, per cercare soluzioni al problema concreto, individuare dei "*criteri univoci e trasversalmente validi in grado di garantire equità nella soddisfazione dei bisogni dei singoli e della collettività nella distribuzione delle risorse pubbliche*" in modo da offrire a tutti "*eguali opportunità per raggiungere il massimo potenziale di salute consentito dalla propria condizione*" [345].
E proprio ad un ragionamento incentrato sull'equità è stato ricondotto dalla dottrina[346] il meccanismo del *payback* introdotto nell'ordinamento italiano con la l. 7 agosto 2012, n. 135, nella misura in cui prevede un regime di favore per i farmaci orfani che "scarica" i costi di ripiano di un eventuale sforamento attribuibile ai farmaci orfani sulle aziende che non investono in tale settore.
Da questo punto di vista il meccanismo del *payback*, oltre che rappresentare un incentivo indiretto agli investimenti nel settore, costituirebbe anche una forma di redistribuzione a vantaggio delle aziende impegnate nella produzione di farmaci orfani.
Nell'ottica della tutela del diritto alla salute dei pazienti affetti da malattie rare, l'ordinamento consente dunque un parziale sacrificio della libertà di iniziativa economica privata a vantaggio del diritto alla salute e anche dell'interesse pubblico al contenimento della spesa, nella misura in cui tale forma di redistribuzione consente di evitare tagli alle risorse economiche destinate ai farmaci orfani[347] che si tradurrebbe in un *vulnus* del diritto alla salute dei malati rari.

---

[345] *Ivi*, p. 13.
[346] L. SCAFFARDI, G. FORMICI (2017), *Farmaci orfani nel panorama europeo e nazionale: alla ricerca di un delicato equilibrio*, in *Rivista elettronica Amministrazione in cammino*, p. 18. Cfr. Inoltre: A. SANDULLI (2019), *Orphan drugs for the treatment of rare diseases. A comparative public law perspective*, in *Italian Journal of Public law*, n. 2/2019.
[347] Si evidenzia infatti che, al contrario di quanto avviene con i farmaci comuni (il cui ingresso sul mercato porta a una traslazione delle preferenze che non conduce a un mutamento della spesa complessiva), i nuovi farmaci orfani sul mercato, essendo destinati a trattare un certo numero di pazienti affetti da una malattia rara precedentemente privi di opzioni terapeutiche,

Nella valutazione circa la legittimità costituzionale del meccanismo del *payback* volto al ripiano della spesa farmaceutica per acquisti diretti emerge dunque, ancora una volta, il tema del difficile bilanciamento tra il diritto alla salute e la tutela degli interessi economici dei privati, ma anche quello tra il diritto alla salute e l'interesse pubblico al contenimento della spesa.
I dubbi in merito alla legittimità costituzionale di tale meccanismo hanno infatti portato la Corte Costituzionale a esprimersi nel merito ma con riguardo ai cd. farmaci innovativi, cui si applica un meccanismo di ripiano sostanzialmente analogo a quello dei farmaci orfani.
D'accordo con parte della dottrina[348], si ritiene perciò che le conclusioni del giudice costituzionale sul punto siano applicabili anche all'obbligo di ripiano della spesa relativa ai medicinali orfani.
Con la sentenza della Corte Costituzionale del 7 aprile 2017, n. 70, il giudice costituzionale ha dichiarato infondata la questione di legittimità costituzionale dell'art. 5, comma 3, lettera a), del d.l. n. 159/2007 sollevata dal TAR del Lazio con ordinanza 49/2016 del 22 Settembre 2015 iscritta al n. 49 del registro ordinanze del 2016, in riferimento all'art. 3 della Costituzione.
La parte impugnata dell'articolo in questione prevede che, per incentivare lo sviluppo e la disponibilità di farmaci innovativi, la quota dello sforamento del fondo aggiuntivo per la spesa dei farmaci innovativi ad essi imputabile sia *"ripartita tra tutte le aziende titolari di AIC in proporzione dei rispettivi fatturati relativi ai medicinali non innovativi coperti da brevetto*"[349].
Secondo il giudice a quo, la normativa in questione è irragionevole e in contrasto con l'art. 3 della Costituzione nella parte in cui il ripiano spetta alle aziende operanti in un comparto diverso e non su quelle produttrici dei farmaci innovativi ovvero, "*come ulteriore opzione"*[350], sulla fiscalità generale[351]: seguendo tale ragionamento, l'obbligo di ripiano a carico di tali aziende

si aggiungono a quelli già disponibili, con conseguente necessario incremento della spesa nel lungo periodo. In un certo senso, dunque, per i farmaci orfani è inevitabile (e desiderabile, per aumentare il livello di tutela dei malati rari) un incremento graduale della spesa. Una sua limitazione si tradurrebbe, al contrario, nella riduzione di attività di ricerca e sviluppo destinate ai farmaci orfani, con conseguente limitazione del diritto alle cure dei pazienti affetti dalle malattie rare. Così: A. SANDULLI (2019), *Orphan drugs for the treatment of rare diseases. A comparative public law perspective*, in *Italian Journal of Public law*, n. 2/2019.

[348] L. SCAFFARDI, G. FORMICI (2017), *Farmaci orfani nel panorama europeo e nazionale: alla ricerca di un delicato equilibrio*, in *Rivista elettronica Amministrazione in cammino*..

[349] Art. 5, comma 3, lettera a), del d.l. n. 159/2007.

[350] Ordinanza del 22 settembre 2015, iscritta al n. 49 del registro ordinanze del 2016, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica n. 11, prima serie speciale, dell'anno 2016.

[351] *Considerato in diritto n. 1*, sentenza Corte Cost. n. 70/2017.

costituirebbe "*una prestazione imposta, peraltro non quantificabile ex ante, la quale prescinde da qualsiasi comportamento negligente imputabile alle suddette imprese*"[352].

Il ragionamento della Consulta parte dall'analisi della *ratio* della disposizione impugnata, che è quella di favorire lo sviluppo e la disponibilità dei farmaci innovativi, particolarmente costosi, in un contesto di risorse limitate.

La Corte evidenzia proprio come la disposizione in esame sia uno strumento di governo della spesa farmaceutica atto, in ultima istanza, a garantire l'effettività e l'universalità del diritto alla salute consentendo l'accesso a terapie farmacologiche innovative costose (e rimborsabili dal SSN) nella misura più ampia possibile.

Pertanto, conclude la Corte, il bilanciamento effettuato dal legislatore tra la tutela del diritto alla salute (e più specificamente la promozione della ricerca e dell'innovazione farmaceutica) e le esigenze di contenimento della spesa sanitaria, è realizzato attraverso una compressione dei margini ricavabili dalle aziende produttrici di farmaci non innovativi coperti da brevetto.

Questa "compressione", a giudizio della Consulta, non è irragionevole nella misura in cui tali aziende contribuiscono a un sistema (quello della rimborsabilità dei farmaci a carico del SSN) dal quale ricavano benefici e nella misura in cui la quota di riparto dovuta è calcolata sulla base dei rispettivi fatturati, quindi nel rispetto del principio di proporzionalità.

Pur considerando la questione infondata, la Corte rileva comunque che "*la maggiore gravosità della disposizione censurata rispetto ad altre soluzioni possibili è giustificata principalmente in relazione alla temporaneità del disposto normativo, attesa anche la scarsezza delle risorse*"[353].

A tale riguardo, il giudice evidenzia come il legislatore abbia più volte attuato un ragionevole bilanciamento degli interessi costituzionali rilevanti rimodulando, in maniera progressiva, le modalità di partecipazione delle aziende al ripianamento della spesa attraverso diversi interventi legislativi.

Si vuole infatti brevemente accennare alle modifiche legislative che sono successivamente intervenute sulla disciplina in esame.

In primis, la legge 23 dicembre 2014, n. 190, recante "*disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato*" (Legge di stabilità 2015) aveva introdotto (per quanto riguarda l'erogazione in regime di assistenza farmaceutica territoriale) la partecipazione al ripiano dello

[352] Ritenuto in fatto n. 2, sent. Corte Cost. n. 70/2017.

[353] F. ANASTASI (2017), *La tutela della salute e le esigenze della concorrenza: un difficile bilanciamento per i farmaci innovativi*, in *Rivista elettronica Amministrazione in cammino*, p. 18.

sforamento nella misura del 20% per le aziende produttrici di farmaci innovativi il cui fatturato superi i trecento milioni di euro, con il restante 80% ripartito tra le aziende titolari di AIC di farmaci non innovativi coperti da brevetto in base ai rispettivi fatturati[354].

In seguito, l'art. 21, comma 16, del d.l. n. 123/2016 aveva rimodulato nuovamente le quote di partecipazione al ripiano dello sforamento del fondo dei farmaci innovativi, prevedendo che esso spettasse per metà alle aziende produttrici di farmaci innovativi e per metà alle aziende titolari di AIC per farmaci non innovativi.

Infine, la legge 11 dicembre 2016, n. 232, "*Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017 e bilancio pluriennale per il triennio 2017-2019*" (Legge di Bilancio 2017) ha incrementato le risorse destinate alla spesa per i farmaci innovativi coperti da brevetto, prevedendo inoltre l'istituzione di due fondi distinti per i farmaci innovativi oncologici e per i farmaci innovativi non oncologici con una dotazione pari a 500 milioni di euro per il triennio 2017-2019[355].

Secondo alcuni commentatori, è criticabile la decisione della Corte di richiamare queste modifiche normative per dimostrare la temporaneità della disciplina, da un lato perchè si tratterebbe di modifiche legislative che non rilevano per il giudizio principale, dall'altro perchè prima che tali modifiche intervenissero la disciplina era rimasta immutata per quasi dieci anni, oltre al fatto che l'impianto della disciplina è sostanzialmente rimasto uguale, con modifiche riguardanti (ad eccezione della Legge di Bilancio 2017) soltanto le percentuali di ripiano dello sforamento gravanti sulle aziende farmaceutiche produttrici di farmaci innovativi e non[356].

Il sacrificio della libera iniziativa economica privata rientrerebbe dunque, a detta della Corte, nel "ragionevole bilanciamento" tra diversi interessi costituzionalmente protetti che il legislatore può attuare "*in relazione alle risorse organizzative e finanziarie di cui dispone al momento*"[357].

L'*iter* argomentativo seguito dalla Corte nel dispositivo della sentenza in esame è stato criticato dalla dottrina sotto diversi profili.

Innanzitutto, alcune perplessità sono state sollevate in merito all'assenza di una riflessione, da parte del giudice costituzionale, sul perchè le differenze

[354] Art. 1, comma 595, l. n. 190/2014.
[355] Art. 1, c. 397-408, l. n. 232/2016.
[356] L. PACE (2017), *I vincoli di spesa e le esigenze di bilancio nelle dinamiche della spesa farmaceutica. Profili di costituzionalità*, in *Diritto e Società*, n. 1/2017, p. 25.
[357] Sentenza della Corte Costituzionale, n. 455/90. Confronta inoltre: sentenze nn. 432/2005, 267/1998, 304/1994, 247/1992.

tecnologico-scientifiche ed economiche esistenti tra farmaci innovativi e non innovativi non permettano di affermare l'esistenza di due comparti distinti[358]. La Corte insomma afferma acriticamente l'identità tra i due comparti (giustificando dunque l'obbligo di ripiano anche in capo alle aziende titolari di AIC di farmaci non innovativi coperti da brevetto) e sulla base di ciò reputa ragionevole la normativa contestata semplicemente chiamando le aziende farmaceutiche a contribuire ad un sistema dal quale ricavano indubbi benefici. Un sistema, peraltro, in cui la quota dello sforamento della spesa destinata all'acquisto di farmaci innovativi è estremamente aleatoria e difficilmente prevedibile dalle aziende su cui grava l'onere del ripiano, e avente un effetto distorsivo sulle aziende economicamente più performanti[359].
Il che, d'accordo con la dottrina[360], può ritenersi moralmente giusto da un punto di vista redistributivo, ma non sufficiente per il controllo di costituzionalità della normativa in esame[361].
Ulteriori critiche sono state avanzate in merito a potenziali profili di incostituzionalità della normativa sul *payback* non adeguatamente considerati dalla Corte Costituzionale nel dispositivo della sentenza in esame.
Tra questi profili, richiamando la giurisprudenza costituzionale di cui alla sentenza n. 10/2015, la dottrina rileva un potenziale conflitto con l'art. 53 Cost.[362] nella misura in cui il ripiano dello sforamento è esclusivamente a carico di alcuni operatori economici o, ancora, con l'art. 81 Cost. sul pareggio di bilancio nella misura in cui tale parametro costituzionale porti a legittimare

[358] L. PACE (2017), *I vincoli di spesa e le esigenze di bilancio nelle dinamiche della spesa farmaceutica. Profili di costituzionalità*, in *Diritto e Società*, n. 1/2017, p. 25.
[359] Così: I-COM (2017), *Payback strikes back? Quali tasselli per completare il puzzle della nuova governance farmaceutica*, reperibile *online* su https://www.i-com.it/wp-content/uploads/2017/07/Documento-di-output_payback.pdf, p.11. Ciò alla luce del fatto che, come si è accennato, l'entità del budget e del ripiano stesso sono legate al fatturato del periodo che precede l'assegnazione del budget.
[360] *Ibidem*.
[361] A detta della dottrina, le argomentazioni della Corte portano a un controllo di costituzionalità basato su criteri di giustizia a priori e non sui contenuti dell'ordinamento giuridico. Così: L. PACE (2017), *I vincoli di spesa e le esigenze di bilancio nelle dinamiche della spesa farmaceutica. Profili di costituzionalità*, in *Diritto e Società*, n. 1/2017. In quanto tale, questo tipo di controllo di ragionevolezza rischia però di permettere al giudice costituzionale di «*rifugiarsi dietro forme di legittimazione della decisione di tipo consensuale, facendo appello ai paradigmi culturali dominanti nella coscienza sociale, che [...] non sono sempre in armonia con un'esigenza di effettiva giustizia*» (p. 256). G. SCACCIA (2001), *Gli strumenti della ragionevolezza nel giudizio costituzionale*, p. 256 ss.,
[362] Ai sensi dell'art. 53 Cost., "*tutti sono tenuti a concorrere alle spese pubbliche in ragione della loro capacità contributiva*".

un riscosso "*giuridicamente ingiustificato*"[363], in quanto fondato su una norma incostituzionale.
La conseguenza sarebbe infatti quella di finire per trasformare l'art. 81 Cost. in una clausola aperta che rende illegittime le disposizioni in contrasto con esso ma che al contempo giustifica le disposizioni volte a ripianare l'equilibrio di bilancio persino quando confliggenti con altri interessi costituzionalmente rilevanti[364].
Si andrebbe dunque a determinare una situazione in cui il ragionevole bilanciamento prospettato dalla Corte in più pronunce cede il passo a una supremazia dell'art. 81 Cost. su qualsiasi altro interesse costituzionalmente rilevante, con conseguente lesione delle posizioni giuridiche soggettive tutelate da tali interessi.
La richiamata dottrina ha in tal senso rilevato come dalla sentenza in esame emerga che, seppur la Corte affermi la ragionevolezza della normativa impugnata in forza della finalità di promozione dell'innovazione farmaceutica, quest'ultima rappresenti in realtà "*il velo che nasconde il vero intento della normativa, che è il solo contenimento della spesa pubblica*"[365].
Ci si troverebbe dinnanzi a quello che è stato definito un "bilanciamento diseguale ma inverso"[366], in cui è l'art. 81 Cost. a prevalere sul diritto alla salute. Contrariamente a come invece, d'accordo con quella parte della dottrina che lo sostiene, dovrebbe essere: un "bilanciamento ineguale"[367] a vantaggio del diritto alla salute, di modo che si riconosca un livello minimo di garanzia dei diritti da assicurare indipendentemente dalle dotazioni di bilancio, e non viceversa.

2.3.3 Quali prospettive per il futuro?

Tralasciando il dibattito dottrinale sul tema del diritto alla salute come diritto "finanziariamente condizionato", cui si è già ampiamente accennato nel primo capitolo del presente elaborato, ci si è brevemente soffermati sulla sentenza n.

---

[363] F. ANASTASI (2017), *La tutela della salute e le esigenze della concorrenza: un difficile bilanciamento per i farmaci innovativi*, in *Rivista elettronica Amministrazione in cammino*, p. 20.
[364] *Ibidem*.
[365] L. PACE (2017), *I vincoli di spesa e le esigenze di bilancio nelle dinamiche della spesa farmaceutica. Profili di costituzionalità*, in *Diritto e Società*, n. 1/2017, cit.
[366] I. CIOLLI (2015), *L'art. 81 della Costituzione: da limite esterno al bilanciamento a super principio*, in *Quaderni costituzionali*.
[367] M. LUCIANI (1995), *Sui diritti sociali*, in *Studi in onore di Manlio Mazziotti Di Celso*, vol. II, p. 126 ss.

70/2017 al fine di mettere in luce la complessità delle questioni che emergono in materia di rimborsabilità dei farmaci orfani, che si ricollegano alla più ampia questione del difficile bilanciamento tra la tutela del diritto alla salute, gli interessi economici dei privati e le esigenze di sostenibilità finanziaria del sistema, ponendo pertanto la normativa nazionale in perenne evoluzione.
La sentenza appena analizzata verte infatti, prima ancora che sulla razionalità del riparto dello sforamento di spesa tra le aziende per i farmaci innovativi, sulla compatibilità costituzionale del meccanismo del *payback*[368], un meccanismo che assume la sostenibilità finanziaria come traguardo[369], per la cui realizzazione si arriva persino a mettere in conto una compressione dei diritti sociali e di qualsiasi altro interesse costituzionalmente rilevante, correndo il rischio di smontare l'impianto solidaristico e egualitario della Costituzione italiana.
Autorevole dottrina[370] ha a tale riguardo affermato:
"*le risorse di bilancio disponibili [...] non sono veramente un dato, bensì una variabile indipendente», poiché le «risorse economiche disponibili [...] sono così elevate che il problema sta assai meno nel loro totale che non – appunto – nella loro distribuzione tra i vari impieghi. La questione, allora, non è se vi siano o meno le risorse per soddisfare adeguatamente il diritto alla salute, ma se vi sia o meno la volontà politica di destinare a questo impiego le somme necessarie, distogliendole da altre utilizzazioni*".
Seppur problematica in una prospettiva di concreta realizzazione, la riflessione riportata rappresenta uno spunto interessante nella misura in cui auspica un recupero delle priorità costituzionali, che torni a concepire il bilancio in un'ottica funzionale rispetto ai diritti sociali da garantire in coerenza con i principi che ispirano la nostra Costituzione, in primis il principio di uguaglianza sostanziale di cui all'art. 3 Cost.
Realisticamente, la questione della rimborsabilità dei farmaci orfani è, come si è già accennato, di difficile soluzione.
Dal dispositivo della sentenza sopra analizzata sembra emergere un'esortazione al legislatore a interrogarsi su proposte diverse per il futuro[371]

[368] L. PACE (2017), *I vincoli di spesa e le esigenze di bilancio nelle dinamiche della spesa farmaceutica. Profili di costituzionalità*, in *Diritto e Società*, n. 1/2017, p. 34.
[369] *Ibidem*.
[370] M. LUCIANI (2011), *I livelli essenziali delle prestazioni in materia sanitaria tra Stato e Regioni*, in E. CATELANI, G. CERRINA FERONI, M. C. GRISOLIA (a cura di), *Diritto alla salute tra uniformità e differenziazione. Modelli di organizzazione sanitaria a confronto*, 2011, p. 14.
[371] A. SANDULLI (2019), *Orphan drugs for the treatment of rare diseases. A comparative public law perspective*, in *Italian Journal of Public law*, n. 2/2019.

circa il meccanismo del *payback*, anche sulla base dei mutamenti avvenuti nel mercato di riferimento che, nel caso dei farmaci orfani, sono stati consistenti nell'ultimo ventennio[372], proprio grazie alle forme di incentivo introdotte dalla normativa europea e italiana.

Tralasciando il dibattito circa la costituzionalità (ambigua) di questo meccanismo, c'è chi in dottrina si è interrogato proprio sull'adeguatezza fattuale delle attuali forme di compensazione esistenti rispetto al progressivo aumento della spesa farmaceutica destinata ai farmaci orfani negli ultimi anni, evidenziando come quest'ultima non sia tale da minare l'adeguatezza del regime di favore per i farmaci orfani previsto dal meccanismo del *payback* attualmente vigente[373].

D'altra parte, l'estensione dell'obbligo di ripiano alle aziende produttrici di farmaci orfani avrebbe degli effetti disincentivanti sulla produzione e commercializzazione dei farmaci orfani, con rischi potenzialmente più elevati in termini di disponibilità del farmaco e accesso da parte dei malati rari.

Si può tuttavia cercare di pensare a delle soluzioni più concrete per rendere realisticamente più effettiva la tutela dei malati rari, eliminando le possibilità di abuso e di "dispersione" delle risorse economiche destinate ai farmaci orfani.

Il sistema com'è designato oggi implica infatti dei rischi di potenziale "abuso" in alcune circostanze: tra queste, per esempio, l'estensione delle indicazioni al trattamento di patologie più comuni o, ancora, l'utilizzo *off-label* di alcuni farmaci designati come orfani.

Infatti molte aziende, dopo aver ottenuto la designazione di un farmaco orfano per un loro prodotto, riescono a commercializzarlo *off-label* e a destinarlo a platee più ampie rispetto alla ristretta classe di pazienti che quel farmaco era originariamente volto a trattare[374]: si tratta di un fenomeno noto nel settore

---

[372] Dal Rapporto OsMed 2019 sull'uso dei farmaci emerge che nel 2019 la spesa complessiva dei farmaci orfani è stata pari a circa 1,5 miliardi di euro (rispetto ai 1,8 miliardi di euro del 2018), pari a circa il 6,6% della spesa farmaceutica a carico del SSN. Inoltre, sul totale dei farmaci orfani autorizzati dall'EMA negli ultimi 18 anni, 71 sono all'interno della lista AIFA e risultano commercializzati in Italia al 31 dicembre 2019. Confr. a riguardo: Rapporto OsMed 2019, reperibile *online* su: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1205984/rapporto-osmed-2019.pdf/f41e53a4-710a-7f75-4257-404647d0fe1e.

[373] Cfr. A. SANDULLI (2019), *Orphan drugs for the treatment of rare diseases. A comparative public law perspective*, in *Italian Journal of Public law*, n. 2/2019.

[374] Si ricorda infatti che, in presenza di determinate condizioni, i medici possono prescrivere un farmaco anche per un uso diverso da quello autorizzato. Attraverso l'uso *off-label*, molti farmaci orfani" sono diventati dei veri e propri "*blockbuster"*. Si ricorda, per esempio, il farmaco Epogen che, ottenuta la designazione di farmaco orfano negli Stati Uniti negli anni '80 per la cura di forme di anemia particolari associate a malattie renali terminali, è stato poi

farmaceutico come "*salami slicing*" o "*disease stratification*", ampiamente diffuso in ambito oncologico, che rischia di creare delle distorsioni e provocare una dispersione delle risorse in ambiti terapeutici diversi e più comuni (quindi di per sè più attrattivi per le aziende farmaceutiche) da quello delle malattie rare "poco attraente" per l'industria.

La questione centrale, e forse la più problematica, è dunque individuare un tetto di spesa per i farmaci orfani che sia tale da garantire un adeguato ritorno per l'investimento nella loro ricerca e sviluppo, ma che al contempo non consenta operazioni speculative da parte delle aziende farmaceutiche in un mercato che spesso si estende oltre i confini originariamente previsti.

Spesso, infatti, tale espansione non è seguita da una rinegoziazione del prezzo concordato con l'autorità regolatoria, con un conseguente innecessario aggravio di spesa per il SSN.

Nell'ottica di un'ottimizzazione delle risorse, è stata inoltre affermata l'importanza di incentivare la ricerca sperimentale internazionale multicentrica per superare il problema della scarsità dei pazienti nei *trials* clinici[375].

Ciò consentirebbe infatti di avere più evidenza scientifica sul profilo di sicurezza e di efficacia dei farmaci orfani e di rendere più rigorosa la valutazione costi/benefici di questi farmaci sia in sede di rilascio dell'autorizzazione, sia in sede di negoziazione del prezzo. Ne deriverebbe maggiore certezza circa il loro profilo di efficacia, qualità e sicurezza, in un'ottica di ottimizzazione delle risorse del SSN dedicate al loro acquisto.

ampiamente prescritto *off-label* dai medici per la cura di qualsiasi forma di anemia, contribuendo per circa un miliardo di dollari USA ogni anno al fatturato dell'azienda produttrice. Così: A. PARZIALE (2019), *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*, in *Rivista Contratto e impresa, n. 4-5/2016*, reperibile *online*, p. 22.

[375] Parere n. 99/2011 del Comitato Nazionale per la Bioetica, *Farmaci orfani per le persone affette dalle malattie rare,* 25 novembre 2011.

Capitolo 3

L'accesso ai farmaci orfani

3.1. L'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci orfani

Nel capitolo precedente si è analizzato nel dettaglio il regime di favore previsto per i farmaci orfani dalla normativa europea e italiana, cercando inoltre di evidenziare i profili più problematici della rimborsabilità del farmaco orfano da parte del SSN, con un focus sull'adeguatezza del *payback* come meccanismo di redistribuzione a favore delle aziende farmaceutiche titolari di AIC di farmaci orfani.
Come si è visto, gli incentivi previsti dalla normativa europea e italiana a favore dei farmaci orfani sono volti da un lato a ridurre i costi di ricerca e sviluppo per le aziende al fine di favorire la produzione di farmaci orfani, dall'altro ad assicurare la realizzazione di sufficienti ricavi a seguito dell'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
Si è brevemente accennato[376] che una parte di questi incentivi ruota intorno alla previsione di procedure di autorizzazione all'immissione in commercio semplificate, previste dal Regolamento n. 726/2004 e dal Regolamento n. 507/2006: si tratta della procedura di AIC condizionata e dell'AIC rilasciata in circostanze eccezionali, basate su dati più limitati di quelli normalmente richiesti, con la *ratio* di favorire un più rapido accesso al mercato, pur subordinando l'AIC ad alcuni specifici obblighi e necessari sistemi di monitoraggio della sicurezza del medicinale per compensare ad un rapporto rischio/beneficio del farmaco non totalmente favorevole.
Queste procedure verranno analizzate nel presente paragrafo congiuntamente alla procedura centralizzata, prevista in via obbligatoria per i farmaci designati come orfani in base al combinato disposto dell'art. 3 del Regolamento n. 726/2004 e relativi allegati.
Al fine di offrire una panoramica esaustiva della tematica dell'accesso ai farmaci orfani risulta infatti importante analizzare previamente gli aspetti relativi al rilascio dell'AIC per questa tipologia di farmaci, nella consapevolezza che l'AIC da sola non basta a garantire in concreto le condizioni di *market access* al farmaco da parte del singolo paziente: come si è accennato, infatti, l'effettività della garanzia di accesso al farmaco, e

[376] Cfr. *infra*, cap. 2, par. 2.2.2, p. 58.

questo vale soprattutto per i farmaci ad alto costo (ivi inclusi generalmente quelli orfani), dipende dal regime di rimborsabilità ad essi applicabile. Per questa ragione, si passerà poi ad analizzare alcuni aspetti più "tecnici" relativi alla fase di *pricing* del farmaco, che occupa un ruolo altrettanto – se non maggiormente – centrale rispetto all'AIC nell'effettivo accesso al farmaco.
Nello specifico, partendo da un'analisi dell'*iter* di negoziazione del prezzo rimborsabile del farmaco, si proseguirà con una generale descrizione della metodologia del *value-based pricing*, applicata da AIFA nella negoziazione del prezzo rimborsabile. Si parlerà in seguito di alcune tipologie di contratti di prezzo rimborsabile atipici frequentemente stipulati tra AIFA e imprese alla conclusione dell'*iter* di negoziazione, per poi concludere il capitolo passando in rassegna gli strumenti normativi che consentono di accedere precocemente ai farmaci orfani nell'ordinamento italiano.

3.1.1 La procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio

Per quanto riguarda l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale orfano, la domanda può essere presentata dall'azienda sponsor solo una volta conclusasi – con esito positivo – la procedura di designazione del farmaco come orfano ai sensi del Regolamento n. 141/2000.
Le procedure di AIC esistenti sono molteplici, pur risultando accomunate da vari elementi: tra questi, per esempio, il fatto che il richiedente dell'AIC debba presentare domanda conformemente all'art. 8 del d. lgs. n. 219/2006 (allegando alla domanda di AIC una serie di informazioni e documentazioni enucleate nella disposizione in questione), la durata dell'AIC eventualmente concessa ed il regime di responsabilità civile e penale del produttore e del titolare dell'AIC dei farmaci approvati.
Tuttavia, preme qui concentrarsi sulla procedura centralizzata condotta dall'EMA che, ai sensi dell'art. 3 del Regolamento n. 726/2004[377], è obbligatoria per il rilascio dell'AIC ai medicinali di elevato livello scientifico e tecnologico[378] e a quelli designati come orfani ai sensi del Regolamento n.

[377] Il presente regolamento ha abrogato il Regolamento CEE/2309/1993, che istituì l'EMA (allora EMEA) e introdusse la procedura centralizzata con l'obiettivo di armonizzare le valutazioni scientifiche a tutela dei pazienti della Comunità Europea.
[378] Tra cui, ai sensi dell'Allegato del Regolamento CE n. 726/2004, i medicinali derivati da tecnologie da DNA ricombinante e per i medicinali contenenti una nuova sostanza attiva non autorizzata volti a trattare patologie importanti quali il cancro e le malattie autoimmuni.

141/2000 a seguito di un assessment da parte del Comitato per i medicinali orfani presso l'EMA[379].

Parte della dottrina ha evidenziato come il fine ultimo della previsione dell'obbligatorietà dell'AIC centralizzata per i prodotti ad elevato contenuto tecnologico e scientifico, tra cui i farmaci orfani, sia quello di garantire una valutazione uniforme e approfondita di questi ultimi, a tutela dei pazienti e degli operatori sanitari sul territorio dell'Unione Europea, in ragione dell'innovatività scientifica di questi prodotti[380].

La procedura di AIC centralizzata prende avvio, ai sensi del Regolamento n. 726/2004, con la presentazione della domanda all'EMA da parte dell'Azienda sponsor e conduce in ultima istanza ad una denominazione unica del medicinale sul territorio dell'UE[381] e al rilascio di un'unica AIC valida in tutti gli Stati membri.

Il richiedente deve allegare alla domanda da presentare all'EMA una serie di documentazioni, tra cui una bozza del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e informazioni riguardanti l'indicazione, i dosaggi e la forma del farmaco, oltre a un'eventuale copia del parere scientifico precedentemente fornito dall'EMA al richiedente[382].

La documentazione presentata dall'azienda è valutata, ai sensi dell'art. 5 del Regolamento 726/2004, dal Comitato per Uso Umano ("*Committee for*

[379] Come si è già accennato nel secondo capitolo dell'elaborato (cfr. *infra*, cap. 2, par. 2.1.2), infatti, il Comitato per i medicinali orfani (COMP), istituito dall'art. 4 del regolamento n. 141/2000, ricopre un ruolo centrale nella valutazione dei *dossier* delle aziende sponsor ai fini della designazione dei farmaci come orfani, da cui derivano una serie di incentivi e agevolazioni economiche per l'azienda.

[380] G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, p. 129. Per completezza, si rileva che l'accesso all'AIC centralizzata è consentito in via facoltativa anche a medicinali non elencati nell'Allegato del regolamento n. 726/2004 (tra questi, per esempio, anche i medicinali generici purchè il medicinale di riferimento sia stato approvato con la stessa procedura).

[381] Prima di presentare la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, l'azienda deve infatti proporre all'EMA tre potenziali nomi commerciali del farmaco e, salvo alcune eccezioni puntualmente definite per legge, il marchio del farmaco autorizzato è unico in tutti gli SM. Così: G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie.*

[382] Si ricorda infatti che l'azienda può richiedere all'EMA un parere scientifico su "*ogni questione inerente alla valutazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia dei medicinali per uso umano*". Così: art. 57, comma 1, regolamento n. 726/2004.

Human Medicinal Products", CHMP), che emette un parere non vincolante[383] entro 210 giorni[384] dalla ricezione della domanda.

Ai sensi dell'art. 7 del Regolamento n. 726/2004, il CHMP deve infatti verificare che le informazioni e i documenti presentati dal richiedente siano conformi alla normativa comunitaria (nello specifico ai requisiti della direttiva 2001/83/CE) e ha la facoltà di chiedere all'azienda richiedente di completare le informazioni contenute nella domanda, con conseguente sospensione del termine di 210 giorni fino alla presentazione delle informazioni richieste.

Il CHMP può peraltro richiedere ad un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali di testare il farmaco e i suoi componenti "*per assicurare che i metodi di controllo utilizzati dal fabbricante e descritti nella domanda siano soddisfacenti*"[385] e, ai sensi dell'art. 8 dello stesso Regolamento, persino condurre un'ispezione specifica del sito di fabbricazione del medicinale[386].

Il parere rilasciato dal CHMP viene poi trasmesso entro 15 giorni alla Commissione, agli Stati membri e all'azienda richiedente, accompagnato da una relazione di valutazione del prodotto (che motiva la decisione del Comitato in merito all'autorizzazione del medicinale in questione)[387] e, qualora sia favorevole, da molteplici documenti elencati all'art. 9, comma 4, del Regolamento[388].

La decisione del CHMP viene poi trasmessa all'azienda richiedente, ai singoli Stati membri (per eventuali osservazioni da sottoporre all'attenzione

---

[383] Il parere del CHMP è infatti considerato un "*atto preparatorio della decisione della Commissione che autorizza l'immissione in commercio del medicinale*". Così: sentenza T-140/12, Teva/EMA, punto 53.

[384] Art. 6, comma 3, regolamento 726/2004. Per completezza, si accenna che qualora un medicinale (orfano o meno) sia di elevato interesse per la salute pubblica dal punto di vista dell'innovazione terapeutica e non vi siano alternative terapeutiche disponibili sul mercato, l'azienda farmaceutica può richiedere con istanza motivata una procedura di valutazione accelerata, con conseguente riduzione del termine entro cui il CHMP è tenuto a rilasciare il parere (che si accorcia da 210 a 150 giorni). Così: art. 14, comma 9, regolamento n. 726/2004.

[385] Art. 7, comma 1, lett. b), regolamento 726/2004.

[386] Art. 8, regolamento 726/2004.

[387] Cfr. art. 9, comma 3, regolamento 726/2004.

[388] Tra questi, si evidenziano la relazione di valutazione, una bozza del RCP, l'elenco delle condizioni o restrizioni che dovrebbero essere imposte alla fornitura o all'uso del medicinale interessato, ma anche le raccomandazioni da parte dell'EMA riguardanti la frequenza di presentazione dei rapporti sulla garanzia della sicurezza del farmaco da parte dell'azienda ed ogni informazione relativa all'uso sicuro ed efficace del medicinale, che l'azienda titolare deve recepire nel suo *Risk Management Plan. Così:* G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, p. 130 ss.

dell'EMA[389]) e alla Commissione Europea, che entro 15 giorni elabora un "progetto di decisione"[390] sulla domanda di AIC.
Qualora il progetto di decisione non sia conforme al parere emesso dal CHMP, la Commissione deve fornire delle motivazioni dettagliate[391]. Qualora invece lo sia, la Commissione Europea converte il parere e la documentazione in un'unica AIC vincolante per tutti gli Stati membri.
L'approvazione del farmaco è seguita dall'inserimento del prodotto nel Registro Comunitario dei medicinali e dalla pubblicazione, da parte dell'EMA, del *European Public Assessment Report* del farmaco approvato, che descrive i principali elementi della valutazione scientifica condotta dal CHMP sugli studi clinici presentati dall'azienda.
L'AIC ha una validità di 5 anni a partire dalla data di rilascio, salvo alcune fattispecie previste dall'art. 14, paragrafi 4, 5 e 7, del Regolamento 726/2004.
Tra queste fattispecie si rinviene quella di cui al comma 7, ossia la cd. autorizzazione condizionata che, insieme all'AIC rilasciata in circostanze eccezionali, rappresenta una forma di AIC "semplificata" volta a favorire un più rapido accesso dei farmaci orfani sul mercato[392].

3.1.2 La procedura di autorizzazione condizionata e l'AIC rilasciata in circostanze eccezionali

Pur essendo i farmaci orfani obbligatoriamente e in via ordinaria soggetti alla procedura di autorizzazione centralizzata, la cd. procedura condizionata rappresenta un'ulteriore forma di autorizzazione che può essere concessa ai medicinali orfani (e non solo) anche qualora "*non siano stati forniti dati clinici completi in merito alla sicurezza e all'efficacia del medicinale*"[393].

---

[389] Ai sensi dell'art. 10, comma 4, del Reg. 726/2004, infatti, "*se la Commissione ritiene che le osservazioni scritte presentate da uno Stato membro sollevino importanti questioni nuove di natura scientifica o tecnica non trattate nel parere dell'agenzia*", può sospendere la procedura e rinviare la domanda all'EMA affinchè venga riesaminata.
[390] Art. 10, comma 1, regolamento n. 726/2004.
[391] Ai sensi dell'art. 12, regolamento n. 726/2004, infatti, l'AIC può essere rifiutata qualora emerga che il richiedente non ha dimostrato in modo adeguato o sufficiente la qualità, la sicurezza o l'efficacia del medicinale o, ancora, qualora i documenti forniti dall'azienda non siano conformi alla normativa europea.
[392] Al fine di favorire l'accesso dei pazienti ai nuovi farmaci orfani, c'è chi in dottrina si è espresso in maniera favorevole per un utilizzo più frequente della procedura di approvazione condizionata e dell'AIC rilasciata in circostanze eccezionali. Così: NISTICO' (2011), *Orphan drugs assessment in the centralised procedure*, in Ann Istituto Superiore di Sanità, vol. 47, numero 1, pp. 98-99, reperibile *online*.
[393] Art. 1, comma 1, regolamento n. 507/2006.

Il Regolamento che disciplina questa procedura[394] ne estende l'ambito di applicazione non solo ai medicinali designati come orfani, ma anche a quelli volti a trattare patologie gravemente invalidanti o potenzialmente letali e ai farmaci da utilizzare in situazioni emergenziali che rappresentano delle minacce per la salute pubblica riconosciute dall'OMS[395].

La possibilità per i farmaci orfani di ricorrere a tale procedura rappresenta evidentemente un importante incentivo nella misura in cui si consente la commercializzazione di un farmaco orfano nonostante la mancanza di dati clinici completi in merito alla sua sicurezza ed efficacia, purchè il medicinale in questione abbia un rapporto rischio/beneficio positivo e risponda ad esigenze mediche insoddisfatte[396].

Preme infatti ricordare come nell'ambito delle malattie rare (e ancor di più in quello delle malattie ultra-rare) la difficoltà di generazione di evidenza intesa nel senso dell' *Evidence-based medicine* e, dunque, la mancanza di dati clinici completi sulla sicurezza ed efficacia del farmaco, sia un'eventualità ricorrente. Questo perchè "*disporre solo di piccoli numeri è la normalità nel caso dei farmaci orfani, come anche di tutte le tecnologie destinate ai pazienti affetti da malattie rare*"[397].

La complessità della questione è poi acuita dall'eterogeneità delle manifestazioni patologiche legata alla varietà di sottotipi che caratterizza molte malattie rare, che rende necessario lo sviluppo di terapie "individualizzate", tanto da far parlare di "*precision medicine"* e di "*target medicine"*. In realtà, anche per le patologie più comuni (quali, come accennato[398], quelle oncologiche) si registra una crescente tendenza ad individuare terapie destinate a limitate sottopopolazioni, tanto che molti esperti del settore sono giunti ad affermare che, con il progresso della scienza medica, il "*paradigma delle malattie rare finirà per diventare la normalità*"[399].

Fatta questa specificazione, volta a sottolineare l'importanza della possibilità per i farmaci orfani di ottenere l'AIC attraverso la procedura di autorizzazione

---

[394] Si rileva che l'art. 14, comma 7, del regolamento n. 726/2004, rinvia all'adozione di un regolamento di applicazione da parte della Commissione atto a disciplinare suddetta procedura, che è il regolamento CE n. 507/2006, di cui alla nota precedente.

[395] Così: art. 2, regolamento n. 507/2006.

[396] *Ivi*, art. 4.

[397] OSSFOR (2018), III° Quaderno di OSSFOR – *L'HTA dei piccoli numeri*, reperibile *online* su: http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/pubblicazioni/quaderno-dedicato-allhta-del-piccoli-numeri/.

[398] Cfr. *infra*, cap. 2, pp. 75-76.

[399] OSSFOR (2018), III° Quaderno di OSSFOR – *L'HTA dei piccoli numeri*, p.6, reperibile *online* su: http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/pubblicazioni/quaderno-dedicato-allhta-del-piccoli-numeri/.

condizionata, un'altra condizione fondamentale per la concessione dell'autorizzazione condizionata è che i benefici derivanti dalla disponibilità immediata del farmaco sul mercato superino il rischio dovuto alla mancanza di dati clinici completi in merito alla sua sicurezza ed efficacia[400] e che il richiedente possa in seguito fornire dati clinici completi.

La procedura non prevede dunque che l'autorizzazione possa restare condizionata per sempre. Per ovvie ragioni legate alla necessità di garantire un accesso al farmaco che sa efficace e sicuro, la normativa pone infatti in capo al richiedente specifici obblighi in merito alla raccolta dei dati clinici necessari affinchè il CHMP dell'EMA possa poi in un secondo momento, una volta raccolti i dati clinici necessari, adottare un parere favorevole al rilascio dell'AIC centralizzata[401].

Lo stesso non è previsto, invece, per un'altra tipologia di autorizzazione: l'AIC rilasciata in circostanze eccezionali, che può essere concessa solo "*per ragioni obiettive e verificabili*"[402] e che assume la durata ridotta di un anno, poichè rilasciata subordinatamente ad alcuni obblighi specifici annualmente revisitati dal CHMP dell'EMA.

Questa procedura è prevista dall'art. 14, comma 8, del Regolamento n. 726/2004, che rinvia alle condizioni previste dalla sezione "*Documentazione per domande in circostanze eccezionali*" dell'Allegato I della direttiva 2001/83/CE.

Ai sensi di tale normativa, l'AIC in circostanze eccezionali può essere rilasciata (anche[403].) qualora il richiedente dimostri di non essere in grado di fornire informazioni complete sulla qualità, l'efficacia e la non nocività del medicinale perchè i pazienti che il farmaco in questione è destinato a trattare sono estremamente rari.

A differenza dell'AIC condizionata, per l'AIC rilasciata in circostanze eccezionali si ammette la possibilità che non si possa costituire un fascicolo completo di dati clinici neanche in un secondo momento. Per ottenere l'AIC in circostanze eccezionali, tuttavia, il richiedente è tenuto ad istituire dei meccanismi di monitoraggio e di *Risk Management* definiti dal CHMP e dal Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza presso l'EMA,

[400] *Ibidem*.
[401] Art. 7, regolamento 507/2006.
[402] Art. 14, comma 8, regolamento n. 726/2004.
[403] Oltre a quella citata nel teso, vi sono infatti altre due casi in cui l'AIC in circostanze eccezionali può essere rilasciata: qualora il richiedente dimostri di non poter fornire informazioni complete perchè il grado di sviluppo della scienza non lo consente o qualora i principi di deontologia medica generalmente ammessi vietano di raccogliere questi dati informativi.

al fine di individuare e gestire repentinamente eventuali affetti avversi del farmaco[404].

Dopo aver enucleato le procedure di AIC "semplificate" contemplate dalla normativa per favorire l'accesso dei farmaci orfani sul mercato e premesso che la procedura ordinariamente utilizzata è quella centralizzata, preme specificare che, a seguito del rilascio di un'unica AIC valida su tutto il territorio dell'Unione Europea, i tempi di disponibilità del farmaco variano considerevolmente da paese a paese.

Questo perchè la commercializzazione del farmaco all'interno dei singoli paesi segue un diverso *iter* di determinazione dei prezzi dei medicinali e di rimborsabilità degli stessi, il che determina delle differenze significative nell'accesso al farmaco da parte dei pazienti a seconda del paese di riferimento[405].

La normativa europea si limita infatti a stabilire, nella direttiva n. 105/1989/CEE del 21 dicembre 1988 "*riguardante la trasparenza delle misure che regolano la fissazione dei prezzi delle specialità per uso umano e la loro inclusione nei regimi nazionali di assicurazione malattia*" e nella direttiva n. 2011/24/UE del 9 marzo 2011 "*concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera n.2011/24/UE*", un generale principio di trasparenza nelle contrattazioni tra aziende e pubblica autorità, lasciando ai singoli Stati membri la competenza a definire la disciplina di dettaglio in materia di fissazione dei prezzi e rimborso dei medicinali[406].

3.2 La rimborsabilità e la negoziazione del prezzo del farmaco orfano

Nei paesi europei si registra una grande varietà di metodi di determinazione dei prezzi dei farmaci: si spazia da sistemi di prezzo liberi, come quello tedesco, a

[404] Inoltre, l'Allegato I della direttiva 2001/83/CE prevede una serie di "precauzioni" da mettere in atto per garantire la somministrazione del farmaco in condizioni di sicurezza. É previsto, per esempio, che il medicinale sia venduto solo su prescrizione medica e che la sua somministrazione avvenga esclusivamente sotto stretto controllo medico in strutture ospedaliere o, ancora, che il foglio illustrativo debba richiamare l'attenzione del medico sul fatto che non vi siano ancora sufficienti elementi di informazioni sul medicinale considerato.

[405] Cfr. a riguardo *Alcimed Study on orphan drugs: Overview of the conditions for marketing orphan medicines*, 2005, reperibile *online*; cfr. inoltre K. EVE YOUNG, I SOUSSI (2017), *A comparative study on orphan drug prices in Europe*, in *Journal of Market Access & Health Policy*, 2017, reperibile *online*. Cfr. inoltre: L. SCAFFARDI, G. FORMICI (2017), *Farmaci orfani nel panorama europeo e nazionale: alla ricerca di un delicato equilibrio*, in *Rivista elettronica Amministrazione in cammino*, p. 14 ss.

[406] A. PARZIALE (2019), *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*, in *Rivista Contratto e impresa, n. 4-5/2016*, reperibile *online*, p. 1251.

sistemi di prezzo fissato che prevedono forme di intervento diretto dello Stato nella formazione del prezzo, come quello italiano e quello francese.
Conseguenza diretta di ciò è che l'azienda produttrice di un farmaco orfano gode di un diverso potere contrattuale a seconda dell'ordinamento di riferimento: nei sistemi di prezzo liberi il potere contrattuale dell'azienda sarà più elevato e, all'interno dei sistemi di prezzo fissato, il potere contrattuale dell'impresa sarà tanto minore quanto più stringenti sono i criteri da seguire nelle negoziazioni con la pubblica autorità[407].
Anche i meccanismi di rimborso variano considerevolmente a seconda del paese di riferimento.
In Germania, per esempio, i farmaci orfani sono rimborsati automaticamente dopo il rilascio dell'AIC: il processo di *Health Technology Assessment* dell'Agenzia regolatoria non verte sulla rimborsabilità del farmaco, che è obbligatoria, ma sul suo prezzo di rimborso, stabilito in base ai prezzi vigenti per i farmaci comparabili[408]. Nel caso dei farmaci orfani, che sono strutturalmente difficilmente comparabili ad altri farmaci, il farmaco è dunque spesso rimborsato per intero.
In Italia, al contrario, nel meccanismo di rimborso standard[409], il processo di *Health Technology Assessment* investe anche la decisione sulla rimborsabilità del farmaco.
Di regola, ai sensi dell' art. 12, comma 1, la domanda di contrattazione del prezzo rimborsabile di un medicinale va presentata solo dopo aver ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio.
Tuttavia, come si è già accennato, le aziende titolari di AIC di farmaci orfani[410] possono presentare la domanda di prezzo e rimborso a partire dal parere positivo del CHMP, dunque prima ancora del rilascio dell'AIC da parte della Commissione, al fine di favorire una più rapida disponibilità del farmaco sul

[407] *Ibidem.*
[408] Intesi come farmaci aventi lo stesso principio attivo, un principio attivo similare o effetti terapeutici simili. Così: A. PARZIALE (2019), *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*, in *Rivista Contratto e impresa, n. 4-5/2016*, reperibile *online.*
[409] Si vedrà infatti a breve che esistono diversi canali tramite cui i farmaci orfani possono essere rimborsati.
[410] Ma anche le aziende titolari di "*farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale previsti in una specifica deliberazione dell'AIFA"* e di medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero, pur con tempistiche diverse. Le aziende titolari di AIC dei primi possono presentare domanda prima del rilascio dell'AIC a seconda delle indicazioni della CTS, mentre le aziende titolari di AIC di farmaci ad esclusivo uso ospedaliero possono presentare domanda dopo il parere della CTS relativo al regime di fornitura. Così: art. 12, comma 3, l. n. 189/2012.

territorio nazionale[411]. Inoltre, ai sensi dell'art. 12, comma 5-bis, l. n. 189/2012 (introdotto dall'art. 44 del d.l. n. 69/2013, convertito con la legge n. 98/2013[412]), ai fini della rimborsabilità l'AIFA è tenuta a valutare i farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica in via prioritaria ed entro un tempo massimo di 100 giorni (si parla in tal senso di "*fast-track* autorizzativo" accordato a queste tipologie di farmaci) che, nella pratica, raramente viene rispettato.

Qualora entro 30 giorni dal rilascio dell'AIC un'azienda titolare di AIC di un farmaco orfano non abbia ancora presentato domanda di classificazione, l'AIFA la sollecita a presentarla entro i successivi 30 giorni e, qualora ciò non avvenga, la collocazione presso la Fascia C-nn decade automaticamente[413].

Una volta ricevuta la domanda di classificazione, l'AIFA classifica i farmaci entro una fascia di rimborsabilità. Le fasce di rimborsabilità sono tre: la fascia A, che comprende farmaci essenziali e destinati alla cura di malattie croniche, rimborsabili per intero dal SSN; la fascia H, che comprende i farmaci di utilizzo ospedaliero, rimborsabili purchè utilizzati in tale ambito; la fascia C, che comprende farmaci volti a trattare patologie minori e farmaci che non richiedono una prescrizione medica, il cui costo è integralmente a carico dei pazienti.

Solo a seguito della classificazione del farmaco come rimborsabile, si procede con l'avvio di una procedura di negoziazione del prezzo rimborsabile tra AIFA e azienda farmaceutica.

Come evidenziato da parte della dottrina, l'attività regolatoria nel settore farmaceutico per quel che riguarda i farmaci rimborsabili è volta a determinarne il prezzo finale anche in funzione della relativa efficacia terapeutica, garantendo una corretta remunerazione degli investimenti delle aziende[414].

---

[411] *Ibidem*.

[412] Legge 9 agosto 2013, n. 98 di conversione, con modificazioni, del decreto-legge 21 giugno 2013, n. 69, recante "*disposizioni urgenti per il rilancio dell'economia*".

[413] Si ricorda infatti che, ai sensi della l. n. 189/2012, i medicinali autorizzati con la procedura centralizzata (tranne quelli la cui azienda titolare ha presentato domanda di prezzo e rimborso anteriormente al rilascio dell'AIC) sono automaticamente collocati, con delibera di recepimento da parte dell'AIFA, nella Fascia C-nn dedicata ai farmaci autorizzati ma non ancora valutati ai fini della rimborsabilità. Prima della commercializzazione, l'azienda titolare dell'AIC ha inoltre l'obbligo di comunicare all'AIFA il prezzo *ex factory* del medicinale (che è la parte del fabbricante, al netto delle quote di spettanza al grossista e al farmacista) ed il prezzo al pubblico del medicinale classificato in classe C-NN. Così: https://www.aifa.gov.it/web/guest/negoziazione-e-rimborsabilit%C3%A0.

[414] Così: C. DE VINCENTI (2011), *Mercato e intervento pubblico nel crocevia della farmaceutica*, in C. DE VINCENTI, R. FINOCCHI GHERSI, A. TARDIOLA (a cura di), *La Sanità in Italia - Organizzazione, governo, regolazione, mercato*, 2011, p. 6. Per i farmaci che invece non sono rimborsati dal servizio pubblico, invece, l'obiettivo è quello di liberalizzare il mercato (pur garantendo la sicurezza e la qualità del farmaco grazie al rilascio dell'AIC).

Essendo i farmaci orfani autorizzati per il trattamento di patologie per cui, nella maggior parte dei casi, non esistono alternative terapeutiche, questi ultimi sono normalmente rimborsati per intero dai servizi sanitari nazionali.
Conseguentemente, la spesa per questi farmaci incide sulla sostenibilità economica della la spesa farmaceutica in modo circolare ed incrementale: rileva, infatti, in tal senso non solo il relativo elevato costo marginale[415], ma anche la circostanza per cui il complessivo volume di spesa pubblica destinato all'acquisto di tali farmaci (a differenza di quanto accade per quelli più comuni) non sia di fatto sostituibile, risultando peraltro destinato ad aumentare in via direttamente proporzionale al progredire delle conoscenze mediche e scientifiche nel settore delle malattie rare e dei farmaci orfani[416].

3.2.1 La procedura di negoziazione del prezzo rimborsabile

L'*iter* di negoziazione del prezzo rimborsabile avviene sulla base della Deliberazione CIPE del 1˚febbraio 2001, n. 3 («*Individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci*»)[417], che verrà tuttavia ben presto rimpiazzata dal D. M. 2 agosto 2019, recante "*criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale*", definito anche "Decreto prezzi".
Il decreto interministeriale in questione, approvato il 2 agosto 2019 dalla Conferenza Stato-Regioni e pubblicato in Gazzetta Ufficiale solo il 24 luglio di quest'anno, abroga definitivamente la Deliberazione CIPE del 1˚febbraio 2001, n. 3 («*Individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci*»)[418], che tuttavia continuerà a disciplinare le procedure di negoziazione dei prezzi dei

[415] Il prezzo elevato di questi farmaci è generalmente giustificato dalla necessità di recuperare l'investimento iniziale alla luce della bassa prevalenza delle patologie che questi farmaci sono destinati a curare, dai loro elevati costi di produzione, dalla loro complessità molecolare e, più in generale, dall'elevato beneficio medico percepito dai pazienti che sono volti a trattare. C'è chi in dottrina ha rilevato come la correlazione tra questi criteri e il prezzo dei farmaci orfani non sia sempre lineare e, sulla base di ciò, ha affermato che la fissazione dei prezzi dei farmaci orfani da parte di un monopolista possa configurare un abuso di posizione dominante ex art. 102 TFUE. Così: A. PARZIALE (2019), *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*, in *Rivista Contratto e impresa, n. 4-5/2016*, reperibile *online*.
[416] Cfr. *infra*, cap. 2, nota n. 346.
[417] Ai sensi della l. n. 326/2003, infatti, a partire dal 2004 tutti i prezzi dei farmaci rimborsati dal SSN erano determinati mediante contrattazione tra AIFA e aziende farmaceutiche secondo le modalità e i criteri indicati in questa delibera.
[418] Ai sensi della l. n. 326/2003, infatti, a partire dal 2004 tutti i prezzi dei farmaci rimborsati dal SSN erano determinati mediante contrattazione tra AIFA e aziende farmaceutiche secondo le modalità e i criteri indicati in questa delibera.

farmaci in Italia fino all'adozione di una apposita determinazione dell'AIFA recante indicazioni operative più dettagliate, conformemente all'art. 2, comma 1[419], del DM 2 agosto 2019.

Nel presente paragrafo si analizzerà pertanto l'*iter* di negoziazione dei prezzi previsto dalla Deliberazione CIPE n. 3/2001 per poi cercare di porre a confronto l'approccio di questa normativa con quello della nuova disciplina che sarà presto resa applicabile.

L'*iter* di negoziazione dei prezzi tra azienda farmaceutica e AIFA avviene attraverso un Sistema di negoziazione dei prezzi *online*, cui le imprese possono accedere per presentare domanda per l'avvio della negoziazione, fornire il *dossier* da sottoporre all'esame dell'AIFA e monitorare l'avanzamento della procedura.

Ai fini della valutazione della rimborsabilità del farmaco e della determinazione del prezzo rimborsabile, ai sensi della legge n. 326/2003 e del regolamento organizzativo di cui al DM 20 settembre 2004, n. 245 recante "*norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326*", l'AIFA si avvale della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR).

La CTS fornisce un parere obbligatorio e vincolante sul cd. *place in therapy*[420] del medicinale, sul suo regime di fornitura[421] e sul suo grado di innovatività

---

[419] Tale disposizione afferma infatti che "*l'azienda, per accedere alla procedura per la negoziazione della rimborsabilità e del prezzo del medicinale, deve inoltrare all'AIFA l'istanza corredata dalla documentazione in conformità alle indicazioni che saranno rese con determinazione del direttore generale dell'AIFA, da adottarsi entro 30 giorni dall'adozione del presente decreto*". Così: art. 2, comma 1, DM 2 agosto 2019.

[420] Il *place in therapy* di un medicinale è il ruolo che quest'ultimo occupa nel contesto terapeutico, motivo per cui la definizione del *place in therapy* avviene comparativamente con gli altri farmaci autorizzati per le stesse indicazioni terapeutiche (qualora ve ne siano). Così: SIFO (2015), *La valutazione delle tecnologie sanitarie. Una guida pratica per le aziende sanitarie*, (a cura di) M. MARCHETTI, A. CICCHETTI.

[421] Ai sensi dell'art. 87, d. lgs. n. 219/2006, ai fini della fornitura i medicinali possono essere classificati in:

- medicinali soggetti a prescrizione medica (con ricetta ripetibile - RR);
- medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta (con ricetta non ripetibile - RNR);
- medicinali soggetti a prescrizione medica speciale (con ricetta medica speciale - RMS);
- medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, che includono i medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti, medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero e i medicinali utilizzabili esclusivamente dallo specialista;
- medicinali non soggetti a prescrizione medica (che includono i cd. farmaci OTC e i medicinali senza obbligo di prescrizione – SOP).

(sulla base dei criteri che essa stessa è competente a definire), mentre si occupa della classificazione del farmaco ai fini della rimborsabilità mediante una valutazione di natura tecnico-scientifica cui segue il rilascio di un parere di natura obbligatoria ma non vincolante.
Ai fini della rimborsabilità viene valutata la rilevanza del nuovo farmaco nel trattare patologie per cui ancora non esiste una valida alternativa terapeutica o, qualora vi sia un farmaco già disponibile in prontuario per la stessa indicazione, il rapporto rischio/beneficio del nuovo farmaco rispetto a quest'ultimo.
Contestualmente alla classificazione del farmaco da parte della CTS, il CPR si occupa invece di esaminare le richieste di rimborsabilità pervenute e svolgere la negoziazione del prezzo rimborsabile con le aziende farmaceutiche.
I criteri che governano la negoziazione del prezzo rimborsabile non riguardano, sia nella Delibera CIPE n. 3/2001 che nel cd. Decreto prezzi, solo la valutazione del farmaco *ex se* ma anche una valutazione del suo impatto economico sul SSN e della posizione dell'impresa nel *reference market*.
Infatti, ai sensi della deliberazione CIPE n. 3/2001, il prezzo rimborsabile del medicinale è da definirsi sulla base di una valutazione del suo rapporto costo/efficacia e del suo rapporto rischio/beneficio (entrambi positivi, sia in assoluto che in relativo, dunque rispetto a eventuali farmaci già disponibili per le stesse indicazioni) e su una più ampia valutazione basata sul suo impatto economico sul SSN, sulle quote di mercato acquisibili dall'impresa e sul confronto con i prezzi e i consumi degli altri Paesi europei[422].
Il Decreto prezzi, al contrario, pone un focus maggiore sull'eventuale valore terapeutico aggiunto del medicinale, più che sul suo rapporto costo/efficacia, affermando che "*l'azienda per negoziare il prezzo deve fornire all'AIFA*", tra le altre cose, "*la documentazione scientifica dalla quale emerga l'eventuale valore terapeutico aggiunto del medicinale in rapporto ai principali trattamenti con cui il farmaco è confrontato*"[423]. Tuttavia, qualora il vantaggio terapeutico aggiunto del farmaco non sia dimostrabile con un confronto con i prodotti già disponibili, all'azienda viene richiesto di "*fornire ulteriori elementi di interesse, in termini di vantaggio economico per il Servizio sanitario nazionale*"[424].
Sotto questa prospettiva, qualche professionista del settore ha fortemente criticato il Decreto prezzi, parlando di un'occasione mancata per trasformare il

[422] Cfr art. 3, Deliberazione CIPE n. 3/2001, ma anche art. 2, Decreto prezzi.
[423] Art. 2, comma 2, lettera a), del Decreto prezzi.
[424] *Ivi*, comma 3.

nostro sistema in un sistema più virtuoso e meno propenso a ragionare in termini di costo del farmaco[425].

D'accordo con tale impostazione e per quel che riguarda l'oggetto del presente elaborato, si ritiene che nella negoziazione del prezzo in un settore "di nicchia" come quello dei farmaci orfani, in cui spesso tale possibilità di comparazione tra farmaci manca, un tassello importante della decisione dovrebbe essere costituito non soltanto dal prezzo del farmaco in sè, generalmente elevato, ma anche da una maggiore considerazione dei risparmi diretti e indiretti per il SSN che la rimborsabilità di un dato farmaco permetterebbe (in termini, per esempio, di minori riacutizzazioni delle patologie e conseguente minore tasso di ospedalizzazione o, ancora, in termini di minori costi "sociali" a carico delle famiglie dei pazienti).

Sia dalla Delibera CIPE n. 3/2001 che dal recente Decreto prezzi, dunque, sembra emergere un'eccessiva rilevanza attribuita al *budget-impact* del prodotto farmaceutico ai fini della definizione del suo prezzo rimborsabile, lasciando ancora spazio per un miglioramento della normativa che regola l'*iter* di negoziazione del prezzo rimborsabile dei farmaci e che renda il modello di negoziazione italiano un modello sempre meno "*budget-oriented*".

Altre due novità molto rilevanti del decreto prezzi sono costituite dal riconoscimento della possibilità per l'AIFA e l'azienda, in sede di organizzazione, di concordare "modelli negoziali innovativi" (quali i contratti atipici di cui si parlerà più avanti) e dalla possibilità per l'AIFA di attivare la procedura negoziale in alcune fattispecie definite dal decreto, ivi inclusa quella relativa a farmaci la cui rimborsabilità abbia un significativo impatto economico sulla spesa del SSN.

Il contratto di prezzo rimborsabile che scaturisce dalla negoziazione tra AIFA e impresa definisce l'importo massimo che il SSN è disposto a sostenere per la dispensazione al paziente e le condizioni di ammissione del farmaco alla rimborsabilità.

Quest'ultimo deve essere obbligatoriamente ratificato dalla CTS ed esaminato dal Consiglio di Amministrazione dell'AIFA ai fini dell'approvazione finale della determina AIFA, da pubblicare sulla Gazzetta Ufficiale.

Come specificato nella Delibera CIPE del 2001 e nel Decreto prezzi, il prezzo contrattato (che è *ex factory*, dunque al netto dell'IVA e delle quote di spettanza dei grossisti e dei farmacisti) è il prezzo massimo di cessione del farmaco alle

[425] Intervista a Filippo Drago, ordinario di Farmacologia e direttore dell'U.O. di Farmacologia Clinica del Policlinico Universitario di Catania, pubblicata il 2 agosto 2019 sul quotidiano *online AboutPharma*, reperibile *online* su: https://www.aboutpharma.com/blog/2019/08/02/decreto-sui-prezzi-dei-farmaci-unoccasione-mancata-per-cambiare-modello/.

ASL e agli ospedali, che devono sostenerne il costo (per l'avvenuto transito del medicinale dalla fascia C-nn alla fascia A o H a seguito della pubblicazione della Delibera AIFA sulla Gazzetta Ufficiale) per poi essere successivamente rimborsati dalle Regioni con un sistema che varia a seconda della tipologia di medicinale[426].

Il contratto di prezzo rimborsabile ha una durata pari a 24 mesi, con rinnovo tacito (qualora non pervengano proposte di modifica almeno 60 giorni prima della scadenza) e fatta salva la rinegoziazione anticipata del prezzo eventualmente resa necessaria da un mutamento delle condizioni che incidono sull'utilizzo del medicinale[427].

É infatti contemplata sia dalla delibera CIPE n. 3/2001 che dal decreto prezzi la possibilità che il contratto di prezzo rimborsabile preveda che, qualora vi sia uno scostamento[428] dagli elementi presi a riferimento nell'*iter* negoziale (quali, per esempio, i volumi di vendita attesi, e di conseguenza il tetto massimo di spesa da rispettare per l'SSN a seguito di un'estensione delle indicazioni terapeutiche), si determinino delle conseguenze che variano dalla riapertura della procedura di negoziazione del prezzo e la compensazione dell'importo eccedente il tetto alla risoluzione contrattuale[429].

Risulta insomma ancora più facilmente intuibile la finalità di contenimento della spesa[430] strutturalmente insita nella normativa attuale e nel Decreto prezzi

---

[426] Se, per esempio, normalmente, il rimborso avviene attraverso il sistema dei *Diagnosis Related Groups* (DRG), per determinate categorie di medicinali il Testo Unico per la Compensazione interregionale della mobilità sanitaria del 2003 prescrive che il rimborso avvenga tramite la metodica del File F. Tra questi, per esempio, i farmaci classificati in fascia H, quelli forniti ai sensi della Legge 648/1996, quelli forniti in regime di Day Hospital, quelli dispensati per la prosecuzione del trattamento a domicilio. Si tratta infatti di farmaci difficilmente riconducibili ad una logica di remunerazione a tariffa di prestazioni omogenee per livello di costo (DRG), non perché il loro costo sia elevato ma a causa della forte variabilità dei costi tra pazienti, che sono sottoposti a dosaggi e a numeri di cicli molto diversi. Per questa ragione il file F, che originariamente è nato come flusso informativo per la compensazione della mobilità sanitaria, è diventato nel tempo uno strumento di controllo e rendicontazione molto specifica della spesa per i farmaci ad alto costo. Così: CERGAS (2017), *Rapporto Oasi 2017. Osservatorio sulle Aziende e sul Sistema sanitario italiano*; cfr. inoltre G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, p. 190 ss, ma anche *Primo Rapporto di ricerca 2013: i farmaci biotecnologici e le politiche nazionali e regionali per il loro governo*, a cura del Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech (CeSBio).

[427] Art. 7, delibera CIPE n. 3/2001; art. 6, comma 4, Decreto prezzi.

[428] Al fine di monitorare i dati relativi al consumo di farmaci e monitorare l'andamento della spesa farmaceutica, la l. n. 448/1998 ha istituito l'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMed) presso il Ministero della Salute.

[429] Art. 6, delibera CIPE n. 3/2001; art. 4, comma 3, Decreto prezzi. Cfr. inoltre: G. F. FERRARI, F. MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*.

[430] F. MASSIMINO (2012), *I contratti per i prezzi rimborsabili delle specialità medicinali e gli accordi di prezzo e rimborso condizionato*, in *Sanità pubblica e privata*, 2012.

nella misura in cui esiste la possibilità che lo sforamento del tetto di spesa stabilito nel contratto di rimborsabilità di un farmaco costituisca a priori "*una fattispecie di eccessiva onerosità per il SSN*"[431], ancora prima che il farmaco entri a far parte del contesto terapeutico di riferimento e se ne possano dunque individuare i reali profili d'impiego.
É dibattuto in dottrina se tale possibilità confligga con il sistema dei *budget* aziendali introdotto dalla l. n. 222/2007, che ha determinato un superamento della logica che sottende un tetto di spesa fissato rigidamente per un singolo farmaco che non prende in considerazione le dinamiche competitive esistenti tra farmaci appartenenti alla stessa classe terapeutica[432].
Ciò sarebbe particolarmente evidente, per la dottrina[433], in relazione ai medicinali ospedalieri. Per questa categoria di medicinali, infatti, la l. n. 222/2007 prevede che l'obbligo di ripiano spetti alle Regioni. Al contrario, la possibilità di stabilire un tetto di spesa rigido per un singolo farmaco trasferirebbe solo sull'impresa la responsabilità per la gestione economica del farmaco, che invece dipende significativamente dalle scelte prescrittive all'interno delle strutture ospedaliere.
Tralasciando il dibattito dottrinale circa la compatibilità di questi due meccanismi atti a contenere la spesa farmaceutica, preme adesso fare un breve cenno alla metodologia che guida le valutazioni economiche condotte dall'AIFA nell'ambito del processo di negoziazione del prezzo e della rimborsabilità dei medicinali a carico del SSN.

3.2.2. La metodologia del value-based pricing

La metodologia utilizzata dall'AIFA nell'ambito dell'*iter* di negoziazione del prezzo rimborsabile è quella del *value-based pricing*. La *ratio* che sottende questa metodologia è quella di ottimizzare quanto più possibile le risorse del SSN garantendo che vengano spese laddove sussista un certo convincimento in merito al "valore" di un farmaco.
La definizione di "valore" è un'operazione molto complessa, in cui entrano in gioco molteplici elementi. Per citarne alcuni: la misura degli anni di vita guadagnati in piena qualità di vita (*QALY - quality-adjusted life years*), la severità della malattia che il farmaco è volto a trattare, i suoi costi netti o,

[431] *Ibidem.*
[432] *Ibidem.*
[433] *Ibidem.*

ancora, il miglioramento dell'aderenza terapeutica rispetto ad altre opzioni terapeutiche[434].

In base alla metodologia del *value-based pricing*, il prezzo del farmaco deve basarsi su una valutazione costo-efficacia entro una soglia (massima) di costo-efficacia accettabile, oltre la quale il prezzo del farmaco non è considerato sostenibile per il sistema.

Tuttavia, in generale, l'utilizzo di criteri di costo-efficacia nei processi di *Health Technology Assessment* dei farmaci orfani risulta problematico per due ragioni.

La prima è che, per le malattie rare, la necessità di garantire l'equità d'accesso dovrebbe tradursi nel rimborsare un farmaco orfano anche se il suo rapporto di costo-efficacia è al di sotto della soglia massima di costo-efficacia ritenuta accettabile per le malattie più comuni[435]. Bisognerebbe insomma ammettere, in ragione della specificità delle malattie rare e in nome di una maggiore equità nell'accesso al farmaco, la possibilità di una deroga al criterio costo-efficacia, oppure delle differenziazioni nelle soglie ritenute accettabili per i farmaci orfani rispetto a quelle previste per i farmaci comuni.

Il problema è che una tale deroga implica distorsioni in termini di efficienza allocativa, con la concentrazione di molte risorse su quote relativamente ridotte della popolazione in un contesto di risorse limitate.

La seconda problematica che rileva nell'utilizzo di criteri di costo-efficacia per la determinazione del prezzo rimborsabile di un farmaco orfano riguarda la frequente difficoltà nel reperire dati per produrre evidenze empiriche consistenti.

Ciò vale in particolar modo per quei farmaci derivanti dalla ricerca biotecnologica che costituiscono cure efficaci in maniera selettiva e mirata per il paziente, precedentemente definite come *target therapies*, per cui risulta difficile prevedere la risposta clinica dei pazienti prima del concreto utilizzo del farmaco nella pratica clinica. Ne risulta che in sede di negoziazione del prezzo rimborsabile il rapporto costo/efficacia di questi farmaci è spesso dubbio, con conseguente maggiore rischio che si verifichino due situazioni: una dispersione delle risorse del SSN destinate all'acquisto di farmaci che rivelano *ex-post* un'efficacia terapeutica inferiore a quella attesa o, nel caso opposto, una canalizzazione di risorse destinate all'acquisto di questi farmaci che si rivela *ex-post* insufficiente.

---

[434] https://www.aifa.gov.it/valutazioni-economiche.

[435] OSSFOR (2018), III° Quaderno di OSSFOR – *L'HTA dei piccoli numeri*, reperibile *online* su: http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/pubblicazioni/quaderno-dedicato-allhta-del-piccoli-numeri/.

Per questa ragione, negli ultimi decenni si è delineata una specifica sottocategoria di contratti di prezzo rimborsabile riferita ai medicinali più innovativi e ad alto costo somministrabili in regime ospedaliero (entro cui rientrano molti farmaci orfani).
Nel sottoparagrafo successivo si analizzeranno alcune tipologie di questi contratti atipici, che rispondono sostanzialmente alla necessità di conciliare l' esigenza di contenimento della spesa con la garanzia dell'accesso alle terapie più avanzate da parte dell'utenza, nell'ottica di un'ottimizzazione delle risorse del SSN e di un accesso al farmaco che sia il più ampio possibile.

3.2.3. I contratti di prezzo rimborsabile

I contratti di prezzo rimborsabile atipici, sempre più di frequente negoziati dall'AIFA e dalle aziende per i medicinali ospedalieri più innovativi e ad alto costo, mirano a gestire il rischio derivante proprio dalla dubbia efficacia terapeutica del farmaco sul singolo paziente e si configurano come accordi a favore di terzi (art. 1411 c.c), ossia le aziende ospedaliere e le aziende sanitarie che acquistano i farmaci[436].
Grazie a questi contratti, infatti, si configura in capo a queste ultime un vero e proprio diritto di esigere una prestazione dall'azienda qualora l'efficacia terapeutica del farmaco sia, sulla base della risposta clinica dei pazienti, inferiore ai livelli predeterminati nel contratto tra AIFA e azienda.
Tra questi, una tipologia interessante è rappresentata dal contratto di *Risk Sharing*.
Quando AIFA e l'azienda stipulano questo contratto, per tutti i pazienti presi in carico presso le strutture ospedaliere l'azienda applica un prezzo dimezzato rispetto a quello concordato con AIFA, per consentire alle aziende sanitarie e ospedaliere e, nello specifico, ai medici curanti, di valutare l'efficacia terapeutica del farmaco in relazione alla patologia.
Per i pazienti rispondenti alla terapia, il ciclo di cura prosegue a prezzo non più dimezzato ma intero (dunque quello concordato tra AIFA e impresa).
Al contrario, per i pazienti non rispondenti alla terapia che non proseguiranno il trattamento, l'azienda è tenuta a rimborsare alle strutture ospedaliere la metà del costo per essi sostenuto fino a quel momento.
Una logica simile sottintende la fattispecie contrattuale atipica del *Cost Sharing*, che prevede uno sconto sul prezzo di acquisto del farmaco per tutti i

[436] F. MASSIMINO (2012), *I contratti per i prezzi rimborsabili delle specialità medicinali e gli accordi di prezzo e rimborso condizionato*, in *Sanità pubblica e privata*, 2012.

cicli di terapia necessari a verificare l'efficacia terapeutica del farmaco sui pazienti trattati.
Una volta verificata l'efficacia del farmaco, il ciclo di cura prosegue a prezzo pieno (come definito dall'accordo di rimborsabilità) per i pazienti che realmente beneficiano del trattamento, con esclusione dei pazienti non rispondenti dal ciclo di cure.
La stessa logica viene poi estremizzata all'interno di una fattispecie contrattuale particolarmente creativa che è quella del *Payment by Result*, che scarica interamente sul produttore l'onere del farmaco nei casi in cui i risultati terapeutici attesi non vengano conseguiti.
Con questa tipologia di contratto, infatti, il farmaco viene venduto alle aziende sanitarie e ospedaliere a prezzo pieno ma, una volta analizzata l'efficacia terapeutica del medicinale sui pazienti trattati, l'azienda è tenuta a rimborsare per intero (tramite nota di credito) l'importo ricevuto per il trattamento dei pazienti non rispondenti alla terapia, che dunque non proseguiranno il trattamento.
É evidente che la misurazione dell'impatto terapeutico di un dato farmaco, che si pone alla base di queste fattispecie contrattuali atipiche, deve avvenire secondo delle modalità di monitoraggio condivise e predeterminate dall' AIFA e dall'azienda nello stesso contratto.
Nella gestione degli accordi negoziali di condivisione del rischio un ruolo centrale è occupato dai Registri di monitoraggio AIFA, volti a descrivere la popolazione che utilizza il farmaco e raccogliere più approfonditamente dati *post-marketing* per definire l'efficacia del farmaco nella pratica clinica e consentire, in ultima istanza, una migliore ponderazione dell'impatto terapeutico (ed economico) dei farmaci ad alto costo per il SSN[437].
I contratti atipici di condivisione del rischio negoziabili tra AIFA e aziende appena analizzati, denominati anche *Managed Entry Agreements* (MEA), permettono complessivamente di garantire un buon bilanciamento tra l'adeguata remunerazione degli investimenti delle aziende farmaceutiche, l'accesso ai farmaci orfani ed un'efficiente allocazione delle risorse pubbliche.

[437] I Registri di monitoraggio AIFA rappresentano uno strumento a promuovere l'appropriatezza prescrittiva per i farmaci ad alto costo per il SSN e, come evidenziato dal Cergas, uno strumento molto importante di programmazione sanitaria, costituendo un'eccellente fonte informativa sul ruolo che il farmaco riveste nei percorsi diagnostico-terapeutici erogati ai pazienti. Così: *Primo Rapporto di ricerca 2013: i farmaci biotecnologici e le politiche nazionali e regionali per il loro governo*, a cura del Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech (CeSBio).

3.2.4. La rimborsabilità dei farmaci orfani: quali criticità nella pratica?

Affrontato il tema dell'accesso a livello nazionale in termini di rimborsabilità del farmaco orfano, preme ora evidenziare che molte criticità dell'accesso ai farmaci orfani nell'ordinamento italiano sono riconducibili alla grande varietà delle politiche regionali e locali in materia sanitaria.

Infatti, anche in seguito alla concessione della rimborsabilità a livello nazionale e all' inserimento del farmaco orfano rimborsato nel Prontuario Farmaceutico Nazionale, l'esistenza dei Prontuari Terapeutici Regionali come strumento di governo dell'accesso ai farmaci da parte dei SSR crea le condizioni per un accesso estremamente differenziato a seconda della regione di riferimento.

Un'eccezione è rappresentata dai farmaci classificati dall'AIFA come innovativi, per i quali, a partire dalla l. n. 189/2012, il SSN garantisce l'immediata disponibilità nei prontuari terapeutici regionali e locali[438], con la conseguenza che il clinico ha la possibilità di prescriverli indipendentemente dal loro inserimento in prontuario a livello regionale.

Per tutti gli altri farmaci e, per quanto qui rileva nello specifico, per i farmaci orfani che non godono dello status di innovatività, l' effettivo accesso al farmaco da parte dei pazienti è condizionato dalle tempistiche di inserimento nei prontuari regionali e/o locali, oltre che dal considerevole ritardo che si registra a livello nazionale nei tempi di valutazione del farmaco orfano ai fini della rimborsabilità[439].

Come si è evidenziato nel primo capitolo del presente elaborato, è appurato che le Regioni abbiano una discrezionalità circoscritta soprattutto a scelte organizzative, che non investono i prezzi e il regime di rimborsabilità e classificazione dei farmaci, di competenza esclusiva dell'AIFA[440]. Queste ultime non possono dunque introdurre deroghe all'erogazione dei farmaci di esclusivo uso ospedaliero inclusi nel Prontuario Terapeutico Nazionale, in quanto costituiscono parte integrante dell'assistenza ospedaliera rientrante tra

---

[438] Cfr. a riguardo art. 10, comma 2, l. n. 189/2012.

[439] Il terzo Rapporto OSSFOR ha infatti evidenziato che, seppur negli ultimi anni si sia registrato un miglioramento nei tempi impiegati da AIFA nel processo di negoziazione del prezzo e rimborso, si registrano ancora 239 giorni (contro i 100 giorni previsti dalla legge Balduzzi) dalla ricezione del dossier da parte dell'azienda alla pubblicazione della Determina in Gazzetta Ufficiale. Cfr. OSSFOR (2019), III° Rapporto Annuale OSSFOR – *La presa in carico dei pazienti con malattia rara: l'impatto dei nuovi LEA e dell'accorpamento delle ASL*, reperibile *online* su: http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/pubblicazioni/4154/.

[440] Ciò è stato affermato dal Consiglio di Stato nella sentenza n. 4900/2008 e ribadito in più pronunce, quali le sentenze del Consiglio di Stato nn. 490/2015, 4546/2017 e 5560/217. Confronta: F. MASSIMINO, *I LEA in materia farmaceutica: giurisprudenza ed evoluzione dal 2001 al 2017*, in (a cura di) G. F. FERRARI (2019), *Osservatorio del farmaco 2019*.

i LEA, e dunque da prescrivere a tutti i pazienti che li necessitino a prescindere dalla regione di riferimento, pena una lesione delle competenze dell'AIFA e la "*lesione dei diritti dei pazienti, discriminati in funzione della zona di residenza rispetto alla fruizione di terapie rientranti nei LEA*"[441].

Si viene insomma a determinare un conflitto tra l'intervento dello Stato, giustificato dalla qualificazione dell'assistenza farmaceutica come livello essenziale di assistenza e, dunque, dall'esigenza di garantire l'accesso uniforme e omogeneo su tutto il territorio nazionale dei farmaci inseriti nel Prontuario Farmaceutico Nazionale, e la libertà decisionale delle Regioni su cui, a fronte di tetti di spesa farmaceutica definiti a livello centrale, gravano i costi dell'assistenza farmaceutica[442].

Nella pratica, il risultato di tale conflitto è che per contenere la spesa le Regioni ritardano in diversa misura il recepimento nei prontuari a livello regionale e/o locale dei farmaci autorizzati dall'AIFA nei prontuari ospedalieri[443], in particolare per i farmaci ad alto costo, quali appunto i farmaci orfani.

Le ragioni delle esistenti disparità regionali nell'accesso ai farmaci orfani sono rintracciabili nelle "complicazioni" burocratiche derivanti dalla moltiplicazione delle richieste che il titolare dell'AIC deve fare in seguito alla contrattazione con AIFA per l'inserimento del farmaco nei prontuari regionali e/o locali[444], prima fra tutte la diversa frequenza con cui le Commissioni si riuniscono e la varietà di procedure di inserimento in prontuario, che cambiano significativamente da regione a regione[445].

Nonostante i farmaci orfani siano soggetti a tempi di valutazione più rapidi da parte delle Commissioni Terapeutiche incaricate dell'aggiornamento dei

---

[441] Cfr. Consiglio di Stato, sent. n. 4546/2017 in tema di raccomandazioni regionali sui farmaci limitative dei LEA, § 8 *fatto e diritto.*

[442] L. PACE (2017), *I vincoli di spesa e le esigenze di bilancio nelle dinamiche della spesa farmaceutica. Profili di costituzionalità*, in *Diritto e Società*, n. 1/2017.

[443] C. DE VINCENTI (2011), *Mercato e intervento pubblico nel crocevia della farmaceutica*, in C. DE VINCENTI, R. FINOCCHI GHERSI, A. TARDIOLA (a cura di), *La Sanità in Italia - Organizzazione, governo, regolazione, mercato*, 2011, p. 9.

[444] Si rileva infatti che in gran parte delle Regioni italiane esiste un prontuario terapeutico ospedaliero regionale (PTOR) vincolante che regola l'accesso ai farmaci a livello regionale. Altre regioni si riferiscono invece a prontuari terapeutici ospedalieri (PTO) e a prontuari terapeutici di area vasta (PTAV). Così: ICOM

[445] Per fare un esempio, in alcune regioni l'azienda titolare di AIC può presentare domanda di inserimento in prontuario direttamente alla Commissione regionale; in altri casi, la richiesta di inserimento deve pervenire da un clinico. Così: ICOM (2011), *Policy paper Accesso ai farmaci nelle Regioni italiane. Analisi dell'evoluzione della Governance multilivello della politica farmaceutica alla luce dell'Accordo Stato-Regioni sui farmaci innovativi*, reperibile *online*.

prontuari rispetto alle altre tipologie di medicinali[446], è stato rilevato che "*la designazione di farmaco orfano non sembra essere un elemento preferenziale per il loro inserimento immediato nei prontuari*"[447], senza escludere che ciò potrebbe anche essere parzialmente dovuto al fatto che si tratti di farmaci resi disponibili indipendentemente dall'inclusione nei prontuari, poichè rivolti a pochi pazienti con richiesta per definizione motivata da parte dei clinici.
Tuttavia, un'ulteriore difficoltà nell'accesso a questa tipologia di farmaci risiede proprio nel fatto che i clinici responsabili sperimentino spesso difficoltà nell'esercizio della loro libertà di scelta prescrittiva a causa della mancanza di risorse a livello delle singole strutture ospedaliere.
Un position paper di ASSOBIOTEC del 2018 ha infatti messo in evidenza come molte difficoltà siano presenti altresì a livello locale, a causa della mancanza di risorse nelle singole ASL o nelle singole strutture ospedaliere di riferimento, che riscontrano peraltro notevoli difficoltà di pianificazione al momento della stesura dei *budget* a causa della bassa e difficilmente predicibile incidenza delle patologie rare[448].
Ne risulta che le tempistiche di accesso ai farmaci orfani possono essere estremamente differenziate a seconda delle regioni e delle ASL di riferimento, con la problematica del difficile equilibrio tra garanzia del diritto alla salute e esigenze di contenimento della spes apubblica che domina il tema dell'accesso ai farmaci orfani non solo a livello nazionale, ma anche a livello regionale e locale.
A livello nazionale, l'*iter* di negoziazione del prezzo rimborsabile tra AIFA e aziende farmaceutiche è improntato alla garanzia di un accordo di rimborso che sia il più vantaggioso possibile per il SSN, ma che al contempo consenta l'accesso alle terapie più avanzate (e costose) da parte dei cittadini. A tal fine, come si è visto, si sono consolidate delle forme di accordo di rimborso condizionato particolarmente "creative" che consentono di evitare, o comunque di ridurre significativamente, la dispersione delle risorse del SSN e di garantire al contempo l'accesso alle terapie più innovative da parte dei pazienti.

---

[446] Confronta, per *Primo Rapporto di ricerca 2013: i farmaci biotecnologici e le politiche nazionali e regionali per il loro governo*, a cura del Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech (CeSBio).
[447] *Primo Rapporto di ricerca 2013: i farmaci biotecnologici e le politiche nazionali e regionali per il loro governo*, a cura del Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech (CeSBio), cit. p. 8.
[448] *Position paper* del Gruppo di Lavoro Malattie rare e farmaci orfani, a cura di Federchimica Assobiotec (Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie), Maggio 2018, reperibile *online* su: https://assobiotec.federchimica.it/docs/default-source/default-document-library/salute_mr-e-fo.pdf?sfvrsn=f1bfb5e7_2.

A livello regionale, si evidenziano ancora molte disparità nei tempi di accesso a causa della presenza di prontuari regionali differenziati, che portano a un prolungamento dei tempi di disponibilità uniforme del farmaco sul territorio nazionale.
Quanto detto finora vale per i farmaci autorizzati dall'EMA e approvati e rimborsati dall'AIFA per specifiche indicazioni. Tuttavia, ancora oggi, molte malattie rare non dispongono di terapie farmacologiche approvate: ci si pone dunque il problema di come garantire la tutela del diritto alla salute dei pazienti affetti da queste patologie.
Una parziale soluzione a questo problema è offerta, nel nostro ordinamento, da alcuni strumenti normativi di cui si parlerà in maniera più approfondita nel paragrafo successivo, che consentono di fornire un accesso precoce al farmaco a determinate categorie di pazienti qualora non esista una terapia farmacologica approvata in Italia volta a trattare una determinata patologia.

3.3 Strumenti di accesso precoce ai farmaci orfani

Come si è già evidenziato nel corso della trattazione, l'autorizzazione all'immissione in commercio è un atto necessario (anche se non sufficiente) perchè un farmaco possa essere utilizzato nella pratica clinica, in quanto sancisce il convincimento, da parte delle autorità regolatorie, della sussistenza di un adeguato profilo di sicurezza e di efficacia del farmaco candidato.
Tuttavia, per le patologie particolarmente gravi per le quali non esistono terapie autorizzate, quelle autorizzate siano inefficaci o, ancora, per quelle per cui vi sia una terapia efficace ancora in fase di approvazione, l'ordinamento italiano ammette la possibilità che si possa parzialmente ed eccezionalmente disapplicare la fase della concessione dell'AIC, qualora vi siano dei farmaci potenzialmente utili a trattare tale patologia o a ridurre le sofferenze dell'assistito, seppur non ancora autorizzati.
É dunque possibile, per determinati pazienti affetti da gravi patologie, la somministrazione di farmaci anche in assenza della pervenuta approvazione da parte delle autorità regolatorie qualora questi ultimi rappresentino, alla luce di un bilanciamento tra il valore della sicurezza e quello dell'efficacia delle cure, l'unica - anche se incerta - alternativa per migliorarne le condizioni di salute.

Questa possibilità interseca il profilo della libertà di cura (uno dei due volti del diritto alla salute[449]) nella sua accezione pretensiva[450], che si configura quando il paziente richiede di utilizzare un farmaco non ancora validato, ma per cui i limitati dati disponibili fanno pensare possa trarne beneficio.
La libertà di cura nella sua accezione positiva implica tuttavia che la richiesta del paziente di utilizzare un farmaco non registrato e di sottrarsi al percorso autorizzativo stabilito dalle autorità regolatorie per un auspicato miglioramento complessivo delle proprie condizioni si scontri con il suo diritto alla salute, inteso come diritto a ricevere trattamenti sicuri e accertati attraverso criteri metodologici basati sull'evidenza, condivisi dalla comunità scientifica.
Al contempo, la possibilità di sottoporsi a trattamenti non autorizzati in determinate condizioni è riconducibile a una concezione dinamica del diritto alla salute, che ricomprende nella nozione di cure tutte le terapie e i trattamenti volti ad alleviare "*il pregiudizio fisico ed esistenziale dell'assistito, ancorché senza apprezzabili risultati in ordine al possibile regresso della malattia*"[451].
Ci si chiede dunque se "*l'autodeterminazione del paziente implichi anche il rischio di sperimentare su di sè trattamenti di cui ignora la nocività*"[452].
L'inesistenza di valide alternative terapeutiche non rappresenta una mera ipotesi astratta, quanto una realtà piuttosto frequente nel campo delle malattie rare, a causa dei tempi e dei costi che lo sviluppo e la commercializzazione di un farmaco orfano richiede.
La richiamata circostanza rende necessaria l'adozione ed implementazione di specifiche politiche di incentivazione per i farmaci orfani ulteriori rispetto a quelle attualmente previste dall'ordinamento, le quali risultino più efficaci: a tali fini è necessaria la destinazione specifica di una quota consistente di risorse economiche verso questo delicato settore.
Per ovvie ragioni, la somministrazione di questi trattamenti non autorizzati, che "*si collocano entro la zona grigia di un percorso di validazione iniziato ma non ancora concluso, plausibile ma non completamente verificato*"[453], costituisce

[449] Per una panoramica sul diritto alla salute come diritto di libertà confronta: D. MORANA (2018), *La salute come diritto costituzionale*, p. 33 ss.
[450] In tal senso si esprime il documento di lavoro del Comitato Nazionale per la Bioetica, *Cura del caso singolo e trattamenti non validati (cd. "uso compassionevole")*, pubblicato il 27 febbraio 2015, reperibile *online*;
[451] Sentenza n. 9969 della Cass. civ. Sez. lavoro, del 18 giugno 2012.
[452] Documento di lavoro del Comitato Nazionale per la Bioetica, *Cura del caso singolo e trattamenti non validati (cd. "uso compassionevole")*, pubblicato il 27 febbraio 2015, reperibile *online*, p. 8.
[453] OSSFOR (2017), II° Quaderno di OSSFOR – *Early Access Programmes per i farmaci*, reperibile *online* su: http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/wp-content/uploads/2017/09/OSSFOR_Quaderno_2_EAPs_Digitale_AW-2.pdf.

un'eccezione alla regola di accesso al farmaco ordinaria che, come accennato, per i farmaci orfani è la procedura di autorizzazione centralizzata condotta dall'Agenzia Europea dei medicinali. Risulta infatti evidente la complessità, innanzittutto etica, della questione della somministrazione di cure il cui profilo di sicurezza ed efficacia non sia del tutto accertato in base ad evidenze scientifiche.
Nell'ordinamento italiano vi sono sostanzialmente quattro strumenti legislativi volti a garantire un accesso precoce ai medicinali per i quali non si sia ancora perfezionato il procdimento di autorizzazione, che verranno singolarmente analizzati di seguito: l'accesso ex legge n. 648/1996[454]; il fondo AIFA del 5% (istituito con la legge n. 326/2003); il DM 7 settembre 2017 recante "*disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica*"[455] che disciplina l'uso compassionevole dei medicinali e la legge 8 aprile 1998, n. 94, recante "*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*" che ne disciplina l'uso *off-label*.

3.3.1 Accesso ex legge n. 648/1996

La legge n. 648/1996 prevede l'erogazione a carico del SSN di alcune categorie di farmaci, inseriti in apposito elenco, qualora non esista una valida alternativa terapeutica per il trattamento di alcune patologie ritenute particolarmente gravi. Nello specifico, sono collocabili all'interno dell'elenco della l. n. 648 i farmaci innovativi autorizzati in altri Stati ma non in Italia, quelli non ancora autorizzati ma per cui siano disponibili risultati di studi clinici almeno di fase 2 e, infine, quelli autorizzati in Italia per un'altra indicazione purchè siano già disponibili risultati di studi clinici di fase 2[456].
Per l'inserimento di un farmaco in questa lista è necessario inoltrare una richiesta adeguatamente documentata all'AIFA[457], che dev'essere approvata in

[454] Legge 23 dicembre 1996, n. 648, "*Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536*, recante *"misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996*".
[455] Il DM 7 settembre 2017 ha abrogato il precedente D.M. 8 maggio 2003 "*Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica*").
[456] Cfr. art. 1, comma 4, decreto-legge n. 536/1996, convertito senza modificazioni dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648.
[457] La richiesta può provenire dalle associazioni pazienti, da società scientifiche, da aziende sanitarie o, ancora, può essere un'iniziativa della CTS dell'AIFA, e deve includere una serie di documentazioni quali una relazione sulla patologia priva di alternativa terapeutica, i dati clinici disponibili e informazioni sulle sperimentazioni cliniche ancora in corso, una stima della spesa

via definitiva dalla CTS, con dispensazione a carico del servizio farmaceutico delle strutture prescrittrici o dell'azienda sanitaria locale di residenza del paziente[458].

A partire dalla l. n. 79/2014, che ha modificato la l. n. 648/96, anche qualora vi sia un'alternativa terapeutica valida nell'ambito dei medicinali già autorizzati, è poi possibile inserire nell'elenco della l. n. 648 e dunque erogare a carico del SSN "*i medicinali utilizzabili per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico- scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza*"[459].

In base alla lista dei farmaci appartenenti all'elenco della l. n. 648/96 pubblicata da AIFA sul sito ufficiale (aggiornata al 4 settembre 2020), i farmaci orfani destinati al trattamento delle malattie rare inseriti nell'elenco sono 28, utilizzabili per 33 indicazioni terapeutiche diverse[460]. A partire dal 2007, l'elenco della l. n. 648 è stato poi integrato da una sezione comprendente i cd. farmaci per uso consolidato, utilizzabili per indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate in base a un uso consolidato supportato da dati di letteratura per il trattamento di patologie nell'adulto e nel paziente in età pediatrica, anch'essi inseriti in apposite liste divise a seconda dell'area terapeutica di intervento[461].

3.3.2 Fondo AIFA del 5%

Un ulteriore strumento legislativo che garantisce un accesso precoce ai medicinali non ancora autorizzati è la legge n. 326/2003, che ha istituito il fondo AIFA del 5%.

Come si è già accennato in precedenza, il fondo AIFA 5% è finanziato con il 50%[462] dei contributi versati dalle aziende farmaceutiche (pari al 5% del proprio

---

per l'utilizzo della terapia, il numero di pazienti che ne potrebbero usufruire e il piano terapeutico proposto. Così: https://www.aifa.gov.it/legge-648-96.

[458] I servizi farmaceutici sono inoltre obbligati a trasmettere all'Assessorato Regionale competente (per successivo invio ad AIFA) una scheda di monitoraggio contenente i dati relativi alla spesa sostenuta e al numero di pazienti trattati con i medicinali inseriti nell'elenco della l. n. 648. Così: Fondazione AIOM (2019), *Early Access in Italia. Le regole che definiscono l'accesso anticipato ai farmaci anticancro*, reperibile *online*.

[459] Art. 1, comma 4-bis, decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, inserito dalla legge 16 maggio 2014, n. 79.

[460] Lista farmaci 648/96, sito AIFA, reperibile *online* su: https://www.aifa.gov.it/legge-648-96.

[461] https://www.aifa.gov.it/legge-648-96.

[462] Il restante 50% della somma dei contributi versati dalle aziende è invece destinato alla ricerca sull'uso dei farmaci.

fatturato) ed è volto all'acquisto di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura per gravi patologie, in attesa della commercializzazione.
La richiesta di accesso al fondo AIFA 5%, a differenza dell'elenco di cui alla l. n. 648 (per cui la richiesta di inserimento nell'elenco viene inoltrata per indicazione terapeutica), è su base nominale, nel senso che viene inoltrata all'AIFA (tramite le Regioni) dai centri di riferimento e dalle strutture specialistiche con riferimento al trattamento di un singolo paziente, sotto la responsabilità del medico curante. A supporto della richiesta le strutture devono infatti inviare una relazione clinica del paziente e il piano terapeutico proposto con relativa spesa[463].
É interessante notare come l'AIFA, per cercare di garantire un impiego efficiente delle risorse del fondo, non prenda in considerazione le richieste di accesso per le quali non sia stata già esplorata la disponibilità dell'azienda farmaceutica a fornire il medicinale in uso compassionevole ai sensi del D.M. 7 settembre 2017, che ha dato attuazione all'art. 158, comma 10, del d. lgs. n. 219/2006[464].

3.3.3 DM 7 settembre 2017: l'uso compassionevole

Come ben lascia intendere l'utilizzo del termine "compassionevole", ai sensi dell'art. 83, comma 2, Regolamento CE n. 726/2004, l'uso compassionevole di un medicinale consiste nella "*messa a disposizione, per motivi umanitari, di un medicinale* - che dev'essere oggetto di domanda di AIC o essere sottoposto a sperimentazione clinica - *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*"[465].
La somministrazione compassionevole prevede la fornitura gratuita da parte dell'azienda farmacuetica di medicinali non autorizzati soggetti a sperimentazione clinica, di medicinali provvisti dell'AIC per indicazioni

[463] Cfr. OSSFOR (2017), I° Rapporto Annuale OSSFOR – *Impatto e governance delle malattie rare e dei farmaci orfani*, reperibile *online* su: http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/wp-content/uploads/2017/11/OSSFOR_Rapporto_Annuale2017_Digitale.pdf.
[464] L'art. 158, comma 10, del d. lgs. n. 219/2006 statuisce infatti che con Decreto Ministeriale siano stabiliti i criteri per l'uso Compassionevole dei medicinali non ancora registrati.
[465] Art. 83, comma 2, regolamento n. 726/2004.

diverse da quelle autorizzate e di medicinali autorizzati in altri paesi ma ancora non disponibili in Italia[466].

Il D.M. 7 settembre 2017 prevede che si possa ricorrere alla somministrazione compassionevole di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica per il trattamento di pazienti affetti da patologie gravi o rare che li pongano in serio pericolo di vita, ma anche per il trattamento di pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica conclusa[467].

Ai sensi dell'art. 2, comma 2, lettera a), dello stesso D.M., è tuttavia necessario che tali medicinali siano già oggetto di studi clinici sperimentali di fase 3 o, nei casi in cui la malattia ponga il paziente in pericolo di vita, di studi conclusi di fase 2 e che i dati disponibili su tali sperimentazioni siano sufficienti per formulare un giudizio positivo sull'efficacia e sulla tollerabilità del farmaco in questione.

Qualora si abbia a che fare con pazienti affetti da malattie rare o tumori rari, bastano invece studi clinici conclusi di fase 1 che abbiano documentato la sicurezza del medicinale anche in indicazioni diverse da quella per cui si richiede l'uso compassionevole, in modo tale da rendere fondata la possibilità per il paziente di ottenere un beneficio clinico dalla somministrazione.

La richiesta per l'uso compassionevole di un farmaco è presentata in ogni caso dalla figura del medico e, qualora si tratti di malattie rare (come anche di tumori rari), specificatamente dal medico che dirige il centro regionale di riferimento per il trattamento delle malattie rare[468], e deve essere preventivamente valutata, con tutta la documentazione a supporto[469], dal Comitato etico competente.

Quest'ultimo deve poi trasmettere il proprio parere circa la richiesta di uso compassionevole all'AIFA, che è sempre tenuta ad essere preventivamente informata dall'azienda sulle date di attivazione e di chiusura dei programmi di uso compassionevole[470] e che ha sempre la facoltà di sospendere o vietare l'impiego del medicinale in questione qualora ritenga che lo richiedano esigenze di tutela della salute pubblica[471].

---

[466] Art. 1, comma 1, lettera a), D.M. 7 settembre 2017.

[467] Art. 2, D.M. 7 settembre 2017.

[468] Ivi, art. 3, commi 1 e 2.

[469] La documentazione comprende, tra le altre cose, una relazione sulla motivazione clinica per cui si richiede l'uso compassionevole del farmaco, le modalità di somministrazione e posologia la cui sicurezza sia stata dimostrata nel corso delle sperimentazioni cliniche su cui si basa la richiesta, la dichiarazione di disponibilità dell'azienda a fornire gratuitamente il medicinale, la dichiarazione di assunzione di responsabilità da parte del medico richiedente, il modello di informazione al paziente e dati relativi alla sicurezza, efficacia e tollerabilità del farmaco. Così: *ivi*, art. 4, comma 1.

[470] *Ivi*, art. 5.

[471] Ivi, art. 4, comma 4.

In un'ottica di vigilanza post-*market*ing, il D.M. 7 settembre 2017 prescrive infine che i medici e gli altri operatori sanitari segnalino eventuali sospette reazioni avverse di cui vengano a conoscenza per i medicinali utilizzati nell'ambito delle cure compassionevoli al responsabile di farmacovigilanza, che provvederà a inviare la segnalazione all'AIFA e all'azienda che ha fornito il medicinale.
La normativa riguardante l'uso compassionevole dei farmaci pone dunque, come si è visto, molta attenzione sulla difficoltà di condurre studi che abbiano un'adeguata potenza statistica nel settore delle malattie rare e, alla luce di tali specificità, prevede un accesso ancor più anticipato per quanto riguarda la conclusione delle procedure di sperimentazione clinica richiesta ai fini della somministrazione compassionevole di un farmaco non validato: nel caso delle malattie rare e dei tumori rari, infatti, l'accesso è possibile già alla conclusione di studi clinici di fase 1.
É tuttavia evidente che l'uso compassionevole, come più in generale l'accesso a terapie ancora non validate dalla comunità scientifica, si configura pur sempre come una situazione percorribile eccezionalmente per pazienti affetti da patologie gravi per i quali non esiste una valida alternativa terapeutica tra quelle autorizzate, dunque sottoposta al verificarsi di rigide condizioni e non finalizzata a garantire l'accesso al farmaco su ampia scala.

3.3.4 L'accesso ex legge n. 94/1998: l' uso off-label

L'ultimo strumento normativo che garantisce forme di accesso precoce ai farmaci orfani contemplato dal nostro ordinamento è la legge n. 94/1998, che disciplina l'uso *off-label* dei medicinali.
La presente legge è stata adottata in seguito alla vicenda del caso Di Bella, che è stata oggetto di una grande attenzione mediatica e che sostanzialmente riguardava la possibilità di utilizzare congiuntamente *off-label* una serie di farmaci singolarmente autorizzati (il cd. multitrattamento Di Bella) per la cura di alcune patologie tumorali: la problematica centrale era dunque rappresentata dal fatto che l'utilizzo congiunto di questi farmaci non era stato precedentemente sperimentato e validato dalla comunità scientifica.
Ai sensi dell'art. 3, del d.l. 17 febbraio 1998, n. 23, recante "*disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria*", convertito con modificazioni dalla l. 8 aprile 1998, n. 94, seppur il medico nel prescrivere un farmaco si debba attenere alle indicazioni terapeutiche previste dall'AIC, in singoli casi può prescrivere (sotto la sua diretta responsabilità e previa acquisizione del consenso informato del

paziente) un medicinale per un'indicazione diversa da quella autorizzata qualora ritenga, in base a elementi obiettivi, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali già autorizzati e purchè tale impiego sia consolidato e conforme a linee guida derivanti da pubblicazioni scientifiche accreditate a livello internazionale[472].

In seguito, la legge n. 244/2007 (Finanziaria del 2008) ha previsto che la prescrizione *off-label* di un farmaco, pur essendo conforme a linee guida derivanti da pubblicazioni scientifiche accreditate a livello internazionale, non possa mai avere luogo se il farmaco non sia almeno alla fase 2 della sperimentazione.

Nell'intento originario della normativa sulla prescrizione *off-label*[473], dunque, l'utilizzo dei farmaci fuori indicazione deve costituire non una prassi generalizzata, quanto una circostanza eccezionale limitata a specifici casi individuali.

Tuttavia di recente, come attenta dottrina[474] ha evidenziato, la logica sottostante la l. n. 94/1998 sembra essersi sostanzialmente capovolta a seguito dell'intervento del decreto legge 20 marzo 2014, n. 36[475], convertito con la l. n. 79/2014.

Quest'ultimo ha infatti aggiunto all'art. 1, comma 4, del d.l. n. 536/96 (convertito con l. n. 648/96) il comma 4-bis, che prevede che il ricorso a farmaci *off-label* a carico del SSN sia possibile anche qualora sussista un'alternativa terapeutica autorizzata ma il ricorso a farmaci non autorizzati sia economicamente meno oneroso per il SSN, purchè tale utilizzo sia conforme alle acquisizioni della scienza medica[476].

Con questo provvedimento si giunge quindi ad ammettere il ricorso a farmaci *off-label* ai fini del contenimento della spesa pubblica, conformemente a quanto

---

[472] Art. 3, d.l. 17 febbraio 1998, n. 23, recante "*disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria*", convertito con modificazioni dalla l. 8 aprile 1998, n. 94.

[473] La prescrizione *off-label* di un farmaco può implicarne un suo uso per indicazioni diverse da quella autorizzata, ma anche una modalità e una via di somministrazione diversa o, ancora, un dosaggio diverso da quello autorizzato.

[474] L. PACE (2017), *I vincoli di spesa e le esigenze di bilancio nelle dinamiche della spesa farmaceutica. Profili di costituzionalità*, in *Diritto e Società*, n. 1/2017.

[475] Decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36, recante "*disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, nonche' di impiego di medicinali meno onerosi da parte del Servizio sanitario nazionale*".

[476] Art. 1, comma 4-bis, d.l. n. 536/96, convertito con l. n. 648/96.

ammesso dall'AIFA nell'ambito dell'intricata vicenda Avastin-Lucentis in merito all'erogazione *off label* del farmaco "Avastin*"* a carico del SSN[477].
Se, dunque, originariamente, la disciplina riguardante l'uso *off-label* di un farmaco prevedeva che si consentisse in via eccezionale e individuale l'uso di un farmaco al di fuori delle indicazioni per cui era stato autorizzato (previa, ovviamente, verifica della sua efficacia ed equivalenza terapeutica) per soddisfare le esigenze cliniche di un singolo paziente, si ammette ora la possibilità di integrare ai criteri di natura tecnico-scientifica che devono orientare le decisioni allocative in ambito farmaceutico delle valutazioni di ordine economico, ampliando le prospettive di utilizzo di un farmaco *off-label* sulla base di queste ultime.
É interessante notare che la possibilità di consentire la rimborsabilità di un farmaco *off-label* (previa verifica dell'equivalenza terapeutica) qualora presenti un costo inferiore rispetto a quello autorizzato per il trattamento di una patologia, come nel caso Avastin-Lucentis[478], consente al contempo di

[477] La vicenda Avastin-Lucentis, d'accordo con parte della dottrina ha infatti avuto un risvolto che si è esteso ben oltre la risoluzione della specifica controversia, segnando una vera e propria svolta in materia dei criteri che dominano le scelte allocative nel settore farmaceutico. Fu in quell'occasione che l'AIFA, con la determina 23 giugno 2014 "*Inserimento di una indicazione terapeutica del medicinale per uso umano «bevacizumab - Avastin» nell'elenco ex lege n. 648/1996*" disponeva la possibilità di erogare Avastin (nonchè il medicinale più economico) *off-label* per il trattamento della degenerazione maculare senile al posto di Lucentis (appositamente autorizzato per tale indicazione), purché fossero soddisfatte delle specifiche condizioni. In particolare, era previsto che la somministrazione di Avastin *off-label* avvenisse in centri specializzati, che il farmaco dovesse essere riconfezionato per uso oftalmico secondo le norme di buona preparazione (cd. GMP, *Good Manufacturing Practices*) esclusivamente all'interno delle farmacie ospedaliere, che il paziente desse il suo consenso informato e che venisse istituito un registro per il monitoraggio delle somministrazioni *off-label* e delle eventuali reazioni avverse. Così: art. 2, determina AIFA del 23 giugno 2014.
Conformemente all'orientamento adottato da AIFA, la Corte di Giustizia dell'Unione Europea, con la sentenza della Corte (Prima Sezione) del 21 novembre 2018, *Novartis Farma SpA contro Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e a*. nell'ambito della causa C-29/17, ha escluso che il quadro normativo nazionale impugnato violasse il diritto UE, affermando che quest'ultimo non vieta agli Stati membri di rimborsare attraverso il SSN il costo sostenuto per l'utilizzo *off-label* di farmaci autorizzati per usi terapeutici diversi da quelli indicati nell'AIC, ma per cui il farmaco si è dimostrato egualmente efficace.
Infatti il giudice europeo, richiamando la sua precedente giurisprudenza, ha evidenziato come, in conformità con l'art. 168, par. 7, TFUE, "*il diritto dell'Unione non pregiudica la competenza degli Stati membri ad (...) adottare norme miranti a disciplinare il consumo dei prodotti farmaceutici salvaguardando l'equilibrio finanziario dei loro sistemi sanitari*". Così: sentenza CGUE *Novartis c. Aifa*, punto 48.
[478] Per completezza, si vuole evidenziare come il caso Avastin-Lucentis abbia posto molti interrogativi dal punto di vista della tutela della concorrenza e della tutela del paziente, affrontati da un'importante giurisprudenza amministrativa. Ci si riferisce, nello specifico, alla sentenza n. 4990/2019 del Consiglio di Stato che, nell'ambito del caso Avastin Lucentis, ha confermato i provvedimenti sanzionatori dell'Antitrust italiano nei confronti di Novartis e Roche a seguito

realizzare a pieno il significato che la Costituzione attribuisce al diritto alla salute: quello di curare, a parità di risorse, una quota maggiore della popolazione, al contempo garantendo una maggiore sostenibilità della spesa farmaceutica.

Tuttavia, fermo restando la portata innovativa della sentenza in esame in materia di rimborsabilità dei farmaci *off-label*, è evidente che si possa aprire il campo a considerazioni e valutazioni di natura economica solo qualora esista, per trattare una data patologia, un'alternativa terapeutica non autorizzata meno costosa rispetto a quella autorizzata.

Se, al contrario, ci si muove all'interno di un ambito complesso come quello dei farmaci orfani destinati alla cura delle malattie rare, il discorso muta radicalmente: a una grande varietà di patologie gravemente debilitanti e che rappresentano una minaccia per la vita dei pazienti si contrappone infatti spesso una mancanza assoluta di terapie specifiche volte a trattarle, con la conseguenza che la prescrizione *off-label* di farmaci (anche non orfani) autorizzati per altre patologie rappresenta spesso l'unica possibilità di intervento da parte dei medici per migliorare le condizioni di vita dei pazienti, pur comportando inevitabilmente un certo livello di rischio per la loro salute[479].

dell'accertamento di un' "*intesa orizzontale restrittiva della concorrenza volta ad ottenere una differenziazione artificiosa dei farmaci Avastin e Lucentis*", in violazione dell'art. 101 TFUE. Così: *Considerato in fatto n. 2,* sentenza del Consiglio di Stato n. 4990/2019. L'Antitrust italiano aveva infatti rilevato come le due aziende farmaceutiche avessero messo in atto, fin dal 2011, una complessa strategia commerciale e comunicativa volta a manipolare la percezione dei rischi dell'uso *off-label* di Avastin in ambito oftalmico (dunque a incentivare la domanda di Lucentis, più costoso per il SSN) nonostante la loro consapevolezza circa la scarsità di evidenze sugli eventi avversi derivanti dall'utilizzo fuori indicazione di tale farmaco, comportando di fatto una grave "*limitazione nell'accesso alle cure per pazienti affetti da gravi patologie*". Così: Adunanza del 27 febbraio 2014 dell'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato.

[479] Ciò è vero in particolare per il trattamento di patologie rare gravemente debilitanti nei bambini, spesso trattati *off-label* con farmaci indicati per individui adulti. Come la stessa AIFA ha evidenziato, infatti, la disponibilità dei farmaci adatti ai bambini rappresenta una sfida importante, se si considera che la percentuale dei farmaci per l'età pediatrica su cui sono state effettuate sperimentazioni è inferiore al 50% , con un conseguente frequente utilizzo di farmaci *off-label* negli individui in età pediatrica. Così: https://www.aifa.gov.it/farmaci-e-pediatria-.

Conclusioni

Nel corso della presente trattazione si è tentato di condurre un'analisi quanto più esaustiva possibile del tema dell'accesso ai farmaci orfani in Italia e delle problematiche ad esso attinenti.
Nel primo capitolo, in cui si è offerto un inquadramento più generale della disciplina del farmaco nell'ordinamento italiano, ci si è soffermati sulla particolare natura giuridica del bene-farmaco, tanto intrinsicamente pericoloso quanto "costituzionalmente necessario".
Con riguardo al primo profilo, si è analizzata l'evoluzione della disciplina dell'autorizzazione all'immissione in commercio, evidenziando come la disciplina del farmaco rappresenti il modello di un tipo di amministrazione definita come "*amministrazione di rischio"*, essendo l'intervento pubblico legittimo per la sussistenza di un sospetto (scientificamente fondato) di pericolo.
Con riguardo al secondo profilo, relativo al farmaco come bene "costituzionalmente necessario", si è cercato di inquadrare il diritto di accesso al farmaco da un punto di vista costituzionale e legislativo.
Da una prospettiva costituzionale, si è analizzato il diritto di accesso al farmaco in relazione al diritto alla salute ex art. 32 Costituzione e in relazione alla giurisprudenza sul diritto alla salute come diritto "finanziariamente condizionato".
Dal punto di vista legislativo, ci si è concentrati invece sui livelli essenziali di assistenza in materia farmaceutica previsti dal DPCM sui LEA del 2017, improntati a un accesso al farmaco che sia il più universalistico possibile, nell'ambito di un procedimento di definizione dei LEA ispirato al principio di leale collaborazione tra Stato e Regioni, queste ultime responsabili dell'erogazione delle prestazioni incluse nei LEA ma anche del contenimento della spesa farmaceutica.
Dopo un breve *excursus* riguardante una serie di misure introdotte a partire dagli anni 2000 per contenere la spesa farmaceutica regionale, si è evidenziato come, proprio per fare i conti con le esigenze di contenimento della spesa, le Regioni abbiano inoltre cercato a più riprese di limitare la rimborsabilità di alcuni farmaci di classe A, scardinando il bilanciamento delle competenze Stato-Regioni posto a tutela dei livelli essenziali di assistenza.
D'accordo con la giurisprudenza costituzionale e amministrativa, che si è più volte espressa sull'argomento, si ritiene infatti che ogni intervento regionale che interferisca con le competenze dell'AIFA in materia di valutazione scientifica,

approvazione e classificazione dei farmaci ai fini della rimborsabilità, rischi nella pratica di svuotare il diritto alla salute della sua fondamentalità.
Tuttavia, come si è già evidenziato all'interno del presente elaborato, si è convinti del fatto che il rischio dello "svuotamento" della portata normativa del diritto alla salute ex art. 32, d'accordo con parte della dottrina, non emerga solo in relazione alla giurisprudenza del diritto alla salute come diritto finanziariamente condizionato e, dunque, in relazione al conflitto tra Stato e Regioni, il primo responsabile della fissazione dei LEA e le seconde responsabili della loro attuazione e della spesa pubblica farmaceutica.
Si ritiene infatti che tale rischio emerga anche con riferimento alle dinamiche di determinazione dei prezzi che possono instaurarsi in sede di negoziazione del prezzo rimborsabile del farmaco, non solo nell'eventualità in cui un accordo sul prezzo tra AIFA e azienda non venga raggiunto, ma anche qualora il processo di negoziazione si prolunghi notevolmente ritardando l'accesso a farmaci che rappresentano l'unica alternativa terapeutica disponibile per i malati rari.
Come dimostra anche il caso *sofosbuvir,* le valutazioni economiche giocano fin troppo speso un peso preponderante in queste dinamiche di negoziazione: da un lato, l'AIFA mira a garantire l'accesso al farmaco ad un prezzo che sia il più vantaggioso possibile per il SSN (anche nell'ottica di garantirne l'accesso, a parità di risorse, a più pazienti), dall'altro l'azienda mira alla contrattazione di un prezzo rimborsabile che sia quanto più remunerativo possibile.
E' evidente che in questo processo di negoziazione l'azienda può ricoprire, a seconda dei casi, una posizione privilegiata dinnanzi al "dovere" dello Stato di garantire l'accesso al farmaco: cioò è particolarmente vero per quei farmaci che hanno un costo estremamente elevato, talvolta proibitivo, per il SSN, ma che al contempo rappresentano l'unica alternativa terapeutica per trattare una data patologia.
Si è dunque innanzitutto cercato, nel secondo e terzo capitolo dell'elaborato, di dimostrare come il problema della rimborsabilità in un contesto di limitatezza delle risorse finanziarie sia particolarmente complesso per i farmaci orfani all'interno del processo di *Health Technology Assessment* che investe la negoziazione sul prezzo rimborsabile del farmaco condotta tra AIFA e aziende farmaceutiche.
Infatti, seppur si ritenga, alla stregua della normativa precedentemente analizzata, che l'ordinamento italiano sia particolarmente "sensibile" al tema delle malattie rare e dei farmaci orfani, si riscontrano delle complessità intrinseche al mercato del farmaco orfano che rendono più problematico l'accesso a questi farmaci da parte dei pazienti.

Per quanto riguarda il primo punto, si è visto che la normativa europea e quella italiana contengono una serie di incentivi e agevolazioni economiche volte proprio a favorire l'accesso del farmaco orfano sul mercato: tra i più importanti, oltre alle procedure di autorizzazione semplificate, l'esclusiva di mercato prevista dalla normativa europea e l'esonero dal meccanismo del *payback*.
D'accordo con il dispositivo della Corte nella sentenza n. 70/2017, si ritiene che il sacrificio della libera iniziativa economica privata che la normativa del *payback* a favore dei farmaci orfani costituisca un "ragionevole bilanciamento" tra il diritto alla salute e gli altri interessi costituzionalmente protetti, in nome della necessità di garantire l'innovazione farmaceutica, come affermato dal giudice costituzionale nella stessa sentenza.
Tuttavia, contrariamente a quanto affermato dal giudice e d'accordo con la dottrina, si ritiene che il dispositivo della sentenza sia criticabile perchè, seppur la Corte affermi la ragionevolezza della normativa impugnata in forza della finalità di promozione dell'innovazione farmaceutica, sembra che quest'ultima rappresenti in realtà "*il velo che nasconde il vero intento della normativa"*, ossia il contenimento della spesa farmaceutica pubblica.
Tralasciando la dubbia costituzionalità del meccanismo del *payback* a favore dei farmaci orfani e ferma restando la sua utilità come incentivo economico, si ritiene che la normativa in materia di *payback* sia emblematica di alcune delle difficoltà principali relative all'accesso al farmaco orfano: emerge infatti in maniera manifesta la più ampia tematica del bilanciamento tra la tutela del diritto alla salute, le esigenze di sostenibilità finanziaria del sistema e gli interessi economici dei privati.
Si è poi proseguito con un *excursus* sulla procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio (cui i farmaci orfani sono obbligatoriamente soggetti) e sulle forme di autorizzazione "semplificata" previste dalla normativa europea al fine di favorire un accesso più tempestivo al farmaco da parte dell'utenza, pur ponendo il focus principale sulla fase del *pricing*, e più nello specifico su quelle che sono le ragioni per così dire "strutturali" che rendono la questione della rimborsabilità dei farmaci orfani particolarmente problematica.
In primis, risulta più arduo applicare all'*iter* di negoziazione sui prezzi rimborsabili di questa tipologia di farmaci i normali criteri di valutazione del *value-based pricing* basati su un'analisi costi-benefici, a causa della rarità delle patologie che sono volti a trattare e della difficoltà nella generazione di evidenze scientifiche riguardanti le patologie stesse e i percorsi diagnostico-terapeutici ad esse riferiti, che rendono spesso incerto il rapporto costi/benefici di questi

farmaci e il "valore" marginale che apportano al sistema sanitario nel suo complesso.
L'incertezza sull'efficacia clinica di alcuni farmaci orfani è infatti spesso fonte di distorsioni in sede di negoziazione del prezzo rimborsabile, nel senso che si corre il rischio che si verifichino due situazioni opposte ma entrambe inefficienti dal punto di vista allocativo in termini di uguaglianza sostanziale nell'accesso al farmaco: una dispersione delle risorse del SSN destinate all'acquisto di farmaci che si rivelano *ex-post* inefficaci (o comunque meno efficaci di quanto atteso) o, nel caso opposto, una canalizzazione di risorse destinate all'acquisto di questi farmaci che si rivela *ex-post* insufficiente, determinando un *vulnus* del diritto alla salute dei malati rari.
In un contesto di limitatezza delle risorse finanziarie, aumenta infatti il rischio che lo Stato compia la scelta "tragica" di prioritizzare la rimborsabilità dei farmaci caratterizzati da un rapporto costi/benefici più "sicuro" (pur sempre nei limiti che caratterizzano tutti i processi di valutazione delle tecnologie sanitarie) e percepiti come dotati di una maggiore rilevanza sociale, in quanto magari affliggono una quota più vasta della popolazione e, a parità di risorse investite, permettono di trattare una platea più ampia di persone.
Si tratta insomma di un vero e proprio "dilemma morale", nonchè di una delle sfide di più difficile soluzione per gli attuali sistemi sanitari.
Per questa ragione, si ritiene che i contratti di prezzo rimborsabile atipici stipulabili tra AIFA e imprese che si sono diffusi negli ultimi decenni con riferimento ai medicinali più innovativi e ad alto costo somministrabili in regime ospedaliero consentano, in una certa misura, di risolvere il problema del dubbio rapporto costo/efficacia che spesso caratterizza questi farmaci e che può essere fonte di distorsioni in sede di negoziazione del prezzo rimborsabile a livello nazionale.
Tuttavia, al di là delle complessità che caratterizzano il processo di *Health Technology Assessment* effettuato dall'AIFA a livello nazionale per l'inserimento dei farmaci orfani in prontuario, ulteriori problematiche nell'accesso ai farmaci orfani si registrano, nella pratica, a livello regionale e locale.
Appurato infatti che le Regioni, ai fini del contenimento della spesa farmaceutica, non possano introdurre deroghe all'erogazione dei farmaci di uso ospedaliero inclusi nel Prontuario Terapeutico Nazionale, esse molto spesso ritardano il recepimento dei farmaci orfani autorizzati dall'AIFA nei prontuari ospedalieri regionali.

Ulteriori difficoltà sono presenti poi a livello locale: la libertà di scelta prescrittiva dei medici è spesso condizionata dalla mancanza di risorse nelle singole ASL e aziende ospedaliere.
Naturale conseguenza di queste differenziazioni a livello regionale e locale è che le tempistiche di accesso al farmaco da parte dei pazienti possono variare significativamente a seconda della Regione e della struttura di riferimento.
Si vuole quindi evidenziare come la tematica del difficile equilibrio tra garanzia del diritto alla salute e esigenze di contenimento della spesa pubblica domini il tema dell'accesso ai farmaci orfani sia a livello nazionale che a livello regionale e locale.
A livello nazionale, la tematica in questione rileva con riferimento alle caratteristiche per così dire "intrinseche" dei farmaci orfani, che rendono più problematico (rispetto a quanto avviene per i farmaci comuni) il processo di determinazione del prezzo rimborsabile in un contesto di limitatezza delle risorse finanziarie.
A livello regionale e locale, lo stesso tema rileva invece con riferimento al riparto di competenze tra Stato e Regioni, e in particolare alle difficoltà che sperimentano le Regioni, su cui gravano i costi dell'assistenza farmaceutica (pur a fronte di tetti di spesa farmaceutica definiti a livello centrale), ad assicurare l'erogazione dei farmaci di uso ospedaliero inclusi nel Prontuario Terapeutico Nazionale, che costituiscono parte integrante dell'assistenza ospedaliera rientrante tra i LEA.
A chiudere il quadro, si è voluta infine offrire al lettore un' analisi degli strumenti normativi che consentono un accesso precoce al farmaco a determinati pazienti affetti da patologie particolarmente gravi per cui non esistono terapie autorizzate sul territorio italiano, quelle autorizzate siano inefficaci o, ancora, per quelle per cui vi sia una terapia efficace ancora in fase di approvazione.
Si ritiene infatti che si tratti di un tema tanto importante quanto ancora più delicato dell'accesso ai farmaci orfani autorizzati, nella misura in cui il godimento del diritto alla salute individuale inteso come diritto di libertà (positiva), che si sostanzia nella richiesta (o pretesa) del paziente di utilizzare un farmaco non registrato per un auspicato miglioramento complessivo delle proprie condizioni, si scontra con il suo diritto alla salute inteso come diritto a ricevere trattamenti sicuri e accertati attraverso criteri metodologici basati sull'evidenza e condivisi dalla comunità scientifica.
Pur trattandosi di un tema che esula dai fini del presente elaborato, si ritiene sia indispensabile incrociare anche questa tematica ai fini di una trattazione dell'accesso ai farmaci orfani che sia quanto più esaustiva possibile.

Si auspica in tal senso che il presente elaborato costituisca un valido spunto di riflessione in merito alla normativa italiana in materia di farmaci orfani e, soprattutto, in merito alle problematiche più rilevanti che caratterizzano l'accesso a questa tipologia di farmaci nell'ordinamento italiano, sia da un punto di vista costituzionale e legislativo che da un punto di vista più concreto.
Seppur si registrino ancora notevoli ritardi nella procedura di *assessment* del farmaco orfano condotta dall'AIFA a livello nazionale, con tempi di valutazione che superano i 100 giorni del cd. *fast-track autorizzativo* previsto per i farmaci orfani dal decreto Balduzzi, si rilevano comunque miglioramenti rispetto agli anni precedenti.
Notevoli ritardi continuano invece a registrarsi nel recepimento dei farmaci orfani all'interno dei prontuari regionali e/o locali, con conseguenti discriminazioni sulla base del territorio di residenza nelle tempistiche di erogazione dei LEA.
In tal senso, si è fermamente convinti che garantire ai farmaci orfani l'immediato inserimento nei prontuari terapeutici ospedalieri regionali, alla stregua di quanto avviene per i farmaci innovativi, potrebbe portare a un auspicabile miglioramento dei tempi di accesso a questa tipologia di farmaci.
Questo costituisce infatti un aspetto particolarmente problematico per i pazienti affetti da malattie rare, trattandosi in genere di patologie gravemente debilitanti e potenzialmente letali sin dalla giovane età, ragione per cui un rapido accesso al farmaco aumenta notevolmente le aspettative di vita dei pazienti, per i quali questi farmaci rappresentano molto spesso l'unica speranza di cura.

Riassunto

Con il presente elaborato si cerca di esplorare da una prospettiva quanto più completa possibile l'accesso ai farmaci orfani in Italia, che si colloca al centro del macro-tema del difficile bilanciamento tra il diritto alla salute e le esigenze di contenimento della spesa, che costituisce il fil rouge di tutto l'elaborato.
Articolando la trattazione in tre capitoli, si parte dal "generale", quindi dalla disciplina del farmaco nell'ordinamento italiano e da un inquadramento del bene-farmaco dal punto di vista costituzionale e legislativo, per poi arrivare al "particolare", ossia ad un approfondimento delle complessità che caratterizzano l'accesso al farmaco orfano.
Per questa ragione, la trattazione si articola in tre capitoli. Il primo capitolo offre un inquadramento più generale della disciplina del farmaco nell'ordinamento italiano, il secondo si sofferma sulla nozione di farmaci orfani e sul regime speciale ad essi applicabile e il terzo si concentra sull'accesso al farmaco orfano, e più specificamente sul regime di autorizzazione all'immissione in commercio applicabile a questa tipologia di farmaci e sulla fase del *pricing*.
Nel primo capitolo ci si sofferma sulla particolare natura giuridica del bene-farmaco, tanto intrinsicamente pericoloso quanto "costituzionalmente necessario".
Con riguardo al primo profilo, si è analizzata l'evoluzione della disciplina dell'autorizzazione all'immissione in commercio a partire dal Testo Unico delle leggi sanitarie e dal r.d. 3 marzo 1927, n. 478, per arrivare al d. lgs. n. 219/06 attualmente vigente (normativa di attuazione della Direttiva 2001/83/CEE), evidenziando come la disciplina del farmaco rappresenti il modello di un tipo di amministrazione definita come "*amministrazione di rischio"*, essendo l'intervento pubblico legittimo per la sussitenza di un sospetto (scientificamente fondato) di pericolo[480]. Il che rende necessaria, come si è evidenziato, la sussistenza di meccanismi di contenimento del rischio che consistono sia in forme di autorizzazione preventiva sia in poteri di farmacovigilanza.
Per quanto riguarda il secondo profilo, il farmaco è strumentale alla tutela della salute. Il suo accesso è dunque costituzionalmente necessario e oggetto di tutela da parte dell'ordinamento, che deve fare in modo di garantire l'accesso al farmaco in condizioni di uguaglianza: vale a dire, sostanzialmente, garantirne la rimborsabilità.

[480] P. SAVONA (2011), *L'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci tra diritto comunitario e diritto interno,* n. 11-2011, in *Rivista di diritto amministrativo*.

Nel primo capitolo si vuole poi inquadrare il diritto di accesso al farmaco da un punto di vista costituzionale e legislativo.
Da una prospettiva costituzionale, si analizza il diritto di accesso al farmaco in relazione al diritto alla salute ex art. 32 Costituzione e in relazione alla giurisprudenza sul diritto alla salute come diritto "finanziariamente condizionato" [481].
Dal punto di vista legislativo, ci si concentra sui livelli essenziali di assistenza in materia farmaceutica previsti dal DPCM sui LEA del 2017, fortemente improntati a un accesso al farmaco che sia il più universalistico possibile, nell'ambito di un procedimento di definizione dei LEA ispirato al principio di leale collaborazione tra Stato e Regioni.
Le Regioni sono infatti responsabili, in ultima istanza, dell'erogazione delle prestazioni incluse nei livelli essenziali di assistenza, ma al contempo sempre più "schiacciate" dalle istanze di contenimento della spesa farmaceutica.
Molteplici misure sono state infatti introdotte a partire dagli anni 2000 al fine di contenere la spesa farmaceutica a livello regionale e prevedere dei meccanismi interni di compensazione della spesa eventualmente eccedente il tetto prefissato.
Dopo un breve excursus riguardante queste misure, si è evidenziato come, proprio per fare i conti con le esigenze di contenimento della spesa, le Regioni abbiano cercato a più riprese di limitare la rimborsabilità di alcuni farmaci di classe A, scardinando il bilanciamento delle competenze Stato-Regioni posto a tutela dei livelli essenziali di assistenza di cui all'art. 117 Cost.
Come evidenziato in diverse occasioni anche dalla giurisprudenza costituzionale e amministrativa, è infatti l'AIFA ad avere la competenza esclusiva, a livello nazionale, della valutazione scientifica, dell'approvazione e della classificazione dei farmaci ai fini della rimborsabilità, ai sensi dell'art. 48, comma 5, del suo decreto istitutivo.
Si è poi accennato come, ai fini del contenimento della spesa pubblica farmaceutica, un ruolo cruciale sia giocato dalla determinazione del prezzo dei medicinali rimborsabili a carico del SSN, oggetto di un processo di negoziazione tra l'AIFA e l'azienda produttrice: seppur infatti l'impresa abbia la facoltà di stabilire liberamente il prezzo del farmaco, nel nostro ordinamento quest'ultimo è ammesso al regime di rimborsabilità solo entro i limiti stabiliti dallo Stato, ispirati da una restrittività crescente.
A tale riguardo, si è evidenziato come il rischio dello "svuotamento" della portata normativa del diritto alla salute ex art. 32, o meglio del diritto d'accesso al farmaco, non emerga soltanto in relazione alla giurisprudenza sul diritto alla

[481] Cfr. Corte Cost., sent. n. 455/90.

salute come diritto finanziariamente condizionato, ma anche in relazione alle dinamiche di fissazione dei prezzi dei farmaci[482], articolate intorno a un processo di negoziazione tra AIFA e aziende farmaceutiche entro cui l'azienda, a seconda dei casi, può ricoprire una posizione negoziale privilegiata.

Il primo capitolo del presente elaborato si chiude così con una riflessione riguardante l'inconciliabilità tra l'esigenza di garantire l'accesso al farmaco in condizioni di uguaglianza sostanziale e la necessità di mantenere la stabilità dell'equilibrio economico e finanziario, in un quadro estremamente complesso che va ben oltre la "statica" considerazione delle risorse disponibili, dipendendo anche dalle dinamiche di negoziazione dei prezzi tra AIFA e aziende farmaceutiche (che a seconda dei casi possono prolungarsi considerevolmente ritardando l'accesso al farmaco da parte dell'utenza).

Nel secondo e terzo capitolo dell'elaborato si è quindi cercato di dimostrare come il problema della rimborsabilità in un contesto di limitatezza delle risorse finanziarie sia particolarmente complesso per i farmaci orfani, sia a livello nazionale all'interno del processo di *Health Technology Assessment* che investe la negoziazione sul prezzo rimborsabile del farmaco condotta tra AIFA e aziende farmaceutiche, sia a livello regionale e locale.

A tal fine, rileva innanzitutto approfondire la nozione di farmaco orfano ed il *framework* regolatorio relativo all'accesso a questa tipologia di farmaci.

Nella seconda parte dell'elaborato si fornisce quindi una definizione di farmaco orfano, si approfondiscono le ragioni che giustificano l'adozione di un regime speciale per questa tipologia di farmaci e si descrive la procedura di designazione di farmaco orfano prevista dalla normativa europea, che permette di avere accesso ad una serie di incentivi e agevolazioni specificatamente rivolti alle aziende produttrici di farmaci orfani.

Partendo dalla prima normativa in materia di farmaci orfani, vale a dire quella statunitense risalente all'*Orphan Drug Act* del 1983, si analizzano gli incentivi previsti dalla legislazione europea e italiana, entro cui un'importanza particolare è ricoperta dall'esclusiva di mercato e dall'esonero dal meccanismo del *payback*. Un focus particolare è stato posto proprio su quest'ultimo, o meglio su un simile incentivo applicabile ai farmaci innovativi, giudicato dalla Corte Costituzionale come legittimo nella sentenza n. 70/2017 con un dispositivo che è stato successivamente contestato da parte della dottrina[483], in quanto ritenuto essere

[482] M. CELEPIJA (2020), *Profili giuridici per l'analisi della vicenda Sofosbuvir: contesto, istituti, attori e criticità. Verso un ripensamento del ruolo pubblico in materia di definizione dei prezzi dei farmaci?*, in *Rivista Federalismi.it*, reperibile *online*.

[483] L. PACE (2017), *I vincoli di spesa e le esigenze di bilancio nelle dinamiche della spesa farmaceutica. Profili di costituzionalità*, in *Diritto e Società*, n. 1/2017, p. 34.

espressione di un "bilanciamento diseguale ma inverso"[484], in cui l'art. 81 Cost. viene assunto come traguardo e dunque prevale sul diritto alla salute, contrariamente a come dovrebbe essere.
Ci si è brevemente soffermati sulla sentenza in questione al fine di mettere in luce la complessità delle questioni che emergono in materia di rimborsabilità dei farmaci orfani, che si ricollegano alla più ampia questione del difficile bilanciamento tra la tutela del diritto alla salute, gli interessi economici dei privati e le esigenze di sostenibilità finanziaria del sistema, ponendo pertanto la normativa nazionale in perenne evoluzione.
Proseguendo con il terzo capitolo, riguardante l'accesso ai farmaci orfani, ci si focalizza specificamente sulle due grandi "macro-fasi" che consentono l'accesso del farmaco orfano sul mercato: l'autorizzazione all'immissione in commercio e la fase del *pricing*, che consiste in un *iter* di negoziazione tra AIFA e azienda per la determinazione del prezzo rimborsabile del farmaco, vale a dire il prezzo massimo di cessione del farmaco alle strutture del SSN da parte dell'azienda.
In primis, si analizza la procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio cui i farmaci orfani sono obbligatoriamente soggetti[485] per poi passare in rassegna le forme di autorizzazione "semplificata" previste dalla normativa europea al fine di favorire un accesso più tempestivo al farmaco da parte dell'utenza.
Per quanto riguarda invece la fase del *pricing,* si approfondisce il tema della rimborsabilità del farmaco orfano, e più nello specifico si approfondiscono le ragioni "strutturali" che rendono la questione della rimborsabilità del farmaco orfano particolarmente problematica rispetto ai farmaci comuni e che aumentano il rischio di distorsioni in sede di negoziazione del prezzo rimborsabile tra AIFA e impresa.
Si è infatti osservato come risulti più arduo applicare all'*iter* di negoziazione sui prezzi rimborsabili di questa tipologia di farmaci i normali criteri di valutazione del *value-based pricing* basati su un'analisi costi-benefici, a causa della rarità delle patologie che sono volti a trattare e della difficoltà nella generazione di evidenze scientifiche riguardanti le patologie stesse e i percorsi diagnostico-terapeutici ad esse riferiti, che rendono spesso incerto il rapporto costi/benefici di questi farmaci e il "valore" marginale che apportano al sistema sanitario nel suo complesso.

[484] I. CIOLLI (2015), *L'art. 81 della Costituzione: da limite esterno al bilanciamento a super principio,* in *Quaderni costituzionali*.
[485] Cfr. art. 3 del Regolamento n. 726/2004.

L'incertezza sull'efficacia clinica di alcuni farmaci orfani è infatti spesso fonte di vere e proprie distorsioni in sede di negoziazione del prezzo rimborsabile, nel senso che si corre il rischio che si verifichino due situazioni opposte ma entrambe inefficienti dal punto di vista allocativo in termini di uguaglianza sostanziale nell'accesso al farmaco: una dispersione delle risorse del SSN destinate all'acquisto di farmaci che si rivelano *ex-post* inefficaci (o comunque meno efficaci di quanto atteso) o, nel caso opposto, una canalizzazione di risorse destinate all'acquisto di questi farmaci che si rivela *ex-post* insufficiente, determinando un *vulnus* del diritto alla salute dei malati rari.
Il principale fattore di complessità risiede dunque nel fatto che si tratti di farmaci molto costosi che rappresentano molto spesso l'unica valida alternativa terapeutica per la cura di una patologia che affligge una quota relativamente ristretta di pazienti.
In un contesto di limitatezza delle risorse finanziarie, aumenta infatti il rischio che lo Stato compia la scelta "tragica" di prioritizzare la rimborsabilità dei farmaci caratterizzati da un rapporto costi/benefici più "sicuro" (pur sempre nei limiti che caratterizzano tutti i processi di valutazione delle tecnologie sanitarie) e percepiti come dotati di una maggiore rilevanza sociale (in quanto magari affliggono una quota più ampia della popolazione e, a parità di risorse investite, permettono di trattare una platea più vasta di persone).
Per questa ragione, le decisioni prese in materia di rimborsabilità dei farmaci orfani finiscono per avere anche un risvolto "etico", toccando il più ampio tema delle preferenze sociali nella destinazione delle risorse pubbliche.
In tal senso, l'accesso ai farmaci orfani rappresenta un vero e proprio "dilemma morale", nonchè una delle più grandi sfide di sostenibilità per i sistemi sanitari, sempre più schiacciati tra le pressanti esigenze di sostenibilità finanziaria e la necessità di garantire la tutela della salute con accesso alle cure in condizioni di eguaglianza sostanziale nell'accesso al farmaco.
Pertanto negli ultimi decenni, nell'ottica di un'ottimizzazione delle risorse del SSN e di un'allocazione che sia il più efficiente possibile, si è delineata una specifica sottocategoria di contratti di prezzo rimborsabile stipulabili tra AIFA e imprese riferita ai medicinali più innovativi e ad alto costo somministrabili in regime ospedaliero, entro cui rientrano molti farmaci orfani.
Si ritiene che questi contratti di prezzo rimborsabile "atipici" stipulabili tra AIFA e aziende farmaceutiche consentano, in una certa misura, di risolvere il problema del dubbio rapporto costo/efficacia che spesso caratterizza questi farmaci e che può essere fonte di distorsioni in sede di negoziazione del prezzo rimborsabile.
Tralasciando le complessità che caratterizzano il processo di *Health Technology Assessment* effettuato dall'AIFA a livello nazionale per l'inserimento dei farmaci

orfani in prontuario, si rileva poi come ulteriori problematiche nell'accesso ai farmaci orfani si registrano, nella pratica, a livello regionale e locale.
Seppur, infatti, le Regioni non possano introdurre deroghe all'erogazione dei farmaci di uso ospedaliero inclusi nel Prontuario Terapeutico Nazionale, in quanto costituiscono parte integrante dell'assistenza ospedaliera rientrante tra i LEA (e dunque da prescrivere a tutti i pazienti che li necessitino a prescindere dalla regione di riferimento), è su di esse che gravano i costi dell'assistenza farmaceutica, pur a fronte di tetti di spesa farmaceutica definiti a livello centrale.
Ne risulta che, per contenere la spesa, le Regioni ritardano il recepimento nei farmaci autorizzati dall'AIFA nei prontuari ospedalieri regionali, e questo vale in maniera particolare per i farmaci ad alto costo, quali appunto i farmaci orfani.
In generale, le disparità regionali nell'accesso ai farmaci orfani sono rintracciabili nelle complicazioni burocratiche derivanti dalla moltiplicazione delle richieste che il titolare dell'AIC deve fare in seguito alla contrattazione con AIFA per l'inserimento del farmaco nei prontuari regionali e/o locali, prima fra tutte la diversa frequenza con cui le Commissioni di aggiornamento dei prontuari si riuniscono e la varietà di procedure di inserimento in prontuario, che cambiano significativamente da regione a regione[486].
Ulteriori difficoltà nell'accesso a questa tipologia di farmaci sono rintracciabili inoltre a livello locale, a causa della frequente mancanza di risorse nelle singole ASL e aziende ospedaliere (che condiziona la libertà di scelta prescrittiva dei medici) e delle difficoltà di pianificazione che le stesse strutture sperimentano nella stesura dei budget a causa della bassa e difficilmente predicibile incidenza delle malattie rare[487].
Ne risulta dunque che le tempistiche di accesso ai farmaci orfani possono essere estremamente differenziate a seconda delle regioni e delle ASL di riferimento, con la problematica del difficile equilibrio tra garanzia del diritto alla salute e esigenze di contenimento della spesa pubblica che domina il tema dell'accesso ai farmaci orfani non solo a livello nazionale, ma anche a livello regionale e locale.
A chiudere il quadro, si offre al lettore una succinta analisi degli strumenti normativi che, nell'ordinamento italiano, consentono un accesso precoce al

[486] Così: ICOM (2011), *Policy paper "Accesso ai farmaci nelle Regioni italiane. Analisi dell'evoluzione della Governance multilivello della politica farmaceutica alla luce dell'Accordo Stato-Regioni sui farmaci innovativi"*, reperibile *online*.
[487] *Position paper* del Gruppo di Lavoro Malattie rare e farmaci orfani, a cura di Federchimica Assobiotec (Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie), Maggio 2018, reperibile *online* su: https://assobiotec.federchimica.it/docs/default-source/default-document-library/salute_mr-e-fo.pdf?sfvrsn=f1bfb5e7_2.

farmaco a determinati pazienti affetti da patologie particolarmente gravi per cui non esistono terapie autorizzate, quelle autorizzate siano inefficaci o, ancora, per quelle per cui vi sia una terapia efficace ancora in fase di approvazione.
Questi strumenti sono nello specifico la legge n. 648/1996, il Fondo AIFA del 5%, il DM 7 settembre 2017 che disciplina l'uso compassionevole dei medicinali e la legge n. 94/1998, che ne disciplina l'uso *off-label*.
Si tratta infatti di un tema tanto importante quanto ancora più delicato dell'accesso ai farmaci orfani autorizzati, nella misura in cui il godimento del diritto alla salute individuale inteso come diritto di libertà (positiva), che si sostanzia nella richiesta (o pretesa) del paziente di utilizzare un farmaco non registrato per un auspicato miglioramento complessivo delle proprie condizioni, si scontra con il suo diritto alla salute inteso come diritto a ricevere trattamenti sicuri e accertati attraverso criteri metodologici basati sull'evidenza e condivisi dalla comunità scientifica.
Pur trattandosi di un tema che esula dai fini della presente trattazione, si ritiene sia indispensabile incrociare anche questa tematica ai fini di una trattazione dell'accesso ai farmaci orfani che sia quanto più esaustiva possibile.
Si auspica in tal senso che il presente elaborato costituisca un valido spunto di riflessione in merito alla normativa italiana in materia di farmaci orfani e, soprattutto, in merito alle problematiche più rilevanti che caratterizzano l'accesso a questa tipologia di farmaci nell'ordinamento italiano, sia da un punto di vista costituzionale e legislativo che da un punto di vista più concreto.
Seppur si registrino ancora notevoli ritardi nella procedura di *assessment* del farmaco orfano condotta dall'AIFA a livello nazionale, con tempi di valutazione che superano i 100 giorni del cd. *fast-track autorizzativo* previsto per i farmaci orfani dal decreto Balduzzi[488], si rilevano comunque miglioramenti rispetto agli anni precedenti.
Notevoli ritardi continuano invece a registrarsi nel recepimento dei farmaci orfani all'interno dei prontuari regionali e/o locali, con conseguenti discriminazioni sulla base del territorio di residenza nelle tempistiche di erogazione dei LEA.
In tal senso, si è fermamente convinti che garantire ai farmaci orfani l'immediato inserimento nei prontuari terapeutici ospedalieri regionali, alla stregua di quanto avviene per i farmaci innovativi, potrebbe portare a un auspicabile miglioramento dei tempi di accesso ai farmaci orfani.

[488] Cfr. OSSFOR (2019), III° Rapporto Annuale OSSFOR – *La presa in carico dei pazienti con malattia rara: l'impatto dei nuovi LEA e dell'accorpamento delle ASL*, reperibile *online* su: http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/pubblicazioni/4154/.

Questo costituisce infatti un aspetto particolarmente problematico per i pazienti affetti da malattie rare, trattandosi in genere di patologie gravemente debilitanti e potenzialmente letali sin dalla giovane età: un rapido accesso al farmaco aumenta notevolmente le aspettative di vita dei pazienti, per i quali questi farmaci rappresentano molto spesso l'unica speranza di cura.

Bibliografia

Agenzia Europea dei medicinali (EMA), *Il sistema normativo europeo per i medicinali. Un approccio unitario alla regolamentazione dei medicinali in tutta l'Unione europea*, 2016;

Alcimed, *Study on orphan drugs: Overview of the conditions for marketing orphan medicines,* 2005, reperibile *online*;

ANASTASI (2017), *La tutela della salute e le esigenze della concorrenza: un difficile bilanciamento per i farmaci innovativi,* in *Rivista elettronica Amministrazione in cammino*.

BALBONI (2001), *Il concetto di "livelli essenziali e uniformi" come garanzia in materia di diritti sociali*.

BARBARESCHI, *Tecniche argomentative della Corte costituzionale e tutela dei diritti sociali condizionati. Riflessioni a partire dal diritto alla salute*, in *Rivista Federalismi.it*, n. 13/2018, reperibile *online*;

BELLETTI (2009), voce *Livelli essenziali delle prestazioni*, in Enciclopedia giuridica Treccani;

BERTARINI (2016), *L'organizzazione pubblica europea a presidio del medicinale orfano: poteri autorizzatori ed incentivi economici*, in *Diritto e Giustizia*, n. 3/2016.

BIN (1992), *Diritti e argomenti, Il bilanciamento degli interessi nella giurisprudenza costituzionale*.

BOBBIO, MORINO (2010), *Lineamenti di Diritto sanitario*.

BOHRER, PRINCE (1999), *A tale of two proteins: the FDA's uncertain interpretation of the Orphan Drug Act*, in *Harvard Journal of law and technology*, vol. 12, n. 2/1999.

BUFFONI (2003), *La "tutela della concorrenza" dopo la riforma del Titolo V: il fondamento costituzionale ed il riparto di competenze legislative*, reperibile *online*.

BUSATTA (2019), *Farmaci off-label ed equilibrio interno dei sistemi sanitari: la parola della Corte di Giustizia*, in *DPCE online*, aprile 2019.

CAPRINO (2011), *Il farmaco, 7000 anni di storia – dal rimedio empirico alle biotecnologie*.

CARETTI (2002), *I diritti fondamentali. Libertà e diritti sociali*.

CARLASSARE (2013), *Priorità costituzionali e controllo sulla destinazione delle risorse*, in *Costituzionalismo.it*, n. 1/2013.

CASONATO (2017), *I farmaci, tra speculazioni e logiche costituzionali*, in *Rivista AIC*, n. 4/2017.

CAUDURO (2017), *L'accesso al farmaco*, reperibile *online*.

CAUDURO (2018), *Il paradigma del farmaco orfano*, in *Costituzionalismo.it*, n. 1/2018;

CELEPIJA (2020), *Profili giuridici per l'analisi della vicenda Sofosbuvir: contesto, istituti, attori e criticità. Verso un ripensamento del ruolo pubblico in materia di definizione dei prezzi dei farmaci?*, in *Rivista Federalismi.it*, reperibile *online*;

Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech (CeSBio), *Primo Rapporto di ricerca 2013: i farmaci biotecnologici e le politiche nazionali e regionali per il loro governo*, reperibile *online*.

CERGAS (2017), *Rapporto Oasi 2017. Osservatorio sulle Aziende e sul Sistema sanitario italiano*.

CIOLLI (2015), *L'art. 81 della Costituzione: da limite esterno al bilanciamento a super principio*, in *Quaderni costituzionali*.

COCOZZA (2001), *Profili di diritto costituzionale applicato all'economia tra libertà economiche ed integrazione sociale*, Vol. II, Torino.

Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), *Cura del caso singolo e trattamenti non validati (cd. "uso compassionevole")*, pubblicato il 27 febbraio 2015, reperibile *online*;

Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), *Farmaci orfani per le persone affette dalle malattie rare*, parere n. 99 del 25 novembre 2011.

Commissione Europea, *Inventory of the Union and Member States incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products. State of play*.

DE VINCENTI (2011), *Mercato e intervento pubblico nel crocevia della farmaceutica*, in C. DE VINCENTI, R. FINOCCHI GHERSI, A. TARDIOLA (a cura di), *La Sanità in Italia - Organizzazione, governo, regolazione, mercato*, 2011.

DEL GATTO (2019), *Poteri pubblici, iniziativa economica e imprese*.

DELSIGNORE (2014), *La regolazione dei prezzi dei farmaci*, in *Rivista della regolazione dei mercati*, fascicolo n. 2/2014.

DI GIROLAMO (2007), *Livelli essenziali e finanziamento dei servizi sanitari alla luce del principio di leale collaborazione*, in *Le Istituzioni del federalismo*, 2007.

EMPOLI, PORTA (2019), *I numeri di farmaci*, in (a cura di) G. F. FERRARI (2019), *Osservatorio del farmaco 2019*.

EVE YOUNG, SOUSSI (2017), *A comparative study on orphan drug prices in Europe*, in *Journal of Market Access & Health Policy*, 2017, reperibile *online*.

Federchimica Assobiotec (Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie), *Position paper* Gruppo di Lavoro Malattie rare e farmaci orfani, Maggio 2018, reperibile *online* su: https://assobiotec.federchimica.it/docs/default-source/default-document-library/salute_mr-e-fo.pdf?sfvrsn=f1bfb5e7_2.

Federfarma (2019), *La farmacia italiana 2018-2019*.

FERRAJOLI (1995), *Conversazione costituente e democrazia*, in (a cura di) B. AMOROSO (1995), *La strategia democratica nella società che cambia*.

FERRARA (2010), *Il servizio sanitario. Profili organizzativi*, in (a cura di) S. RODOTA', P. ZATTI, *Salute e Sanità, Trattato di biodiritto*.

FERRARI, MASSIMINO (2015), *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*.

FICICCHIA (2007), *Malattie rare e farmaci orfani. Profili giuridici,* in *Contratto e impresa. Europa,* fascicolo n. 1/2007.

Fondazione AIOM (2019), *Early Access in Italia. Le regole che definiscono l'accesso anticipato ai farmaci anticancro*, reperibile *online*.

GAUDIO (2017), *Intervento su Giuseppe Caronia,* in *Rivista Nomos. Le attualità nel diritto,* n. 3/2017.

GNES (2007), *Farmaci,* in *Trattato di diritto amministrativo europeo, parte speciale, II,* in (a cura di) M. P. CHITI, G. GRECO, Milano, 2007.

GOLA, voce *Farmaci,* in *Digesto Discipline Pubblicistiche,* IV edizione, Torino, 1991.

GOLA, voce *Farmacia e farmacisti*, in *Digesto Discipline Pubblicistiche,* IV edizione, Torino, 1991.

GRAF VON DER SCHULENBERG, FRANK (2015), *Rare is frequent and frequent is costly: rare diseases as a challenge for health care systems*, reperibile *online*.

GROSSI (1972), *Introduzione a uno studio sui diritti inviolabili nella costituzione italiana.*

I-COM (2011), *Accesso ai farmaci nelle Regioni italiane. Analisi dell'evoluzione della Governance multilivello della politica farmaceutica alla luce dell'Accordo Stato-Regioni sui farmaci innovativi*, reperibile *online*.

I-COM (2017), *Payback strikes back? Quali tasselli per completare il puzzle della nuova governance farmaceutica*, reperibile *online*.

LEVI (1975), *Aspetti pubblicistici dell'apertura e gestione delle farmacie*, in *Atti del XVIII Convegno di Studi di Scienza dell'Amministrazione*, Milano.

LOGROSCINO, SALERNO (2019), *La distribuzione dei farmaci tra libertà economiche e tutela della salute*, in *Rivista Federalismi.it*, reperibile *online*.

LUCIANI (1991), voce *Salute (diritto alla)*, in *Enciclopedia Giuridica Treccani*, XXVII, Roma.

LUCIANI (1995), *Sui diritti sociali*, in *Studi in onore di Manlio Mazziotti Di Celso*, vol. II.

LUCIANI (2002), *I diritti costituzionali tra stato e regioni (a proposito dell'art. 117, comma 2, lett. m della costituzione)*, in *Sanità pubblica*.

LUCIANI (2011), *I livelli essenziali delle prestazioni in materia sanitaria tra Stato e Regioni*, in E. CATELANI, G. CERRINA FERRONI, M. C. GRISOLIA (a cura di), *Diritto alla salute tra uniformità e differenziazione. Modelli di organizzazione sanitaria a confronto*, 2011.

LUCIANI (2012), *Costituzione, bilancio, diritti e doveri dei cittadini*, reperibile *online*.

MARCHETTI, CICCHETTI (2015), *La valutazione delle tecnologie sanitarie – Una guida pratica per le aziende sanitarie*, (a cura di) *Società Italiana di Farmacia Ospedaliera*, reperibile *online*.

MASSIMINO (2012), *I contratti per i prezzi rimborsabili delle specialità medicinali e gli accordi di prezzo e rimborso condizionato*, in *Sanità pubblica e privata*, 2012.

MASSIMINO (2018), *Il Consiglio di Stato rimuove i limiti all'accesso regionale dei medicinali*, in *Sanità pubblica e privata*, n. 3/2018.

MASSIMINO, *I LEA in materia farmaceutica: giurisprudenza ed evoluzione dal 2001 al 2017*, in (a cura di) G. F. FERRARI (2019), *Osservatorio del farmaco 2019.*

MORANA (2018), *La tutela della salute fra competenze statali e regionali: indirizzi della giurisprudenza costituzionale e nuovi sviluppi normativi*, in *Rivista AIC*, n. 1/2018.

MORANA (2018), *La salute come diritto costituzionale*.

NAPIONE, *Farmacie rurali, ospedaliere, cooperative e municipali*, in (a cura di) P. BODDA, *L'ordinamento sanitario (1967).*

NEGRI (2018), *Salute pubblica, sicurezza e diritti umani nel diritto internazionale*.

NISTICO' (2011), *Orphan drugs assessment in the centralised procedure*, in Ann Istituto Superiore di Sanità, vol. 47, numero 1, reperibile *online*.

Organizzazione Mondiale della Sanità (1977), *The selection of essential drugs. Report of a WHO Expert Committee, WHO Technical Report Series*, n. 615.

ORZELLA (2015), *Parole Chiave: Farmaci orfani*, in *Care*, n. 3/2015.

Osservatorio Farmaci Orfani (2017), I° Quaderno di OSSFOR – *La regolamentazione delle malattie rare e dei farmaci orfani*, reperibile *online*.

Osservatorio Farmaci Orfani (2017), I° Rapporto Annuale OSSFOR – *Impatto e governance delle malattie rare e dei farmaci orfani*, reperibile *online*.

Osservatorio Farmaci Orfani (2017), II° Quaderno di OSSFOR – *Early Access Programmes per i farmaci*, reperibile *online*.

Osservatorio Farmaci Orfani (2018), III° Quaderno di OSSFOR – *L'HTA dei piccoli numeri*, reperibile *online*.

Osservatorio Farmaci Orfani (2019), III° Rapporto Annuale OSSFOR – *La presa in carico dei pazienti con malattia rara: l'impatto dei nuovi LEA e dell'accorpamento delle ASL*, reperibile *online*.

Osservatorio Farmaci Orfani (2019), *L'impatto della legge di bilancio sui farmaci orfani*, reperibile *online*.

Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali, *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018,* reperibile *online*.

Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali, *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2019,* reperibile *online*.

PACE (2017), *I vincoli di spesa e le esigenze di bilancio nelle dinamiche della spesa farmaceutica. Profili di costituzionalità,* in *Diritto e Società,* n. 1/2017.

PANUNZIO, RECCHIA (2007), *Malattie rare: la ricerca tra etica e diritto - Atti del Convegno di studi, Roma, 14 febbraio 2006*.

PARDOLESI (1978), *Sul divieto di brevettazione di farmaci*, in *Foro.it*.

PARZIALE (2019), *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*, in *Rivista Contratto e impresa, n. 4-5/2016,* reperibile *online*.

PASTORI (1996), *La normativa comunitaria in tema di autorizzazione e vigilanza sui medicinali dalla direttiva n. 65/65 al regolamento n. 2309/1993*, in *Rivista italiana di diritto pubblico comunitario*, 1996.

PERFETTI (2017), *La tutela della salute nell'Unione europea attraverso l'azione nel campo delle malattie rare*, in *DPCE on line*, n. 1/2017;

PICAVET, MOREL, CASSIMAN, SIMOENS (2014), *Shining a light in the black box of orphan drug pricing*, in *Orphanet Journal of Rare Diseases*, reperibile *online*.

QUERCI (2011), *Sicurezza e danno da prodotti medicali*.

RODOTA' (2014), *Solidarietà: un'utopia necessaria*.

ROVERSI MONACO (1995), *Procedimento di determinazione del prezzo dei farmaci*, in *Seminari di studi giuridici in materia di farmaci*.

SANDULLI (2019), *Orphan drugs for the treatment of rare diseases. A comparative public law perspective*, in *Italian Journal of Public law*, n. 2/2019.

SAVONA (2011), *L'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci tra diritto comunitario e diritto interno*, n. 11-2011, in *Rivista di diritto amministrativo*.

SCACCIA (2001), *Gli strumenti della ragionevolezza nel giudizio costituzionale.*

SCAFFARDI, FORMICI (2017), *Farmaci orfani nel panorama europeo e nazionale: alla ricerca di un delicato equilibrio*, in *Rivista elettronica Amministrazione in cammino*.

SIFO (2015), *La valutazione delle tecnologie sanitarie. Una guida pratica per le aziende sanitarie*, (a cura di) M. MARCHETTI, A. CICCHETTI.
The Lancet Commissions, Essential medicines for universal health coverage, in *Lancet*, 28 gennaio 2017, reperibile *online*.

TUBERTINI (2008), *Pubblica amministrazione e garanzia dei livelli essenziali delle prestazioni. Il caso della tutela nella salute*.

VALERIANI (2018), *Accordo TRIPs e Diritto alla Salute: una lettura alla luce dei Diritti dell'Uomo*, in *Ius in itinere – Rivista giuridica online*;

VILLANO (2011), *Riforme del servizio farmaceutico dall'Unità d'Italia a inizio XXI secolo*.

Sitografia

www.aboutpharma.com

www.eur-lex.europa.eu

www.ec.europa.eu

www.normattiva.it

www.giustizia-amministrativa.it

www.cortecostituzionale.it

www.thelancet.com

www.aifa.gov.it

www.researchgate.net

www.sifoweb.it

www.astrid-*online*.it

www.i-com.it

www.osservatoriofarmaciorfani.it

www.curia.europa.eu

www.biomedcentral.com

www.regione.emilia-romagna.it

www.springer.com

Ringraziamenti

Questo elaborato simboleggia la fine di un lungo percorso di crescita accademica e personale, cui diverse persone hanno contribuito in maniera determinante. Ci tengo quindi a ringraziarle.
Ringrazio la Professoressa Morana e l'Avv. Flacco per la loro disponibilità e per i loro preziosi spunti e indicazioni nella stesura di questo elaborato.
Ringrazio Francesco e Melina per l'esperienza lavorativa che mi hanno dato l'opportunità di acquisire, che è stata determinante nella stesura di questa tesi e sarà altrettanto determinante nella mia crescita professionale.
Grazie ai miei genitori, cui devo più di quanto delle semplici parole possano esprimere, per il loro amore e supporto incondizionato e per avermi sempre motivata a fare del mio meglio.
Grazie a mio fratello, il regalo più grande che i miei genitori mi potessero fare, per l'amore e la cura che anche a distanza non ha mai mancato di trasmettermi.
Alle mie migliori amiche di sempre, che porto incessantemente con me, e ai miei migliori amici di Roma, che hanno reso questa città la mia seconda casa e questi cinque anni universitari i più belli che potessi mai desiderare: sarò sempre grata del fatto che le nostre vite si siano incrociate.
A Ettore, tassello fondamentale della mia vita, un grazie non basta per tutto il supporto e l'amore che mi hai dato in questi anni e mi continui a dare ogni giorno.